

## Präventolife Marketing und Vertrieb

Herr Manfred Harlos  
Oberschönbach 1  
86556 Kühbach  
Tel.:

Fax:

---

## Antioxidanzien und Oxidativer Stress

Nährstoffgruppe: Antioxidanzien

### Wichtige Aufgaben und Funktionen

<b>Radikalfänger</b>	Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies (z.B. $H_2O_2$ ), freier Sauerstoffradikale (z.B. $HO\bullet$ ) und reaktiver Stickstoffspezies (Nitrostress, z.B. Peroxynitrit)
<ul style="list-style-type: none"><li>• L-Glutathion</li></ul>	Wichtigstes zelluläres Antioxidans
<b>Antioxidativer Schutz von</b>	Zellkraftwerken (Mitochondrien), Fetten (z.B. LDL-Cholesterin), Proteinen (z.B. Enzymen), Erbsubstanz (DNA), Gefäßen (Endothel), Nerven- und Immunzellen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fettsäuren</li></ul>	Mehrfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. EPA) in der Zellmembran vor Oxidation (Lipidperoxidation)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktivierung von</li></ul>	Körpereigenen antioxidativen Schutzenzymen (z.B. Selen: Glutathion-Peroxidase/GSH-Px)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Quenching</li></ul>	Entgiftung von Singulett-Sauerstoff durch Carotinoide (z.B. Lycopin)
<b>Antientzündliche Wirkung</b>	Antioxidanzien (z.B. Selen) können die Aktivierung redoxsensitiver Transkriptionsfaktoren wie $NF_{\kappa}B$ verringern
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zytokin</li></ul>	$NF_{\kappa}B$ unterhält die Synthese entzündungsfördernder Zytokine und damit die chronische Entzündung

**Oxidativer Stress** und **nitrosativer Stress** sind maßgeblich an **Alterungsprozessen** sowie an der Pathogenese und Progression zahlreicher chronischer Erkrankungen, wie z. B. Atherosklerose, Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus Typ-2, altersbedingte Makuladegeneration (AMD), Insulinresistenzsyndrom, Morbus Parkinson, **rheumatoide Arthritis** oder **Krebserkrankungen** beteiligt.

**Oxidativer Stress:** Reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) und freie Radikale spielen bei zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Stoffwechselprozessen eine wichtige Rolle. Ein Disbalance zwischen prooxidativen und antioxidativen Systemen infolge einer vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (z. B.  $H_2O_2$ , Superoxidradikal) und/oder einem Mangel an endogenen (z. B. SOD) und exogenen Antioxidanzien (z. B. Selen) wird als oxidativer Stress bezeichnet. Zu den reaktiven Sauerstoffverbindungen zählen freie Sauerstoffradikale wie das Hydroxylradikal ( $OH\bullet$ ) und das Superoxid-Anionradikal ( $^-O_2\bullet$ ), aber auch Verbindungen nicht radikalischer Natur, wie das Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und der Singulett-Sauerstoff ( $^1O_2$ ).

**Nitrosativer Stress:** In Analogie zum oxidativen Stress spricht man bei der überschießenden Bildung von Stickstoffradikalen ( $NO\bullet$ ) und deren Folgeprodukten wie Peroxynitrit ( $ONOO^-$ ), 3-Nitrotyrosin und Nitrophenyllessigsäure von nitrosativem Stress (Abb. 4.1). Eine hohe Belastung mit reaktiven Stickstoffspezies (NOS) kann Enzyme der mitochondrialen Atmungskette hemmen (® mitochondriale Dysfunktion). Der hiermit assoziierte ATP-Verlust steigert infolge des zellulären Energiedefizits die Vulnerabilität des NMDA-Rezeptors für den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat. Magnesium ist der physiologische Inhibitor des NMDA-Rezeptors. Aufgrund des herabgesetzten Energieniveaus ist der ATP-abhängige Magnesiumblock des NMDA-Rezeptors beeinträchtigt, sodass vermehrt Calcium-Ionen

in die Nervenzellen einströmen können. Der übermäßige **Calcium**influx kann zum Funktionsverlust und Absterben von Nervenzellen beitragen. Weitere Folgen von nitrosativem **Stress**: DNA-Schäden, Proteinoxidation und -modifikation, Induktion der Lipidperoxidation, Aktivierung des redoxsensitiven Transkriptionsfaktors NF-kB.

### Wichtige reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Stickstoffspezies (NOS)

ROS	Quelle
Superoxid-Anionradikal ( $\bullet\text{O}_2^-$ )	Mitochondriale Atmungskette („Superoxid-Leak“)
	Respiratory burst (bakterielle Abwehr)
Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )	Neurotransmitterstoffwechsel (z. B. Dopamin über MAO)
	Xanthinoxidase: Purinabbau (Hypoxanthin $\rightarrow$ Harnsäure)
	Arzneimittel-Entgiftung (Cytochrom-P450- System)
Hydroxylradikal ( $\text{OH}\bullet$ )	Fenton-Reaktion ( $\text{Fe}^{2+}/^{3+}$ -katalysierte Peroxidreduktion): $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \text{OH}\bullet + \text{Fe}^{3+}$
	Haber-Weiss-Reaktion ( $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}\bullet$ ): $\bullet\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^- + \text{OH}\bullet$
	Eicosanoidstoffwechsel
Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ )	UV-Licht ( $\rightarrow$ Haut, Auge)
Peroxy-Radikale	Lipidperoxidation
Hypochlorige Säure (HOCl)	Myeloperoxidase (MPO): $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOCl} + \text{H}_2\text{O}$
NOS	Quelle
Peroxynitrit ( $\text{ONOO}^-$ )	Entzündungsreaktionen (z. B. TNF- $\alpha$ , IL-1), Schwermetalle, Nicotin, Arzneimittel (z. B. Langzeitnitrate): $\text{NO}\bullet + \text{}^- \text{O}_2\bullet \rightarrow \text{ONOO}^-$

### Antioxidanzien:

Endogene und exogene Antioxidanzien bilden ein chemisches Netzwerk gegen die Zell-, Gewebe- und Organtoxischen Wirkungen reaktiver Sauer-/Stickstoffspezies. Endogene Antioxidanzien: enzymatisch: GSH-Peroxidase (Se), Superoxiddismutase (Zytosol: Cu/Zn, Mitochondrien: Mn), Katalase (Fe), Thioredoxin-Reduktase (Se); nichtenzymatisch: Ubiquinol/-quinon, Bilirubin, Glutathion (GSH), Harnsäure, **L-Carnitin**, Melatonin, