

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

SCHROECKSNADEL K, FUCHS D, NEURAUTER G, WIRLEITNER B
Immunmodulatorische Wirkung von Wein und Traubensaft

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (3) (Ausgabe für
Österreich), 14-18*

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (3) (Ausgabe für Schweiz)
11-15*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



**INTERDISZIPLINÄRES ORGAN FÜR PRÄVENTION UND
THERAPIE VON KRANKHEITEN DURCH ERNÄHRUNG**

Immunmodulatorische Wirkung von Wein und Traubensaft

K. Schroecksnadel¹, G. Neurauter^{1,2}, B. Wirleitner¹, D. Fuchs^{1,2}

Regelmäßiger Konsum moderater Mengen an Rotwein, aber auch anderer alkoholischer Getränke, verringert die Morbidität und Mortalität an koronaren Herzerkrankungen. Diese Beobachtung scheint mit günstigen Eigenschaften antioxidativer Inhaltsstoffe wie Polyphenole und Flavonoide in Zusammenhang zu stehen. Polyphenole und Flavonoide, die vorwiegend in der Schale von Trauben zu finden sind, scheinen die Blutgerinnung und den Cholesterinstoffwechsel günstig zu beeinflussen. In der Pathogenese vaskulärer Erkrankungen spielen Entzündungsreaktionen, Immunaktivierung und oxidativer Streß eine wichtige Rolle. Durch regelmäßigen moderaten Weinkonsum könnte die schädigende Wirkung reaktiver Sauerstoffmetabolite, die durch aktivierte Monozyten im Rahmen zellulärer Immunreaktionen gebildet werden, vermindert werden. Unsere Studien weisen darauf hin, daß Inhaltsstoffe von Wein und Traubensaft mit Immunaktivierungskaskaden interferieren. In-vitro-Experimente mit stimulierten peripheren mononukleären Blutzellen zeigten, daß sowohl Rot- und Weißwein als auch Traubensaft biochemische Prozesse, die durch das proinflammatorische Zytokin Interferon- γ induziert werden, blockieren. Durch Zugabe von Rot- und Weißwein bzw. Traubensaft zu stimulierten peripheren mononukleären Blutzellen wurde konzentrationsabhängig deutlich weniger Neopterin gebildet und der Tryptophanabbau signifikant vermindert, während Ethanolzugabe vergleichsweise wenig oder keinen Einfluß zeigte. Demnach könnten Inhaltsstoffe von Wein- und Traubensaft Immunaktivierungskaskaden, die z. B. für die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen von Bedeutung sind, über eine Hemmung der Zytokinproduktion unterdrücken.

Schlüsselwörter: Wein, Traubensaft, Indoleamin-(2,3)-dioxygenase, Neopterin

Immunomodulatory Effect of Wine and Grape Juice. Population-based studies suggest moderate and regular consumption of alcoholic beverages and especially of red wine to reduce morbidity and mortality from coronary heart disease. This phenomenon may be due to effects of antioxidant ingredients like polyphenols and flavonoids found mainly in the skin of grapes, and these substances seem to beneficially effect also platelet reactivity and lipid metabolism. Inflammation, immune activation and oxidative stress emerging from immune activation are crucial in the development and progression of cardiovascular disease. Damage caused by reactive oxygen species released from activated monocytic cells, may be reduced by wine consumption. Results obtained in our studies suggest that wine and also grape juice interfere strongly with immune activation cascades. In human peripheral blood mononuclear cells stimulated with mitogens phytohaemagglutinin and concanavalin A, red and white wines as well as grape juice suppressed neopterin production and tryptophan degradation in a dose-dependent manner. Since both these biochemical pathways are induced by Th1-type cytokine interferon- γ , data indicate that red and white wines as well as grape juice are able to counteract the release of this cytokine in activated T-cells. Ethanol had comparably small if any effect. Data suggest that antioxidant constituents of wine and grape juice are capable of interfering with immunologic pathways which are of relevance, e. g., in the pathogenesis of cardiovascular disease. **J Ernährungsmag 2004; 6 (3): 14–8.**

Key words: wine, grape juice, indoleamine-(2,3)-dioxygenase, neopterin

Epidemiologische Untersuchungen in der westlichen Welt belegen eine hohe Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen [1]. Klinische Studien haben vielfältige Mechanismen aufgedeckt, die in die Atherogenese involviert sind, und dadurch wurden verschiedene therapeutische Interventionsmöglichkeiten eröffnet. Neben den klassischen Risikofaktoren, wie erhöhtem Cholesterinspiegel, Rauchen und ungesundem, bewegungsarmem Lebensstil, scheint der Entzündungsreaktion, immunologischen Faktoren und oxidativem Streß eine wichtige Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zuzukommen [2–5]. Die komplexe und multifaktorielle Ätiologie erschwert die Behandlung, eine individuelle Therapie mit der Kombination verschiedener Medikamente ist häufig der einzige Ausweg. Aspirin, Beta-blocker, Hemmer des Angiotensin Converting Enzyme und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sowie HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) können die Atherogenese bzw. die Thrombusbildung verlangsamen und teilweise sogar revertieren und werden deshalb klinisch bevorzugt eingesetzt [6]. Allerdings ist die Behandlung mit mehreren Medikamenten nicht nur kostspielig, sondern auch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Immunaktivierung

