

Oxidativer Stress – Bedeutung von reaktiven Sauerstoff-Spezies und Antioxidantien für die Entstehung von Krankheiten

WOLF D. KUHLMANN¹

MVZ für Laboratoriumsmedizin Koblenz-Mittelrhein, 56068 Koblenz

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

Radikale und Oxidantien als Stressfaktoren

Freie Radikale sind hoch reaktive Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen (e^-), die im Organismus durch endogene und exogene Faktoren produziert werden können. Beispiele für endogene Faktoren sind Stoffwechsel- und Entzündungsprozesse. Als exogene Faktoren chemischer oder physikalischer Natur gelten u.a. ionisierende Strahlung, Umweltbelastung (Abgase), Zigarettenrauch. Die Bezeichnung „Reaktive Sauerstoff-Spezies“ (ROS) ist eine Sammelbezeichnung für oxidative Stressfaktoren. Von besonderer Bedeutung sind Sauerstoffradikale wie Hydroxylradikal (OH^\bullet) und Superoxidradikal (O_2^\bullet). Hydroxylradikale entstehen aus Hydrogenperoxid, Peroxyradikalen und über enzymatische Reaktionen, besonders im Zusammenhang mit phagozytotischen, entzündlichen Prozessen.

Weitere reaktive Spezies sind Singulett Sauerstoff oder Sulfite (entstanden aus Schwefeldioxid, die durch Reaktion mit dem Sauerstoffradikal O_2^\bullet weitere Radikale bilden können). Reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) werden im normalen aeroben Zellstoffwechsel auch durch Katalysatoren (Transitionsmetalle wie Eisen oder Kupfer) gebildet, die ohne geeignete physiologische Steuerung toxisch sind.

Ähnlich wie die reaktiven Sauerstoff-Spezies führen reaktive Stickstoff-Spezies zu „Stress“ (nitrosativer Stress). Stickstoffmonoxid und das Folgeprodukt Peroxinitrit gehören zu solchen reaktiven Stickstoff-Spezies. Reaktive Stickstoff-Spezies entstehen sowohl bei physiologischen als auch bei pathophysiologischen Vorgängen mit zellpathologischen Wirkungen, die letztlich Ursache von Erkrankungen sein können.

Die schädigende Wirkung von ROS ist entweder Ursache oder ein Trigger-Faktor für Krankheiten. Es werden Zusammenhänge bei der Entstehung von Malignomen, chronischen Entzündungen und Strahlenschäden vermutet.

Freie Radikale, reaktive Derivate

Reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) mit biologisch-toxischer Wirkung

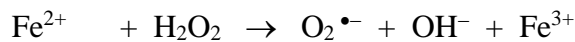
- | | |
|----------------------|---|
| $\bullet\text{OH}$ | sehr reaktives Radikal, das alle biologischen Moleküle angreifen kann |
| O_2^\bullet | etwas weniger reaktiv als $\bullet\text{OH}$, kann aber im Blut zirkulieren und zahlreiche biologische Targets angreifen |
| NO^\bullet | Wirkung auf glatte Muskelzellen und dient z.B. der Relaxation von Blutge- |

¹ Arzt- und Patienteninformation erstellt für das MVZ Koblenz-Mittelrhein

fassen, im ZNS als Neurotransmitter; Beteiligung an zahlreichen anderen physiologischen Prozessen

H₂O₂ durchdringt Zellmembranen sehr leicht und führt zur Bildung von Hydroxyl-radikalen (•OH)

Fe²⁺ Übergangsmetalle wie z.B. Eisen sind Promotoren der freien Radikalbildung (Ein-Elektronenübertragung durch Metallionen, Haber-Weiss-Reaktion):



Oxidative Stressfaktoren, Laboranalytik

Unter physiologischen Bedingungen wird eine übermäßige Bildung von ROS durch Antioxidantien abgefangen. Nur dadurch kann einer schädigenden Wirkung entgegengewirkt werden. Bei einem Mangel an Antioxidantien kommt es zu einer direkten oder indirekten Zell- und Gewebeschädigung.

Freie Radikale erzeugen in biologischen Geweben oxidativen Stress, sie können als Initiatoren einer Kettenreaktion Moleküle und Zellen schädigen. Der Weg führt vornehmlich über die Bildung von biologischen Radikalen zur Lipidperoxidation, z.B. von ungesättigten Fettsäuren in Zellmembranen und anderen Lipid-Strukturen.

Am Anfang des Geschehens steht die Bildung von freien Radikalen. Diese greifen mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, *PUFAs* z.B. LDL) an. Die Pathophysiologie von Radikalen beginnt mit einer Lipidperoxidation und durchläuft drei Phasen (*Drei-Phasen-Sequenz*).

- **Stabile Phase:** Antioxidantien (z.B. β-Carotin, Vitamin E) fangen die beim oxidativen Stress anfallenden Radikale ab.
- **Lipid-Peroxidation:** reaktive Sauerstoff Spezies greifen die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (*PUFAs*) in den LDL an. Es entstehen zunächst
 - *Lipid-Peroxyl Radikale* (oxLDL-OO•). Wenn die Antioxidantien erschöpft sind, wird die Lipid-Peroxidationskette fortgesetzt durch Reaktion des
 - *Lipid-Peroxyl mit einem benachbarten LDL*, wobei dann ein Lipid-Hydroperoxid (oxLDL-OOH) und ein neues LDL• Radikal entstehen (bis zur Substraterschöpfung). Schließlich kommt es zur Beendigung der Oxidation durch Radikal-Radikal Kombination; aus oxLDL-OO• + oxLDL-OO• entstehen Nicht-Radikal Produkte und O₂, Keto- und Hydroxy-Fettsäuren enthaltende, konjugierte Doppelbindungen als Endprodukte.
- **Dekompositions-Phase:** Lipid-Hydroperoxide zerfallen in zahlreiche Zwischenprodukte wie z.B. Aldehyde, Epoxide, Alkohole etc. Nach dieser Dekompositions-Phase bildet der Körper Autoantikörper gegen oxidiertes LDL, die als Indikator für eine Langzeit-Wirkung von oxidativem Stress eingesetzt werden können.

Für die Entstehung von zahlreichen Erkrankungen ist die freie Zirkulation von ROS mit Zugang zu den Organen und Geweben verantwortlich. Die antioxidative Reserve des Körpers ist für die Neutralisierung freier Radikale von besonderer Bedeutung. Durch ein weit gefächertes Monitoring von antioxidativer Gesamtkapazität, antioxidativen Schutzsubstanzen (Präventiv- und Fänger-Antioxidantien), toxischen Reaktionsprodukten und von Langzeit-Wirkungen oxidativer Aktivität lässt sich das krankmachende Potential von oxidativem Stress abschätzen.

Analytik	Parameter	Probe	Bemerkungen
Spurenelemente	Zink	Serum oder 24 h-Urin (Angabe der Sammelmenge)	Spurenelemente Zink fördert die Wundheilung Allgemeines Monitoring: a) ausreichende Zufuhr oder Mangel b) Störungen im Gleichgewicht c) Therapie-Monitoring (Intoxikation)
	Selen	Serum	
Antioxidantien Gesamt-Status	Antioxidantien, gesamt (TAS)	Serum oder Heparin-Pl	Antioxidative Gesamtkapazität Monitoring der antioxidativen Gesamtkapazität: Globaltest der im Blut vorliegenden antioxidativ wirkenden Substanzen; präventive Überwachung des Anti-Oxidantien-Status
Antioxidantien Schutzsubstanzen	Coeruloplasmin Albumin Transferrin Ferritin Myoglobin	Serum	Schutzsubstanzen präventive Antioxidantien Monitoring von Antioxidantien als Radikalfänger
	Glutathion, oxid. und reduz. Form (GSSG/GSH)	EDTA-Pl	
Antioxidantien Schutzsubstanzen	Superoxid Dismutase (SOD)	Hep-Blut (Erythr.) Serum oder Plasma Hep-Blut (Vollblut)	Schutzsubstanzen Enzyme/“Fänger“-Antioxidantien Monitoring von Antioxidantien als Radikalfänger, Therapie-Monitoring (physiologischer Bereich)
	Glutathion Peroxidase (GPx)	Hep-Blut (Vollblut)	
	Glutathion Reduktase (GR)	Serum, Plasma oder Erythr.	
	Glutathion-S-Transferase π	Serum oder Plasma	

