

Antioxidative Vitamine und degenerative Erkrankungen

Hermann Esterbauer,
Fred K. Gey, Jürgen Fuchs,
Michael R. Clemens
und Helmut Sies

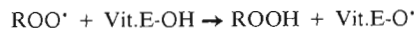
Die Nahrung enthält viele natürliche Antioxidanzien. Sie schützen gegen ebenfalls in der Nahrung vorkommende Substanzen, welche zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikale) führen. Solche Sauerstoffradikale können bei degenerativen Prozessen und beim Altersprozeß beteiligt sein; sie erzeugen DNA-Schäden und Mutationen, Lipidperoxidation (Membranschäden) und Proteinveränderungen. Zu den reaktiven Sauerstoffspezies gehört auch das Ozon, das eines der stärksten Gifte in der Smogatmosphäre der Industriepplätze und Städte ist. Die Nahrungs-Antioxidanzien stellen somit eine natürliche Verteidigungslinie dar, und viele Antioxidanzien sind auch Antikarzinogene (1).

Die wichtigsten niedermolekularen Antioxidanzien sind Vitamine, die Tokopherole (Vitamin E) und die Carotinoide (β -Carotin als Provitamin A, Lycopin) als lipidlösliche und Ascorbat (Vitamin C) als wasserlösliches Vitamin (kürzliche Zusammenfassungen [2]); da weitere Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Selen, eine Rolle spielen, wird auch der Begriff der antioxidativen „Mikronutrients“ verwendet (3); siehe Literatur in (4). Diese Kurzübersicht bringt Aktuelles, entsprechend einer Veranstaltung anlässlich der Medica 1990 in Düsseldorf.

Degenerative Erkrankungen und der Altersprozeß gehen einher mit Oxidationsschäden. Die in der Nahrung vorkommenden Schutzstoffe (Antioxidanzien) sind die Vitamine E (RRR- α -Tokopherol) und C (Ascorbinsäure), die Carotinoide (β -Carotin, Lycopin) sowie andere „Mikronutrients“ wie Selen. Die gegen den „oxidativen Streß“ gerichteten Antioxidanzien entschärfen im Körper gebildete Sauerstoffradikale und schützen Membranen, LDL, Zellkerne vor Schäden. Solche Schäden akkumulieren und haben pathogenetische Bedeutung. Epidemiologisch bestehen Beziehungen zwischen niedrigen Plasmaspiegeln antioxidativer Vitamine und erhöhtem Risiko für Herz- und Krebstod.

Wirkmechanismen

Für das Vitamin E (Hauptvertreter, RRR- α -Tokopherol) steht die Reaktion mit Peroxylradikalen ($\text{ROO}^\bullet$) im Vordergrund, wobei aus dem Tokopherol (Vit.E-OH) das Chromanoxylradikal (Vit.E-O $^\bullet$) unter Bildung des entsprechenden Hydroperoxyds entsteht:



Biologisch vorkommende Peroxylradikale werden besonders von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren gebildet und liegen also in den Membranen vor. Aufgrund der Löslichkeitseigenschaften des Tokopherols durch den Phytyl-Seitenrest befindet sich das Tokopherol ebenfalls in der Membran, es ist für seine Radikalfängerfunktion damit bestens lokalisiert. Neben den Lipiden können auch andere Stoffklassen, zum Beispiel die Basen in den Nukleinsäuren, Peroxylradikale bilden.

Ein für die Funktion des Tokopherols wichtiger Aspekt liegt in der Rück-Erzeugung des Vitamins aus der Radikalform, also die Reduktion des Chromanoxylradikals Vit.E-O $^\bullet$ zu Vit.E-OH. Hier ist eine Wechselwirkung mit dem wäßrigen Raum der Zelle gegeben, besonders das

Ascorbat (Vitamin C), aber auch andere Reduktionsmittel in der Zelle wie das Glutathion (GSH) dienen hierzu; dadurch wird in der Membran die nächste Radikalabfang-Reaktion möglich, die Radikalfunktion in den wäßrigen Raum transferiert und damit an den allgemeinen Stoffwechsel angekoppelt.