Die Bedeutung von entzündlichen Reaktionen im Rahmen der Atherogenese und der Progression der Erkrankung ist durch zahlreiche Studien belegt. Entzündungsreaktionen, die beispielsweise durch Pathogene wie *Chlamydia pneumoniae* oder *Helicobacter pylori* ausgelöst werden [7], ziehen durch Chemotaxis immunkompetente Leukozyten aus dem Blut an. Monozyten migrieren durch das geschädigte Endothel und nehmen in der Arterienwand als Makrophagen Lipide auf, wodurch es in weiterer Folge zur Plaquebildung kommt. Interferon- γ (IFN- γ) ist ein potenter Stimulus für Monozyten/Makrophagen zur Bildung und Freisetzung reaktiver Sauerstoffmoleküle (ROS) als Teil der zytotoxischen und antimikrobiellen Aktivität dieser Zellen (Abb. 1). Daneben werden auch weitere proinflammatorische Zytokine gebildet. In der Folge werden umgebende Endothelzellen in mehrfacher Hinsicht beeinträchtigt: Endothelzellen bilden verstärkt Adhäsionsmoleküle aus, die die Bindung von Monozyten erleichtern, die glatte Muskulatur der Arterienwand beginnt zu wuchern und inflammatorische Kaskaden verstärken sich gegenseitig. Die Entzündungsreaktion führt auch zu einer gesteigerten Koagulabilität, die in weiterer Folge die Thrombusbildung fördert und zum Gefäßverschluß führen kann.

IFN- γ ist eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine und wird vor allem von aktivierten T-Lymphozyten im Rahmen der zellulären (= Th1-Typ) Immunantwort vermehrt freigesetzt. IFN- γ ist einerseits maßgeblich für die Initiation und Aufrechterhaltung proinflammatorischer Mechanismen verantwortlich, andererseits ist IFN- γ der bedeutendste Trigger für die Bildung von ROS durch

Eingelangt am 13. Jänner 2004; angenommen nach Revision am 27. Mai 2004

Aus dem ¹Institut für Medizinische Chemie und Biochemie, Leopold-Franzens-Universität, Innsbruck und dem ²Ludwig-Boltzmann-Institut für AIDS-Forschung, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dietmar Fuchs, Institut für Medizinische Chemie und Biochemie, Leopold-Franzens-Universität, 6020 Innsbruck, Fritz-Pregl-Straße 3; E-Mail: dietmar.fuchs@uibk.ac.at

Makrophagen (Abb. 1). Parallel dazu stimuliert IFN- γ die Bildung von Neopterin in humanen Makrophagen und den Abbau der essentiellen Aminosäure Tryptophan zu Kynurenin durch das Enzym Indolamin-(2,3)-dioxygenase (IDO). Beide immunbiochemischen Prozesse sind eng miteinander assoziiert und bei einer Reihe von Erkrankungen, die mit Immunstimulation einhergehen, werden erhöhte Neopterin-Konzentrationen und akzelerierter Tryptophanabbauraten beobachtet [8–11]. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist der Neopterin-Spiegel eng mit der Aktivität des atherogenetischen Prozesses verknüpft [12]. Parallel zum Anstieg des Neopterin wird dabei auch ein gesteigerter Tryptophanabbau beobachtet [13], ein Hinweis für die Bedeutung von IFN- γ in der Immunpathogenese koronarer Herzerkrankungen.

Antioxidative Vitamine und anti-inflammatorische Medikamente

Die mögliche Risikominderung durch alternative therapeutische Strategien wird vermehrt untersucht, vor allem die Applikation von antioxidativ wirksamen Vitaminen, um oxidativem Streß entgegenzuwirken und damit die Atherogenese zu hemmen. Allerdings ergab die Behandlung von Patienten mit antioxidativen Vitaminen wie β -Carotin, α -Tocopherol oder Vitamin C sowohl in Kombinationstherapien als auch in Monotherapie durchaus divergente Ergebnisse [14, 15]. Metaanalysen zeigten eher ernüchternde Resultate, das Fortschreiten der Krankheit konnte durch Applikation von Vitaminen nicht wirklich günstig beeinflusst werden [16]. Daneben steht die Erforschung der Wirkung alternativer, „natürlicher“ antioxidativ wirkender Substanzen, vor allem der Polyphenole und Flavonoide, im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Sie werden für das sogenannte „Französische Paradoxon“ verantwortlich gemacht: Bestimmte Regionen Frankreichs weisen trotz fettreicher Ernährung und „ungesunden“ Lebensstils eine vergleichsweise geringere Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen auf. Demnach scheint regelmäßiger moderater Konsum von Rotwein das Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken, zu vermindern [17]. Doch nicht nur Wein, auch andere alkoholische, aber auch alkoholfreie Getränke, die reich an Polyphenolen sind, z. B. Tee oder Kakao, scheinen kardiovaskuläre Erkrankungen günstig zu beeinflussen [18]. Anti-

oxidative Inhaltsstoffe wie Anthocyanine (Delphinidin), Proanthocyanidine, monomerische Flavanole, Flavonole (Quercetin), und Phenolsäuren, ebenso wie Stilbene-Derivate (Resveratrol), könnten Oxidationsprozessen, die durch erhöhte Radikalbildung im Rahmen inflammatorischer Reaktionen in der Arterienwand auftreten, entgegenwirken. Polyphenole werden z. B. in Trauben gebildet und sind vor allem in deren Blättern und der Schale vermehrt zu finden [19]. Sie verhindern durch direkte antioxidative Effekte und durch das Abfangen freier Radikale und anderer reaktiver Verbindungen z. B. auch die Oxidation des primären Antioxidans, α -Tocopherol (Vitamin E) [20]. Auch Flavonoide zeigen starke antioxidative Kapazität und könnten dadurch die Oxidation von Lipoproteinen und andere chemisch und enzymatisch mediierte Oxidationsreaktionen vermindern [21–23]. Weißwein enthält auch wirksame Polyphenole wie Tyrosol und Kaffeesäure, die oxidativen Streß und akut entzündliche Prozesse, z. B. durch Modulation der Produktion von Zytokinen wie Interleukin- (IL-)1 β , und IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-) α verringern [24,25]. Weinhaltstoffe könnten durch Modulation der Gerinnungskaskade und durch Unterbrechung inflammatorischer Kettenreaktionen die Atherogenese positiv beeinflussen: durch Verminderung der Aggregation von Thrombozyten, durch Erhöhung des HDL-Cholesterins und damit Senkung des LDL-Cholesterins sowie durch eine Verringerung der Produktion und Sekretion von Zytokinen [17, 20–25]. Eigene Ergebnisse aus *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, daß Inhaltsstoffe von Wein und Traubensaft in der Atherogenese relevante Immunaktivierungskaskaden unterbrechen können.

In-vitro-Effekte von Rot- und Weißwein und von Traubensaft

Die Effekte von Zytokinen auf die Interaktion zwischen T-Zellen und Makrophagen im Rahmen der zellulären (= Th1-Typ) Immunantwort können *in vitro* durch Quantifizierung ihrer biochemischen Wirkungen, wie Neopterinbildung und Tryptophanabbau, sensitiv erfaßt werden. Auf diesem Weg kann z. B. auch die Wirkung immunmodulierender Substanzen auf immunkompetente Zellen bestimmt werden [26, 27]. Mitogene stimulieren Neopterinbildung und Tryptophanabbau gleichzeitig in mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut (PBMC) [28, 29]. Dabei spiegelt die Neopterin-Konzentration im Zellkulturüberstand das Ausmaß zellulärer Immunaktivierung wider [8]. Analog dazu ist der Quotient der Konzentrationen des Produkts Kynurenin und des Substrats Tryptophan (Verhältnis Kynurenin zu Tryptophan = kyn/trp) eine empfindliche Methode für die Quantifizierung der Aktivität des Enzyms IDO [9, 10].

In unseren Untersuchungen wurden PBMC gesunder Blutspender verwendet, um den Einfluß von verschiedenen Rot- und Weißweinen auf die Neopterinbildung und den Tryptophanabbau zu prüfen [30]. Die Effekte wurden mit der Wirkung von frisch zubereitetem Traubensaft als nichtalkoholische Kontrolle sowie reinem Ethanol verglichen. PBMC wurden aus dem Vollblut freiwilliger, gesunder Blutspender durch Dichtezentrifugation gewonnen (Lymphoprep, Nycomed Pharma AS, Oslo, Norway), 6×10^6 Zellen/ml wurden in RPMI 1640 (PAA Laboratories, Linz, Austria) mit 10 % hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum (Biocrom, Berlin, Germany), 2 mM L-Glutamin (Serva, Heidelberg, Germany) und 50 μ g/ml Gentamycin (Bio-Whittaker, Walkersville, MD) kultiviert. Die Zellen wurden mit den Mitogenen Concanavalin A (ConA 10 μ g/ml) und Phytohämagglutinin (PHA 10 μ g/ml; beide von Sigma) stimuliert, und nach 48 h wurden die Kultur-

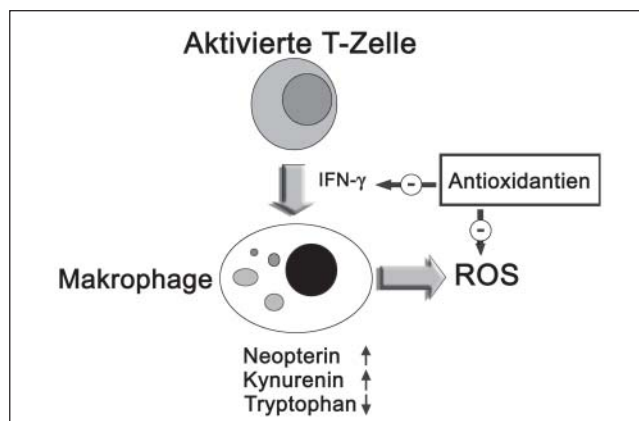


Abbildung 1: Das Th1-Typ-Zytokin Interferon- γ (IFN- γ) stimuliert humane Makrophagen einerseits zur Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS). Parallel dazu werden die Bildung von Neopterin und der Abbau von Tryptophan zu Kynurenin durch das Enzym Indolamin-(2,3)-dioxygenase angeregt. Antioxidantien schwächen nicht nur die oxidierende Wirkung von ROS, die während der zellulären Immunantwort verstärkt gebildet werden, sie vermindern auch die Bildung von ROS durch Hemmung der Wechselwirkung zwischen T-Zellen und Makrophagen.

überstände gesammelt [30]. Die Neopterinkonzentrationen wurden mittels ELISA (BRAHMS, Berlin, Deutschland) bestimmt (Erfassungsgrenze: 2 nmol/l). Die Tryptophan- und Kynureninkonzentration wurden durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) unter Verwendung von 3-Nitro-L-Tyrosin als externer Standard gemessen [17]. Zur Abschätzung der Aktivität von IDO wurde kyn/trp ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$) berechnet. Zur statistischen Analyse wurde der Student t-Test verwendet; p-Werte < 0,05 wurden als signifikant erachtet.

Durch die Stimulation von PBMC mit den Mitogenen wurde die Neopterinbildung von $3,7 \pm 0,4 \text{ nmol/l}$ auf $29,1 \pm 6,6 \text{ nmol/l}$ gesteigert ($p < 0,001$). Wurden die stimulierten PBMC zusätzlich mit verschiedenen Rotweinen (Blauer Zweigelt 1999, 13 %; Zweigelt 1999, 12,5 %; Vina Albali, 1995 und 1996, 12,5 % Alkoholgehalt), Weißweinen (Riesling 1996, 12 %; Soave, 2000, 11,5 %) oder frischem Traubensaft inkubiert (davon wurden jeweils 100 μl bzw. 200 μl mit Zellkulturmedium auf 1000 μl ergänzt), wurde deutlich weniger Neopterin im Überstand gemessen (Abb. 2). Während bei Rotwein und Weißwein bereits die 10%ige Konzentration effektiv war, zeigte Traubensaft nur in der 20%igen Konzentration eine signifikante Wirkung. Verdünnungen von Ethanol (Endkonzentration entsprechend der von Alkohol in den experimentellen Ansät-

zen mit Wein = 1,2–2,4 % v/v) zeigten hingegen keinerlei Effekt (Abb. 2).

Der Abbau von Tryptophan, der sich durch niedrigere Tryptophan- und gleichzeitig erhöhte Kynureninkonzentration manifestierte, war in stimulierten PBMC im Vergleich zu unstimulierten Zellen deutlich erhöht (Tab. 1). Kyn/trp in stimulierten PBMC (ConA: $10536 \pm 6095 \mu\text{mol}/\text{mmol}$, PHA: $19432 \pm 5264 \mu\text{mol}/\text{mmol}$) war im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle ($29,2 \pm 1,14 \mu\text{mol}/\text{mmol}$) signifikant gesteigert ($p < 0,001$). Rot- und Weißwein sowie Traubensaft inhibierten den durch Stimulation induzierten Tryptophanabbau zum Teil mehr als 90 % (Abb. 3). Auch mit Ethanol wurde mit der höheren Konzentration der durch PHA induzierte Tryptophanabbau signifikant gehemmt, während die geringere Konzentration keinen merkbaren Effekt bewirkte (Abb. 3). Auffällig ist, daß die Aktivität der IDO durch Weißwein geringer beeinflusst wird als durch Rotwein. Zusammengefaßt wurden sowohl durch Wein als auch durch Traubensaft ähnlich hemmende Effekte auf stimulierte PBMC beobachtet, während die mittels Trypanblau-Exklusionsmethode untersuchte Viabilität der Zellen nicht beeinträchtigt wurde. Die beobachteten Effekte waren nur teilweise durch Ethanol beeinflussbar, da alkoholfreier Traubensaft ähnliche Effekte wie Wein auslöste und andererseits Ethanol nur in höherer Konzentra-

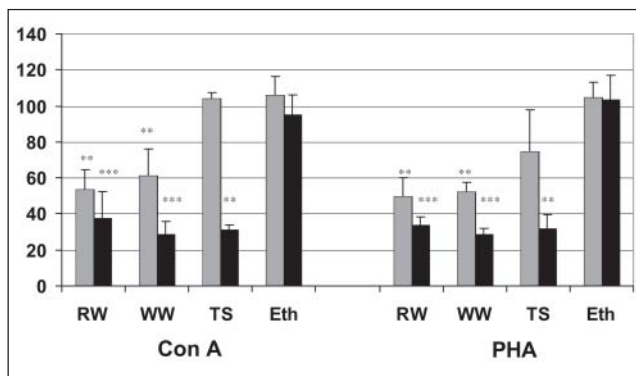


Abbildung 2: Einfluß von Wein (RW = Rotwein, WW = Weißwein), Traubensaft (TS) und Ethanol (Eth) auf die Neopterinproduktion in durch die Mitogene Concanavalin A (ConA) und Phytohämagglutinin (PHA) stimulierten peripheren mononukleären Blutzellen (bezogen auf stimulierte Zellen = 100 %); 10 % v/v (schraffiert) und 20 % v/v (schwarz) Verdünnungen der Getränke und von 11,5 % und 12,0 % Ethanol in RPMI-Medium (entspricht einer Endkonzentration von 1,2 % und 2,3 % Ethanol). Die Säulen zeigen Mittelwerte + Standardabweichung (n = 9 aus 3 Experimenten mit jeweils 3 parallelen Ansätzen); **p < 0,01; ***p < 0,001

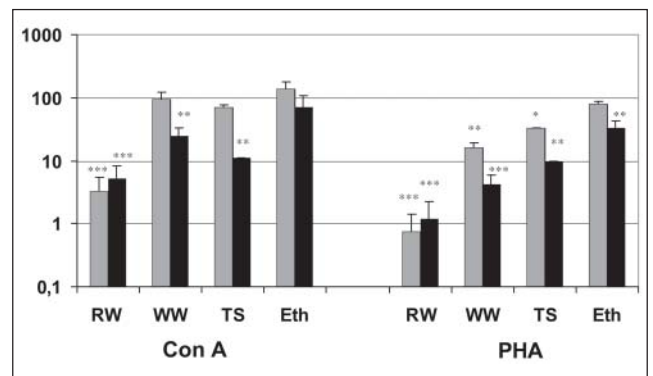


Abbildung 3: Einfluß von Wein (RW = Rotwein, WW = Weißwein), Traubensaft (TS) und Ethanol (Eth) auf die Neopterinproduktion in durch die Mitogene Concanavalin A (ConA) und Phytohämagglutinin (PHA) stimulierten peripheren mononukleären Blutzellen (bezogen auf stimulierte Zellen = 100 %); die Tryptophanabbaurate ist durch Berechnung des Kynurenin-pro-Tryptophan-Quotienten (kyn/trp) dargestellt, der die Aktivität des Enzyms IDO anzeigt; 10 % v/v (schraffiert) und 20 % v/v (schwarz) Verdünnungen der Getränke und von 11,5 % und 12,0 % Ethanol in RPMI-Medium (entspricht einer Endkonzentration von 1,2 % und 2,3 % Ethanol). Die Säulen zeigen Mittelwerte + Standardabweichung (n = 9 aus 3 Experimenten mit jeweils 3 parallelen Ansätzen); **p < 0,01, ***p < 0,001 (man beachte die logarithmische Skala für kyn/trp)

Tabelle 1: Kynurenin- (Kyn-) und Tryptophan- (Trp-) Konzentrationen (Mittelwert \pm S.E.M.) im Überstand von stimulierten oder unstimulierten peripheren mononukleären Blutzellen mit bzw. ohne Zugabe von Rot- und Weißwein bzw. Traubensaft (10 % und 20 % v/v)

	Zugabe von Wein, Saft (v/v)	Rotwein		Weißwein		Traubensaft	
		Kyn ($\mu\text{mol/l}$)	Trp ($\mu\text{mol/l}$)	Kyn ($\mu\text{mol/l}$)	Trp ($\mu\text{mol/l}$)	Kyn ($\mu\text{mol/l}$)	Trp ($\mu\text{mol/l}$)
Ko	–	0,73 \pm 0,05	27,8 \pm 3,0	0,69 \pm 0,03	22,6 \pm 0,4	0,50 \pm 0,06	25,8 \pm 0,4
ConA	–	6,29 \pm 1,42 ^{##}	5,9 \pm 3,1 ^{##}	5,08 \pm 3,46 ^{##}	6,5 \pm 2,0 ^{##}	4,85 \pm 0,08 ^{##}	7,4 \pm 0,3 ^{##}
ConA	10 %	0,42 \pm 0,07 [†]	25,2 \pm 3,1 [†]	6,52 \pm 3,54	7,9 \pm 1,8 [†]	3,98 \pm 0,15	8,8 \pm 1,1
ConA	20 %	0,64 \pm 0,09 [‡]	24,7 \pm 3,6 [‡]	2,19 \pm 0,75 [†]	20,7 \pm 1,3 [‡]	1,39 \pm 0,09 [‡]	19,0 \pm 0,2 [‡]
PHA	–	7,43 \pm 0,90 ^{##}	2,7 \pm 2,5 ^{##}	6,46 \pm 1,71 ^{##}	1,7 \pm 0,7 ^{##}	6,44 \pm 0,16 ^{##}	2,6 \pm 0,2 ^{##}
PHA	10 %	0,46 \pm 0,08 [‡]	25,8 \pm 3,4 [‡]	6,75 \pm 3,79	6,7 \pm 1,8 [†]	4,03 \pm 1,33	4,8 \pm 1,1
PHA	20 %	0,72 \pm 0,13 [†]	24,9 \pm 3,6 [‡]	2,58 \pm 0,51 [†]	19,2 \pm 1,2 [‡]	3,33 \pm 0,20 [‡]	14,1 \pm 0,3 [‡]