Antioxidantien <i>Schutzsubstanzen</i>	Vitamin A Vitamin C Vitamin E	Serum Hep-Pl (Li-Hep) Serum	Schutzsubstanzen Vitamine Monitoring von Antioxidantien als Radikalfänger, Therapie-Monitoring (physiologischer Bereich)
Oxidativer Status <i>Reaktionsprodukte</i>	Lipidperoxidation (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) Lipidperoxide (gesamt) Oxidierter LDL 8-Hydroxydesoxy- guanosin	Serum oder EDTA-Pl Serum oder EDTA-Pl EDTA-Pl Urin	Kurzzeit-Stress toxische Reaktionsprodukte Beurteilung des Vorliegens von oxidativem Stress mit allgemeinem Monitoring eines oxidativen Ungleichgewichts, z.B. a) Gesundheitsvorsorge, b) Diät und Ernährung, c) KHK-Risiko, d) Sportmedizin, e) akute und chronische Entzündungen
Oxidativer Status <i>Abbauprodukte</i>	Abbauderivate, Malondialdehyd (MDA)	Serum oder EDTA-Pl	Kurzzeit-Stress Abbauprodukte Beurteilung des Vorliegens von oxidativem Stress durch Messung von speziellen Abbauprodukten
Oxidativer Status <i>Autoantikörper</i>	Autoantikörper gegen oxidierte LDL (Auto-AK oxLDL)	Serum	Langzeit-Auswirkung Autoantikörper Darstellung der Auswirkung von oxidativem Stress (Spätphase): in der Abbau-Phase von Lipid- Hydroperoxiden werden als Ergebnis von oxidativem Langzeit-Stress Autoantikörper gegen oxLDL gebildet

Literatur

Baranano, D.E., Rao, M., Ferris, C.D., Snyder, S.H.: Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 16093-16098, 2002

Epe, B.: Role of endogenous oxidative DNA damage in carcinogenesis: what can we learn from repair-deficient mice? Biol. Chem. 383, 467-475, 2002

Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., Jurgens, G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. Free Radic. Biol. Med. 123, 341-390, 1992

Esterbauer, H., Wag, G., Puhl, H.: Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. Br. Med. Bull. 49, 566-576, 1993

- Halliwell, B.: Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol. Biol (Paris)* 44, 6-13, 1996
- 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
- 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
- Ohlenschläger, G.: Was sind freie Radikale? *GIT Labor-Medizin* 18, 337-349, 1995
- Osterod, M., Hollenbach, S., Hengstler, J.G., Barnes, D.E., Lindahl, T., Epe, B.: Age-related and tissue-specific accumulation of oxidative DNA base damage in 7,8-dihydro-8-oxoguanine-DNA glycosylase (Ogg1) deficient mice. *Carcinogenesis* 22, 1459-1463, 2001
- Osterod, M., Larsen, E., LePage, F., Hengstler, J.G., van der Horst, G.T., Boiteux, S., Klungland, A., Epe, B.: A global DNA repair mechanism involving the Cockayne syndrome B (CSB) gene product can prevent the in vivo accumulation of endogenous oxidative DNA base damage. *Oncogene* 21, 8232-8239, 2002
- Pietzsch, J., Lattke, P., Julius, U.: Oxidation of apolipoprotein B-100 in circulating LDL is related to LDL residence time. In vivo insights from stable-isotope studies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, E63-E67, 2000
- 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
- Sies, H.: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 82, 291-295, 1997
- Sies, H., de Groot, H.: Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicol. Lett.* 64-65, Spec. No., 547-551, 1992
- 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

Hinweis: Diese Information ersetzt nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt.