

Oxidativer Stress – Oxidantien als Auslöser von Krankheit

WOLF D. KUHLMANN

*Radioonkologie, Klinische Kooperationsseinheit Strahlentherapie DKFZ Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg*

Freie Radikale sind niedermolekulare, hochreaktive Moleküle, die im Falle der reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) von molekularem Sauerstoff abstammen. Sie reagieren direkt mit den organischen Bausteinen der Gewebe und haben dadurch eine potentiell toxische Wirkung auf alle Zellstrukturen. ROS entstehen bei biochemischen Redoxreaktionen im Rahmen des normalen Zell-Metabolismus oder unter dem Einfluß von Umweltfaktoren wie UV-Licht und diversen Schadstoffen. Umfangreiche Untersuchungen auf dem Gebiet der reaktiven Sauerstoff-Spezies haben in den letzten Jahren zu interessanten Erkenntnissen geführt, die sowohl Diagnose als auch Behandlung von vielen Erkrankungen in erheblichem Umfang beeinflussen können. Sauerstoff ist zwar ein lebensnotwendiger Stoff, er kann aber auch schon unter normalen Stoffwechselbedingungen zur Bildung von äußerst reaktiven Sauerstoff-Spezies beitragen, die dann aufgrund ihrer Reaktionsfreude die unterschiedlichsten Biomoleküle chemisch modifizieren und auf diese Weise toxisch wirken können.

Ganz allgemein sind biochemische Reaktionen maßgeblich durch die Übertragung und Freisetzung von Energie geprägt. Auf diesem Weg sind sie in besonderer Weise für Bildung von freien Radikalen verantwortlich. Freie Radikale sind hochreaktive Moleküle, die einerseits als normaler Bestandteil von Zellfunktionen gelten, andererseits aber auch aufgrund ihrer extremen Reaktivität eine potentielle Bedrohung für Biomoleküle in Zellen, Organen und humoralen Systemen darstellen. Zur Kontrolle und Neutralisation von Überschüssen an freien Radikalen besitzt der Körper zwar ein eigenes Abwehrsystem, der Druck auf dieses System kann aber durch unterschiedliche endogene und exogene Faktoren die Leistungsfähigkeit erschöpfen. Wenn es dann zur Überproduktion an freien Radikalen kommt, besteht objektiv die Gefahr eines Angriffs auf körpereigene Moleküle. Ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien zugunsten von Oxidantien führt schließlich zum oxidativen Stress.

Reaktiver Sauerstoff und medizinische Bedeutung

Verschiedene medizinische Fachrichtungen	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik von ROS-assoziierten Erkrankungen, die zahlreiche medizinische Fachrichtungen betreffen; akute und chronische Organerkrankungen, koronare Herzkrankheiten, Arteriosklerose u.a. • Dosierungs- und Verlaufskontrolle bei therapeutischen Maßnahmen (Antioxidantien, Spurenelemente), Wellness- und Anti-Aging-Programme • Erforschung von akuten und chronischen Krankheiten, deren Auslösung auf oxidativen Stress und Störungen des antioxidativen Systems zurückzuführen sind
<i>Innere Medizin</i> <i>Onkologie</i> <i>Geriatric</i> <i>Sportmedizin</i> <i>u.a. Fachdisziplinen</i>	
Präventivmedizin	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von Stress-Phänomenen (UV-Strahlung, Ozon, Pestizide, andere Umweltfaktoren) • Früherkennung der Entgleisung des antioxidativen Gleichgewichts (individuell und bei Bevölkerungsgruppen im Sinne von Gesundheitsvorsorge)
Naturheilkunde	<ul style="list-style-type: none"> • Objektivierung der Wirkung alternativer Therapien (z.B. Phytotherapie, Sauerstoffbehandlung)

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Bedeutung der freien Radikale bei akuten und chronischen Krankheiten. Einerseits lösen freie Radikale Organveränderungen aus, andererseits treten freie Radikale als Begleitphänomen bei anderweitig verursachten Gewebeschädigungen auf. In vielen Fällen bleibt noch zu klären, inwieweit eine direkte Assoziation zwischen freien Radikalen und spezifischer Toxizität bzw. Erkrankung besteht. Die Entstehung von freien Radikalen als Konsequenz einer vorausgehenden Zellschädigung kann aber als sicher gelten. Trotz dieser allgemeinen Unschärfe ist das Konzept, dass freie Radikale als Mediatoren von Krankheiten wirken, faszinierend und geeignet, in Behandlungsstrategien einbezogen zu werden.

Darüber hinaus erstreckt sich die Bedeutung von ROS auch auf primär außermedizinische Bereiche, und zwar immer dann, wenn eine integrale antioxidative Kapazität für Stabilität und Schutz vor Qualitätsminderung sorgen soll. Diese Bereiche haben insofern einen Bezug zur Medizin und sind von Bedeutung, weil deren Produkte entweder dem Körper zugeführt werden oder mit dem Körper in Kontakt kommen. Hier sind die unterschiedlichsten Stoffgemische aus Pharmazie, Lebensmittelherstellung, Agrartechnologie und chemischer Industrie zu nennen. Vor allem sollen diese produktionstechnisch und bei Lagerung vor unkontrollierter Oxidation durch exogene ROS (außerhalb des menschlichen Organismus entstandene ROS, e.g. durch Luftverunreinigung, Ozon, Strahlung, Pestizide) geschützt werden. Ein besonderer Aspekt ergibt sich auch aus der Verwendung solcher xenobiotischer Stoffe am Menschen, z.B. als Nahrungsergänzungsmittel, als Medikamente, Kosmetika oder lediglich beim professionellen Umgang während der Herstellung. Potentiell schädliche Nebenwirkungen vor allem im Hinblick auf die Generierung toxischer ROS bei Verstoffwechslung nach Ingestion müssen sorgfältig geprüft werden.

Reaktiver Sauerstoff in anderen Bereichen

Pharmazie, Kosmetik	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung antioxidativer Eigenschaften von neuen Wirkstoffen und Präparaten; Langzeitstabilität
Lebensmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Haltbarkeit von Produkten, Nachweis von antioxidativen Inhalts-

**Chemische Industrie,
Agrartechnologie**

- Bestimmung der Wirkung von antiradikalischen Additiven (Kautschuk, Kunststoffe, Öle), Resistenz gegenüber Stress-Faktoren (Agrar-Biotechnologie)

In der Medizin bezeichnet der Begriff *oxidativer Stress* die Belastung des Organismus mit giftigen oxidierten Verbindungen, zu denen eine Reihe von Sauerstoffradikalen und deren Folgeprodukte gehören. Obwohl Sauerstoff ein essentieller Bestandteil des Lebens ist, kann er schon bei normalem Metabolismus zur Entstehung verschiedener reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) beitragen. Der Organismus ist aber für eine Inaktivierung von ROS mit natürlichen Mechanismen ausgestattet, d.h. der Körper greift zur Abwehr von oxidativem Stress auf unterschiedliche Anti-oxidantien zurück oder verhindert mit Hilfe verschiedener Enzyme (Superoxid-Dismutase, Peroxidasen, Katalase etc.) das Auftreten reaktiver Radikale. Die Kapazitäten der ROS-Abwehr können aber unter Umständen erschöpft oder fehlerhaft (Umweltfaktoren, genetische Ursachen) sein und dadurch zur Entstehung von akuten oder chronischen Erkrankungen beitragen. Als Auslöser kommen insbesondere Xenobiotika, energiereiche Strahlung, Metall-Ionen, Entgleisung des Immunsystems sowie temporäre Unterbrechung der Blutzufuhr eines Organs (Ischämie/Re-perfusion) in Betracht. Auch bestimmte Aspekte des biologischen „Alterungsprozesses“ können auf oxidativen Stress zurückgeführt werden.

Referenzen

- Bauerle, P.A., Henkel, T.: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 12, 141-179, 1994
- Benzie, I.F.F.: Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 47, 233-261, 1996
- Brandes, R.P., Koddenberg, G., Gwinner, W., Kim, D., Kruse, H.J., Busse, R., Mügge, A.: Role of increased production of superoxide anions by NAD(P)H oxidase and xanthine oxidase in prolonged endotoxemia. *Hypertension* 33,1243-1249, 1999
- Cadenas, E., Sies, H.: The lag phase. *Free Radic. Res.* 28, 601-609, 1998
- Conner, E., Grisham, M.B.: Nitric oxide: biochemistry, physiology, and pathophysiology. *Methods: A companion to Methods in Enzymology* 7, 3-13, 1995
- Curzio, M.: Interaction between neutrophils and 4-hydroxyalkenals and consequences on neutrophil motility. *Free Radic Res. Commun.* 5, 55-66, 1988
- Ebadi, M., Leuschen, M.P., el Refaey, H., Hamada, F.M., Rojas, P.: The antioxidant properties of zinc and metallothionein. *Neurochem. Int.* 29, 159-166, 1996
- Esterbauer, H.: Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *Am. J. Clin. Nutr.* 57, 779S-786S, 1993
- Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., Jurgens, G.: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic. Biol. Med.* 13, 341-390, 1992
- Floyd, R.A.: The effect of peroxides and free radicals on body tissues. *J. Am. Dent. Assoc.* 128 Suppl., 37S-40S, 1997

- Halliwell, B.: Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol. Biol.* (Paris) 44, 6-13, 1996
- Halliwell, B., Aeschbach, R., Loliger, J., Aruoma, O.I.: The characterization of antioxidants. *Food Chem. Toxicol.* 33, 601-617, 1995
- Hensley, K., Robinson, K.A., Gabbita, S.P., Salsman, S., Floyd, R.A.: Reactive oxygen species, cell signalling, and cell injury. *Free Radic. Biol. Med.* 28, 1456-1462, 2000
- Houglum, K., Brenner, D.A., Chojkier, M.: D-alpha-tocopherol inhibits collagen alpha 1(I) gene expression in cultured human fibroblasts. Modulation of constitutive collagen gene expression by lipid peroxidation. *J. Clin. Invest.* 87, 2230-2235, 1991
- Jacob, R.A.: The integrated antioxidant system. *Nutrition Res.* 15, 755-766, 1995
- Kehrer, J.P.: Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit. Rev. Toxicol.* 23, 21-48, 1993
- Kruse-Jarres, J.D.: Spurenelemente. In: *Labor und Diagnose* (L. Thomas, ed.), pp. 339-359, TH-Books, Frankfurt, 1998
- Lewin, G., Popov, I.: The antioxidant system of the organism. Theoretical basis and practical consequences. *Med. Hypotheses* 42, 269-275, 1994
- Langrehr, J.M., Hoffman, R.A., Lancaster Jr., J.R., Simmons, R.L.: Nitric oxide - a new endogenous immunomodulator. *Transplantation* 55, 1205-1212, 1993
- Li, N., Karin, M.: Is NF-kappa B the sensor of oxidative stress ? *FASEB J.* 13, 1137-1143, 1999
- Lipton, S.A., Singel, D.J., Stamler, J.S.: Nitric oxide in the central nervous system. *Prog. Brain Res.* 103, 359-364, 1994
- Martinez-Cayuela, M.: Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 77, 147-161, 1995
- Meißner, D.: Die klinische Bedeutung der Spurenelemente. Teil 1 - Physiologie, Biochemie und Bestimmung der Spurenelemente. *MTA Dialog* 9, 462-465, 2000
- Meißner, D.: Die klinische Bedeutung der Spurenelemente. Teil 2 - Medizinische Indikationen zur Bestimmung von Spurenelementen. *MTA Dialog* 10, 554-559, 2000
- Meyer, M., Schreck, R., Baeuerle, P.A.: H₂O₂ and antioxidants have opposite effects on activation of NF-kappa B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. *EMBO J.* 12, 2005-2015, 1993
- Moosmann, B., Behl, C.: Secretory peptide hormones are biochemical antioxidants: structure-activity relationship. *Mol. Pharmacol.* 61, 260-268, 2002
- Noguchi, N., Niki, E.: Dynamics of Vitamin E action against LDL oxidation. *Free Rad. Res.* 28, 561-572, 1998
- Ohlenschläger, G.: Was sind freie Radikale? *GIT Labor-Medizin* 18, 337-349, 1995
- Rabl, H., Khoschorur, G., Colombo, T., Tatzber, F., Esterbauer, H.: Human plasma lipid peroxide levels show a strong transient increase after successful revascularization operations. *Free Radic. Biol. Med.* 13, 281-288, 1992
- Radeke, H.H., Resch, K.: Molekulare Aspekte der chronischen Entzündung. In: *Handbuch der Molekularen Medizin*, Bd. 4 Immunsystem und Infektiologie (D. Ganten, K. Ruckpaul, eds.), pp. 157-197, Springer-Verlag, Berlin, 1999

- Reiter, R.J., Tan, D.X., Manchester, L.C., El-Sawi, M.R.: Melatonin reduces oxidant damage and promotes mitochondrial respiration: implications for aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 959, 238-250, 2002
- Robinson, J.M., Badwey, J.A.: The NADPH oxidase complex of phagocytic leukocytes: a biochemical and cytochemical view. *Histochem. Cell Biol.* 103, 163-180, 1995
- Schreck, R., Albermann, K., Baeuerle, P.A.: Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radic. Res. Commun.* 17, 221-237, 1992
- Sies, H.: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 82, 291-295, 1997
- Sies, H.: Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic. Biol. Med.* 27, 916-921, 1999
- Sies, H., de Groot, H.: Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicol. Lett.* 64-65 Spec. No., 547-551, 1992
- Sies, H., Klotz, L.O., Sharov, V.S., Assmann, A., Briviba, K.: Protection against peroxynitrite by seleno-proteins. *Z. Naturforsch. (C)* 53, 228-232, 1998
- Stadtman, E.R., Berlett, B.S.: Fenton chemistry. Amino acid oxidation. *J. Biol. Chem.* 266, 17201-17211, 1991
- Uchida, K.: Cellular response to bioactive lipid peroxidation products. *Free Rad. Res.* 33, 731-737, 2001
- Vray, B.: Les radicaux libres oxygénés. In: *L'Inflammation* (F. Russo-Marie, A. Peltier, B.S. Polla, eds.), pp. 284-294, John Libbey, Paris, 1998
- Wingerath, T., Sies, H., Stahl, W.: Xanthophyll esters in human skin. *Arch. Biochem. Biophys.* 355, 271-274, 1998
- Winnefeld, K., Sperschneider, H., Thiele, R., Peiker, G., Klinger, G.: Antioxidantienstatus, Analytik und klinische Bedeutung. *GIT Labor-Medizin* 18, 355-357, 1995
- Xie, Q., Nathan, C.: The high-output nitric oxide pathway: role and regulation. *J. Leukoc. Biol.* 56, 576-582, 1994