[†]p < 0,05; ^{##}p < 0,001 im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle (Ko); [‡]p < 0,01; [‡]p < 0,001 im Vergleich zur Stimulation mit Concanavalin A (ConA) oder Phytohämagglutinin (PHA) ohne Zugabe von Wein oder Traubensaft (n = 9 aus 3 Experimenten mit jeweils 3 Parallelansätzen)

tion und dabei nur in den Experimenten mit PHA kyn/trp beeinflussen konnte. Insgesamt scheint in dieser Untersuchungsserie die Bestimmung von kyn/trp den Einfluß der Getränke etwas empfindlicher anzuzeigen als die Neopterin-konzentration.

Diskussion

Die exakten Mechanismen, durch die Weinkonsum das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senken könnte, sind trotz zahlreicher *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien weitgehend unbekannt. Während frühere Studien die mögliche Wirkung von alkoholischen Getränken, und im speziellen von Rotwein, vor allem auf das Gerinnungssystem und den Cholesterinstoffwechsel in den Vordergrund rückten, wird in rezenteren Untersuchungen vermehrt die antioxidative Kapazität verschiedenster Weinhaltstoffe für die Inhibierung atherosklerotischer Prozesse verantwortlich gemacht. Die Ergebnisse unserer *In-vitro*-Experimente mit stimulierten PBMC weisen darauf hin, daß Wein auch immunmodulierende Fähigkeiten hat.

Studien an PBMC stellen ein geeignetes *In-vitro*-Modell für zelluläre Immunaktivierung dar, da die Interaktion verschiedener immunkompetenter Zellen (T-Zellen, Monozyten/Makrophagen) repräsentativ dargestellt wird. Durch Untersuchung biochemischer Effekte von Zytokinen, wie Neopterinbildung und Tryptophanabbau, können Rückschlüsse auf den Grad der Aktivierung immunkompetenter Zellen gezogen werden. Zugabe von Rot- und Weißwein oder frischem Traubensaft kann *In-vitro*-Stoffwechselwege, die in Immunaktivierungskaskaden eine wichtige Rolle spielen, unterdrücken, was den Schluß nahelegt, daß auch *in vivo* derartige Wirkungen relevant sein könnten. Interessanterweise zeigte die Gabe von purem Ethanol keine wesentlichen Auswirkungen, was darauf hindeutet, daß andere Inhaltsstoffe des Weines für die beobachteten Effekte verantwortlich sind. Diese Schlußfolgerung wird durch die mit Traubensaft erzielten Resultate weiter unterstützt. Die antioxidative Potenz von Polyphenolen, Flavonoiden und Stilbene-Derivaten könnte somit auch immunmodulatorisch von Bedeutung sein, Substanzen wie Resveratrol wurden bereits mehrfach als antiinflammatorisch wirksam beschrieben. So weisen unsere Beobachtungen darauf hin, daß antioxidative Weinhaltstoffe neben der direkten Entgiftung von ROS auch deren Bildung durch Unterdrückung der Interaktion zwischen T-Zellen und Makrophagen vermindern (Abb. 1).

Der zellulären Immunaktivierung scheint in der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen eine zentrale Rolle zuzukommen, da sie einerseits wesentlich an der Plaquebildung beteiligt ist und es andererseits durch die Bildung freier Radikale und damit verbundenem verstärktem Verbrauch an antioxidativen Stoffen zu oxidativem Streß kommt. Da bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auch *in vivo* eine erhöhte Neopterin-konzentration und eine deutlich erhöhte Tryptophanabbaurate gefunden wurden [12, 13, 31, 32], scheint dieses Patientenkollektiv ein stimuliertes Immunsystem aufzuweisen. Durch Mitogenstimulation werden *in vitro* ähnliche Effekte induziert, proinflammatorische Zytokine, vor allem IFN- γ , werden vermehrt gebildet und induzieren in weiterer Folge verschiedenste biochemische Effekte.

In früheren Untersuchungen wurde beobachtet, daß verschiedenen Tee-Extrakte eine ähnliche Wirkung auf die Neopterinbildung und den Tryptophanabbau in stimuliertem PBMC ausüben [26], und auch Atorvastatin zeigte vergleichbare Effekte [27]. Neben den positiven Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel dürften antiinflammatori-

sche Eigenschaften mancher Statine für die Verbesserung des kardiovaskulären Risikos mitverantwortlich sein [33]. Die günstige Wirkung von Wein könnte damit nicht nur für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko von Bedeutung sein, sondern auch bei anderen chronischen Krankheiten, die mit erhöhter IFN- γ -Bildung in Zusammenhang stehen. Bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Infektions- oder Autoimmunkrankheiten sind erhöhte Neopterin-konzentrationen und verstärkter Tryptophanabbau nachgewiesen [9, 34, 35]. Möglicherweise könnten auch bei diesen Patienten therapeutische Dosen von Wein oder Traubensaft den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. So wurde eine antiproliferative bzw. proapoptotische Wirkung antioxidativer Substanzen (z. B. Resveratrol) in einigen Tumorzelllinien beschrieben [36, 37].