Die Carotinoide in der Lipidphase können zwar auch mit Radikalen reagieren, aber ihre Haupteigenschaft liegt wahrscheinlich in der Entschärfung elektronisch angeregter Zustände des Sauerstoffs, insbesondere des Singulett-Sauerstoffs. Dieser wird durch Übertragung seiner Energie auf das Carotinoid in den Grundzustand gebracht, und das Carotinoid strahlt die übernommene Energie als Wärme ab. Im Plasma können zirka zwanzig verschiedene Carotinoide vorkommen, die wichtigsten sind β -Carotin, α -Carotin, Lycopin, Cryptoxanthin und Lutein. Elektronisch angeregte Zustände entstehen durch Lichtanregung (Photoexzitation; UV-Licht, sichtbares Licht bei Vorhandensein von Akzeptormolekülen) und durch chemische Anregung (Chemieexzitation).

Die Tokopherole und die Carotinoide werden im Dünndarm resorbiert und im Plasma im wesentlichen mit der LDL-Fraktion der Lipoproteine transportiert. Die verschiedenen Zelltypen und Organe haben unterschiedliche Carotinoid- und To-

Institut für Physiologische Chemie I
(Direktor: Prof. Dr. med. Helmut Sies)
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

kopherolmuster, deren Regulation und pathophysiologische Bedeutung noch aufgeklärt werden müssen (5).

Antioxidanzien schützen LDL vor Oxidation

Zahlreiche neuere Befunde sprechen dafür, daß die atherogene Wirkung der Low-Density-Lipoproteine (LDL) auf einer oxidativen Modifikation beruht (6). LDL ist nicht nur reich an Cholesterin, sondern enthält auch viele mehrfach ungesättigte Fettsäuren (pro LDL-Partikel von zirka 2,5 Millionen Dalton etwa 1300 Moleküle) wie Linolsäure, Arachidonsäure und Dokosahexaensäure, die äußerst empfindlich gegen Sauerstoffradikale sind. Oxidiertes LDL stimuliert die Rekrutierung von Monozyten/Makrophagen im sub-endothelialen Gewebe der Gefäßwand. Die festsitzenden Makrophagen nehmen dort unkontrolliert oxidativ modifiziertes LDL über den Scavenger-Rezeptor auf und entwickeln sich so zu den lipidreichen Schaumzellen (foam cells) als charakteristische Bestandteile frühester atherosklerotischer Herde in der Gefäßwand. Oxidiertes LDL enthält auch zytotoxische Komponenten, die zu einer Schädigung der Endothelzellen führen können.

Die Oxidation von LDL ist im Prinzip ein Lipidperoxidationspro-

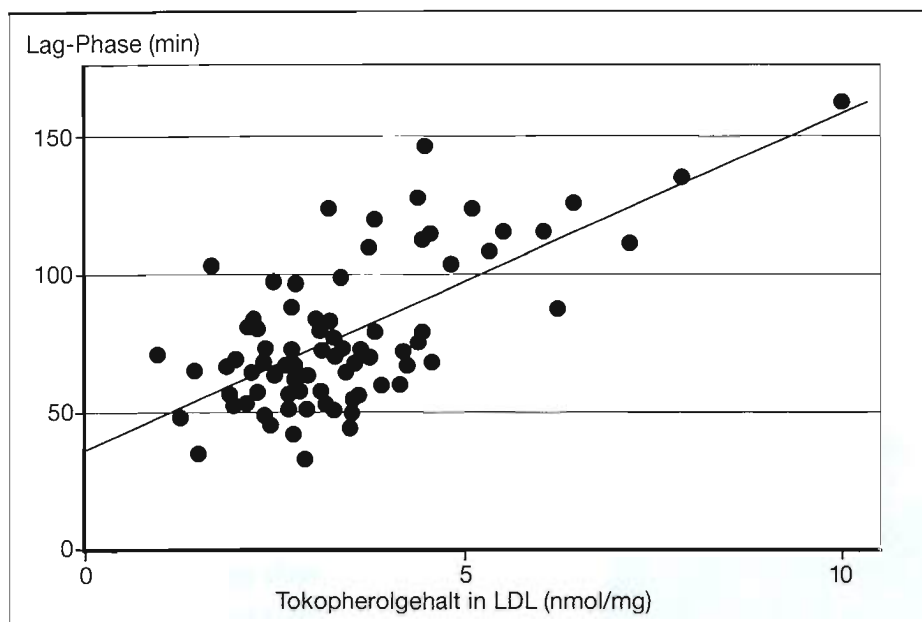


Abbildung 1: Korrelation zwischen Oxidationsresistenz (Lag-Phase) des LDL und Gehalt an α -Tokopherol ($r^2 = 0,51$). 12 Personen erhielten über drei Wochen täglich die im Text angegebenen Mengen von RRR- α -Tokopherol (4 davon Placebo). Der quadrierte Korrelationskoeffizient r^2 gibt denjenigen Anteil der Streuung der Meßwerte an, der mittels α -Tokopherol erklärt werden kann ($r^2 = 1,0$ bedeutet 100 Prozent Erklärung der Gesamtstreuung).

zeß, bei dem die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in einer Kettenreaktion zu ROO^* und reaktiven Folgeprodukten wie Aldehyden (Hydroxynonenal, Malondialdehyd) abgebaut werden (7). Es wird angenommen, daß die im LDL-Partikel entstehenden Oxidationsprodukte mit den Aminosäure-Seitenketten des Apolipoprotein B reagieren und so neue Epitope entstehen, die keine Affinität zum klassischen LDL-Rezeptor, wohl aber zum Scavenger-

Rezeptor haben. Das LDL ist durch α -Tokopherol (zirka 6 Moleküle pro LDL-Partikel), γ -Tokopherol, β -Carotin, Lykopen, α -Carotin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin und Phytofluoren geschützt, insgesamt zirka 6 bis 14 Moleküle Antioxidanzien pro Partikel bei starker individueller Schwankung (7).

Durch In-Vitro-Versuche kann man zeigen, daß es bei erhöhtem oxidativen Streß zu einem raschen Verbrauch der Antioxidanzien kommt; das LDL ist dann schutzlos oder, wie Brown und Goldstein es ausdrückten, „left to the mercy of oxygen“ (8). Unmittelbar nach dem Zusammenbruch der antioxidativen Schutzsysteme beginnen die Fettsäuren zu peroxidieren. Die Zeit bis zum Einsetzen der Oxidation wird als Induktionsperiode oder Lag-Phase bezeichnet, sie ist ein Maß für die Oxidationsresistenz des LDL. Reichert man isoliertes LDL (7) oder auch allgemein Zellmembranen (9) in vitro mit Vitamin E an, so erhöht sich die Oxidationsresistenz proportional mit dem Vitamin-E-Gehalt.

Die Supplementierung gesunder Personen mit RRR- α -Tokopherol führte zu einer signifikanten Steigerung der Oxidationsresistenz des isolierten LDL: Bei täglichen Dosen

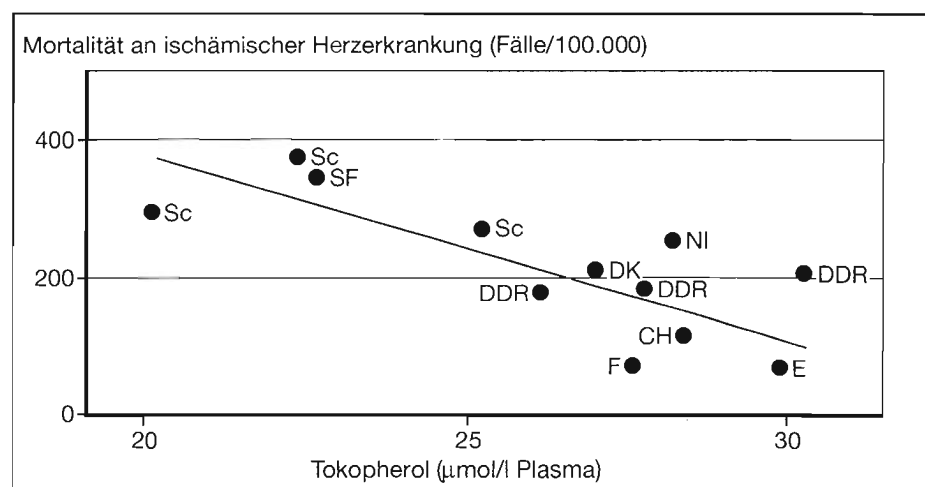


Abbildung 2: Inverse Korrelation zwischen altersspezifischer Mortalität an ischämischer Herzkrankheit und dem α -Tokopherolplasmaspiegel ($r^2 = 0,63$) in 12 europäischen Populationen mit „normalem“ Plasmacholesterin (220–240 mg/dl). Die Abkürzungen entsprechen Ländern von Schottland (Sc)/Finnland (SF) bis Spanien (E)/Frankreich (F)

von 150, 225, 800 und 1200 mg über drei Wochen stieg der Plasma-Vitamin-E-Spiegel im Mittel um 65, 90, 110 und 145 Prozent an. Zwischen dem Vitamin-E-Gehalt in LDL und der Oxidationsresistenz ergab sich eine signifikante Korrelation (*Abbildung 1*). Sie besagt im Klartext, daß eine Verdoppelung des α -Tokopherols in LDL die Oxidationsresistenz um das 1,5fache steigert. Die individuellen Unterschiede sind jedoch groß; dies deutet darauf hin, daß weitere Faktoren (zum Beispiel Carotinoide und/oder die Konzentration der mehrfach ungesättigten Fettsäuren) für den Schutz des LDL vor Oxidation von Bedeutung sind.

Epidemiologie des Herztodes

Die oben skizzierte Antioxidans-Hypothese zur Atheromatose-Prävention steht im Einklang mit epidemiologischen Quervergleichen von europäischen Populationen, die 4- bis 6fache Unterschiede an Herz-toten mittleren Alters aufweisen (10). Bei 12 der bisher untersuchten 16 Populationen fehlte (im Einklang mit ausgedehnten Studien des WHO/MONICA-Projektes) eine eigentlich erwartete signifikante Beziehung zum Totalcholesterin ($r^2 = 0,04$; $p = 0,53$), Blutdruck ($r^2 = 0,01$; $p = 0,80$) und Rauchen ($r^2 = 0,002$; $p = 0,89$), während die Mortalitätsunterschiede zu 63 Prozent und statistisch hochsignifikant durch das Plasma- α -Tokopherol erklärt werden konnten ($r^2 = 0,63$; $p = 0,002$; *Abbildung 2*). Analoges galt auch für Lipid-standardisiertes Plasma-Vitamin E ($r^2 = 0,62$; $p = 0,0003$) nach zusätzlicher Berücksichtigung von vier hypo- und hypercholerinämischen Populationen. Bei Kombination der vier Variablen (lipid-standardisiertes Vitamin E, Cholesterin, Blutdruck und Rauchen) in einer multiplen Regressionsanalyse konnten die Mortalitätsunterschiede der 16 europäischen Populationen zu 87 Prozent, also weitgehend vorausgesagt werden ($r^2 = 0,87$; $p = 0,0001$). Selbstverständlich kann der potentiell protektive Effekt von ho-

Tabelle 1: Hauterkrankungen mit Beteiligung von reaktiven Oxidanzien

Pathophysiologie	Hauterkrankung
neutrophile Vaskulitis	Morbus Behcet, Pyoderma gangrenosum
lymphozytäre Vaskulitis	Erythema exsudativum multiforme
mesenchymale Autoimmunerkrankung	Systemischer Lupus erythematoses, progressive Systemische Sklerose
Gewebe-Eosinophilie	bullöses Pemphigoid, Pemphigus herpetiformis
Gewebe-Neutrophilie	Psoriasis vulgaris, Sweet-Syndrom, Dermatitis herpetiformis Duhring
Gewebe-Lymphozytose	atopische Dermatitis
Photodermatosen	aktinisches Retikuloid, Bloom-Syndrom, Porphyrien, photoallergische und phototoxische Reaktionen

hen Plasmakonzentrationen von Vitamin E (und synergistischen Antioxidanzien wie Vitamin C, Carotinoide usw.) nur durch eine Interventionsstudie an größeren Personenkollektiven verbindlich bewiesen werden.

Epidemiologie des Krebstodes

Die Hypothese, daß Antioxidanzien als Antipromotoren in den Initialstadien der Karzinogenese eine gewisse Präventivwirkung haben kön-

nen, wird gestützt durch Befunde in verschiedenen Längsstudien (11). Hierbei starben Personen mit niedrigen Plasmakonzentrationen an β -Carotin und/oder den Vitaminen A, C und E in den folgenden 7 bis 12 Jahren signifikant häufiger an verschiedenen bösartigen Tumoren, wobei die Kombination von niedrigen Werten verschiedener Antioxidanzien das Krebsrisiko erheblich erhöhte. Der effektive Präventiveffekt wird gegenwärtig in über 20 großangelegten jahrelangen Interventionsstudien untersucht.

Onkologie

Für die Onkologie sind neben den genannten präventiven Wirkungen von Antioxidanzien auch die durch Chemotherapie bedingte Verminderung essentieller Antioxidanzien (α -Tokopherol, β -Carotin) von Bedeutung (12). Cyclophosphamid vermindert in hohen Dosen das Leberglutathion erheblich. Etoposid (VP 16-213) und Anthracycline wie Adriamycin und Epirubicin entfalten ihre zytostatische Wirkung zumin-

dest zu einem erheblichen Teil durch freie Radikale, die bei ihrer Aktivierung entstehen. Dem kürzlich nachgewiesenen Verbrauch von α -Tokopherol und β -Carotin nach hochdosierter Chemo- und Strahlentherapie kann bei einer Reihe von Nebenwirkungen Bedeutung zukommen. Es wird gegenwärtig geprüft, ob eine hochdosierte Supplementierung antioxidativer Vitamine Nebenwirkungen der Zytostatika verringern kann, ohne die antineoplastische Potenz zu beeinträchtigen. ▷

Dermatologie

Als Grenzorgan ist die Haut inneren und äußeren Noxen ausgesetzt, unter anderem reaktiven Oxidantien, die bei Hauterkrankungen eine Rolle spielen können (*Tabelle 1*). Das wissenschaftliche Erkenntnismaterial ist zur Zeit noch spärlich. Antioxidanzien wie α -Tokopherol, β -Carotin und liposomale SOD finden als Therapeutika klinische Verwendung (13; *Tabelle 2*); die Effizienz von Tokopherol bei der Therapie des kutanen Lupus erythematoses wird allerdings unterschiedlich beurteilt. Altbewährte Dermatotherapeutika wie Kolchizin, Jodid und Dapson (4,4'-Diamino-diphenylsulfon) entfalten ebenfalls antioxidative Teilwirkungen in vitro (14, 15). Leider stellen bislang die meisten klinischen Therapiestudien mit Antioxidanzien unkontrollierte Fallstudien und monozentrische Einfach-Blind-Untersuchungen dar.

Zentralnervensystem

Die Beteiligung von Sauerstoffradikalen bei Schädigungen des Zentralnervensystems hat besonderes Interesse gefunden (16). So sind im experimentellen Hirntrauma und bei der Ischämie/Reperfusion Antioxidanzien eingesetzt worden. Auch bei Hirnblutungen und der Parkinsonschen Erkrankung gibt es die Beteiligung von Sauerstoffradikalen. Vitamin-E-Mangel zeigt besonders im pädiatrischen Bereich gravierende irreversible neurologische Funktionsausfälle (17).

Hämatologie

Für die Hämatologie sind freie Radikale bei einer Reihe von hämolytischen Krankheitsbildern von pathophysiologischer Bedeutung. Deshalb wurden hier Antioxidanzien therapeutisch bei einigen Krankheitsformen geprüft (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, Sichelzellanämie, Thalassämien, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). Bei der renalen Anämie wird freien Radikalen pathogenetische

Tabelle 2: Antioxidanzien als Dermatotherapeutika

Antioxidanzien	Hauterkrankungen
α -Tokopherol	Vaskulitiden, Dermatosen mit neutrophiler Infiltration, mesenchymale Autoimmunerkrankungen, Hautsklerosen, Photodermatosen
Superoxid-Dismutase	Morbus Behcet, Dermatitis herpetiformis, Zement-Dermatitis, postradiotherapeutische Fibrose und Nekrose, hypertrophe Narben und Keloide, subkutane narbige Indurationen, Induratio Penis plastica, progressive systemische Sklerose, Dermatomyositis
β -Carotin	erythropoietische Protoporphyrrie, Porphyria cutanea tarda, aktinisches Retikuloid, Urticaria solaris, Hydroa vacciniforme, polymorphe Lichtdermatose
Jodid	Sweet-Syndrom, noduläre Vaskulitiden: zum Beispiel Erythema nodosum
Dapson	Dermatitis herpetiformis, Sweet-Syndrom, rezidivierende Polychondritis, pustulöse Psoriasis, lineare IgA-Dermatose, Pyoderma gangrenosum, Erythema elevatum et diutinum, Pustulosis subcornealis
Colchicin	Sweet-Syndrom, Pustulosis subcornealis, pustulöse Psoriasis, Pyoderma gangrenosum, Morbus Behcet, Vasculitis allergica, rezidivierende Aphten

Bedeutung zugemessen. Eine Reihe von Medikamenten und Fremdstoffen können bei Patienten mit Störung der antioxidativen Kapazität von Erythrozyten – aber auch bei Gesunden – zu einer oxidativen Hämolyse führen. Glutathion, Glutathionperoxidase, Katalase und Superoxiddismutase bilden gemeinsam das

antioxidative Potential der Erythrozyten. Ihre Zellmembranen werden durch α -Tokopherolmoleküle (Vitamin E) direkt gegen die Kettenreaktion der Lipidperoxidation geschützt.

Bei der Behandlung der durch freie Radikale ausgelösten Anämien durch Antioxidanzien sind die Ergeb-

Tabelle 3: Antioxidanzienversorgung in der Nahrung

	empfohlene Zufuhr (mg/Tag)	
	RDA*	optimale Zufuhr** („prudent diet“)
RRR- α -Tokopherol	12	36– 60
β -Carotin	6	15***
Ascorbinsäure	75	100–150

* Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1985)

** Diplock (1987), Gey et al. (1987); Literatur (19)

*** inklusive andere Carotinoide wie Lycopin

nisse widersprüchlich. Therapieversuche der Hämolyse beim Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel mit Vitamin E wurden durchgeführt (18). Diese Form der hämolytischen Anämie tritt im Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Medikamente (Chloroquin, Mefloquin, Sulfonamide) und Vegetabilien (Favabohnen) ein, die zur vermehrten Bildung von Wasserstoffsuperoxid und/oder freien Radikalen führen.

Bedarf in der Nahrung

In den Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr wurden bislang die Werte angegeben (recommended daily allowance, RDA), die zur Verhütung des klassischen Vitaminmangels erforderlich sind. Zur optimalen Zufuhr (aus dem Grenzbereich zum Mangel hinaus) sind etwas höhere Werte erforderlich, die im allgemei-

nen mit einer ausgeglichenen Nahrung ebenfalls gedeckt werden können (Tabelle 3).

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über Professor Sies.

Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. phil. Hermann Esterbauer
Institut für Biochemie der
Universität Graz
Schubertstraße 1
A-8010 Graz/Österreich

Prof. Dr. med. Fred. K. Gey
Vitamin-Einheit & Reference
Center for Vitamins
WHO-MONICA Project
Institut für Biochemie
und Molekularbiologie der
Universität Bern
Bühlstraße 28
CH-3000 Bern 9/Schweiz

Dr. phil. nat. Dr. med.
Jürgen Fuchs
Zentrum der Dermatologie und
Venerologie, Abteilung II
Leiter: Prof. Dr. R. Milbradt
Klinikum der Universität
Theodor-Stern-Kai 7
W-6000 Frankfurt am Main 70

Privatdozent Dr. med.
Michael Clemens
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung Innere Medizin II
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c.
H. D. Waller
Universität Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10
W-7400 Tübingen

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Helmut Sies
Institut für Physiologische Chemie I
Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
W-4000 Düsseldorf 1

Aktuelle Meinungen zur idiopathischen Myositis

Die idiopathische entzündliche Myopathie, eine Kategorie, die Polymyositis, Dermatomyositis und eine Reihe von anderen Erkrankungen umfaßt, tritt sehr selten auf, wurde jedoch in den vergangenen Jahren ein Hauptpunkt intensiver Studien der Arthritis- und Rheumatismus-Abteilung des National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.

Der Bericht über eine Diskussion zu diesem Thema beschreibt die klinische Bild und unterstreicht das Erfordernis einer Biopsie zur Sicherstellung einer korrekten Diagnose. Besonders wichtig ist es, die therapieresistente Variante zu erkennen. Die extraskeletalen Manifestationen, besonders die kardiopulmonale, oropharyngeale, gastrointestinale und endokrine Beteiligung werden beschrieben. Die kardiopulmonale Beteiligung, besonders eine interstitielle Lungenerkrankung, Arrhythmien und Herzinsuffizienz können

im klinischen Bild dominieren. Die bekannten Ursachen variieren und schließen Drogen, Toxine und einige infektiöse Erreger ein, jedoch kann in den meisten Fällen die Ursache dennoch nicht identifiziert werden.

Es gibt Hinweise, daß Picornaviren bei Menschen einige Fälle auslösen können; bei einer sehr ähnlichen Erkrankung, die bei Mäusen durch einen Picornavirus hervorgerufen wird, laufen Untersuchungen. Studien über Autoantikörper und Zellimmunkompetenz spielen in der Pathogenese eine zentrale Rolle bei der gestörten Immunität.

Die Myositis-spezifischen Autoantikörper, besonders jene, die auf gewisse in der Protein-Synthese wichtige Enzyme (Aminoacyl-Transfer-RNA-Synthetase) gerichtet sind, wurden in einem klinisch abgegrenzten Teilkollektiv von Patienten gefunden. Obwohl die meisten Patienten zu Beginn auf Kortikosteroide reagieren, werden manchmal zytoto-

xische Medikamente hinzugefügt, wenn sich eine Steroid-Toxizität oder ein therapierefraktärer Zustand entwickeln. Es werden darüber hinaus verschiedene neuartige Therapien beschrieben, die in Studien bei diesen Fällen untersucht werden, und zukünftige Richtungen in der Forschung umreißen. Lng

FÜR SIE REFERIERT

NIH Conference: Current Concepts in the Idiopathic Inflammatory Myopathies: Polymyositis, Dermatomyositis, and Related Disorders, Ann. Int. Med. 111 (1989) 143-157.

Dr. Paul H. Plotz, Building 10, Room 9N228, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.