Durch Modulation der Aktivität von IFN- γ könnte möglicherweise auch eine Verlagerung von der Th1-Typ-Immunreaktion (= zelluläre Immunaktivierung) zur Th2-Typ-Immunreaktion erfolgen, da sich diese beiden Schemata der Immunantwort im Sinne einer kreuzregulatorischen Wechselwirkung gegenseitig beeinflussen. Die Aktivität von Th1-Typ-Zytokinen wie IL-4 und IL-5 wird durch hohe IFN- γ -Aktivität vermindert. Den Th2-Typ-Zytokinen kommt bei allergischen und pseudoallergischen Prozessen eine wesentliche Rolle zu. Somit könnte dies eine Grundlage dafür sein, daß Antioxidantien aus der Nahrung pseudoallergische Reaktionen bei Patienten mit z. B. chronischer Asthma-Anfälle auslösen können [39]. Interessanterweise wurde eine ähnliche Wirkung bei einigen HMG-Reduktase-Hemmern, den sogenannten Statinen, beobachtet, die durch spezifische Hemmung der Produktion von IFN- γ die zelluläre Immunantwort zugunsten der Th2-Typ-Immunantwort mit erhöhter Aktivität von Interleukin-4 und -5 unterdrücken [40]. In guter Übereinstimmung damit wurde auch in stimulierten humanen PBMC beobachtet, daß Atorvastatin Neopterinbildung und Tryptophanabbau supprimieren kann [27].

Inwieweit Resultate von *In-vitro*-Experimenten aussagekräftig sind, hängt unter anderem von den erreichbaren Konzentrationen der Wirkstoffe *in vivo* ab. Man kann aber davon ausgehen, daß die Nahrungsmittel-inhaltsstoffe zumindest im Gastrointestinaltrakt unkonjugiert und in ausreichend hohen Konzentrationen vorliegen können [26, 41], sodaß Antioxidantien vor allem im Gastrointestinaltrakt wirksam sein könnten. Die antioxidative Kapazität dieser Substanzen könnte für die Aufrechterhaltung oder Verschiebung des Redoxgleichgewichts im Gastrointestinaltrakt besonders relevant sein, was auch für das Redoxgleichgewicht des gesamten Organismus entscheidenden Einfluß haben könnte.

Da Ethanol das Verhalten von Immunzellen beeinflussen kann [42, 43], könnte zumindest ein Teil der beobachteten Effekte dem Alkoholgehalt von Wein zugeschrieben werden. Allerdings beeinflusste in unseren Experimenten Ethanol selbst die stimulierten Immunzellen kaum, zusätzlich zeigte Traubensaft ähnliche Effekte wie Wein. Daher könnte der Ethanolgehalt eher ein Kriterium für die Resorption der Inhaltsstoffe von alkoholischen Getränken *in vivo* sein. Demgegenüber steht, daß unter kontrollierter Verabreichung von Wein, alkoholfreiem Wein oder auch von Traubensaft kein Einfluß auf immunologische Kenngrößen gefunden wurde [44,45]. Diese Untersuchungen wurden allerdings nur über einen relativ kurzen Zeitraum von 2 Wochen durchgeführt, und zur Evaluierung wurden *In-vitro*-Tests eingesetzt. Epidemiologische Untersuchungen unter Verwendung von immunologischen Parametern *in vivo*, wie z. B. die Erfassung der Neopterinpiegel im

Blut der Patienten oder des Tryptophanabbaus, fehlen in diesem Zusammenhang jedoch noch. Vergleichsweise wurde beobachtet, daß z. B. die Behandlung mit Statinen zu einer Verringerung der Neopterinkonzentration bei Patienten mit koronarem Risiko führt [46].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Rot- und Weißwein sowie Traubensaft in stimulierten PBMC die Wechselwirkung zwischen T-Zellen und Makrophagen beeinflussen können und dabei immunbiologische Effekte unterdrücken können. Antioxidative Inhaltsstoffe wie Polyphenole und Flavonoide, die redoxregulierte Signaltransduktionswege, die bei Immunaktivierungskaskaden eine zentrale Rolle spielen, modulieren können, dürften dafür verantwortlich sein. Damit könnte Wein- bzw. Traubensaft- oder Traubenkonsum nicht nur bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko, sondern auch bei anderen Erkrankungen, die mit chronischer Immunaktivierung einhergehen, günstige Einflüsse zeigen. Im Fall von Wein kann natürlich nur moderater Konsum [47] angeraten werden, um negative Effekte bei hoher Ethanolaufnahme zu vermeiden.

Danksagung

Diese Untersuchungen wurden teilweise vom „Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung“, Projekt 14154Med und vom Österreichischen Bundesministerium für Gesundheit und Soziales unterstützt.

Literatur:

- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
- Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and Atherosclerosis: Emerging Mechanistic Paradigms. *Circulation* 1999; 100: 20–8.
- Ito T, Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003; 2: 257–65.
- Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 233–7.
- Iuliano L. The oxidant stress hypothesis of atherogenesis. *Lipids* 2001; 36 (Suppl): S41–S44.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J* 2003; 326: 1419–20.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
- Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101: 1–6.
- Fuchs D, Moeller AA, Reibnegger G, Stoeckle E, Werner ER, Wachter H. Decreased serum tryptophan in patients with HIV-1 infection correlates with increased serum neopterin and with neurologic/psychiatric symptoms. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 873–6.
- Widner B, Werner ER, Schennach H, Wachter H, Fuchs D. Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clin Chem* 1997; 43: 2424–6.
- Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: neuropsychiatric and immunological consequences. *Curr Drug Metab* 2000; 1: 193–204.
- Weiss G, Willeit J, Kiechl S, Fuchs D, Jarosch E, Oberhollenzer F, Reibnegger G, Tilz GP, Gerstenbrand F, Wachter H. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 263–71.
- Wirleitner B, Rudzite V, Neurauter G, Murr C, Kalnins U, Erglis A, Trusinkis K, Fuchs D. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 550–4.
- Lonn EM, Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data. *Can J Cardiol* 1997; 13: 957–65.
- Dagenais GR, Marchioli R, Yusuf S, Tognoni G. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 293–9.
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017–23.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523–6.
- Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 41–9.
- Singleton VL. Grape and wine phenolics: Background and prospects. In: Webb AD (ed). *University of California, Davis, Grape Wine Centennial Symposium Proceedings 1880-1980*. Department of Viticulture and Enology, University of California, Davis, CA, 1982; 215–27.
- Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454–7.
- de Whalley CV, Rankin SM, Hoult JR, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1743–50.
- Mangiapani H, Thomson J, Salter A, Brown S, Bell GD, White DA. The inhibition of the oxidation of low density lipoprotein by (+)-catechin, a naturally occurring flavonoid. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 445–50.
- Negre-Salvayre A, Salvayre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 101–6.
- Bertelli AA, Migliori M, Panichi V, Longoni B, Origlia N, Ferretti A, Cuttano MG, Giovannini L. Oxidative stress and inflammatory reaction modulation by white wine. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 295–301.
- Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci* 2001; 70: 81–96.
- Zvetkova E, Wirleitner B, Tram NT, Schennach H, Fuchs D. Aqueous extracts of *Crinum latifolium* (L.) and *Camellia sinensis* show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 2143–50.
- Neurauter G, Wirleitner B, Laich A, Schennach H, Weiss G, Fuchs D. Atorvastatin suppresses interferon-gamma-induced neopterin formation and tryptophan degradation in human peripheral blood mononuclear cells and in monocytic cell lines. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 264–7.
- Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Parallel induction of tetrahydrobiopterin biosynthesis and indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human cells and cell lines by interferon-gamma. *Biochem J* 1989; 262: 861–6.
- Weiss G, Murr C, Zoller H, Haun M, Widner B, Ludescher C, Fuchs D. Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1- and Th2-derived cytokines in human monocytic cells. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 435–40.
- Neurauter G, Wirleitner B, Schroecksnadel K, Schennach H, Fuchs D. Wine and grape juice modulate interferon-g-induced neopterin production and tryptophan degradation in human PBMC. *Pteridines* 2004; 15: 1–9.
- Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Willeit J, Schwartz DA. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002; 347: 185–92.
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, Quiles J, Zouridakis E, Kaski JC. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 627–9.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399–402.
- Murr C, Bergant A, Widschwendter M, Heim K, Schroecksnadel H, Fuchs D. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 1998–2004.
- Widner B, Sepp N, Kowald E, Ortner U, Wirleitner B, Fritsch P, Baier-Bitterlich G, Fuchs D. Enhanced tryptophan degradation in systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 2000; 201: 621–30.
- Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66: 663–73.
- Granados-Soto V. Pleiotropic effects of resveratrol. *Drug News Perspectives* 2003; 16: 299–307.
- Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Viehls S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 343–8.
- Cuddy R, Li G. The role of alcohol in asthma: a review of clinical and experimental studies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 501–3.
- Youssef S, Stuve O, Patarroyo J, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, Bravo M. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78–84.
- Halliwel B, Zhao K, Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radic Res* 2000; 33: 819–30.
- Diaz LE, Montero A, Gonzalez-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl 3): S50–S53.
- Percival SS, Sims CA. Wine modifies the effects of alcohol on immune cells of mice. *J Nutr* 2000; 130: 1091–4.
- Watzl B, Bub A, Pretzer G, Roser S, Barth SW, Reckemmer G. Daily moderate amounts of red wine or alcohol have no effect on the immune system of healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 40–5.
- Watzl B, Bub A, Briviba K, Reckemmer G. Acute intake of moderate amounts of red wine or alcohol has no effect on the immune system of healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2002; 41: 264–70.
- Walter RB, Fuchs D, Weiss G, Walter TR, Reinhard WH. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with decreased serum neopterin levels in stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1314–9.
- Britton A, Nolte E, White IR, Gronbaek M, Powles J, Cavallo F, McPherson K. A comparison of the alcohol-attributable mortality in four European countries. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 643–51.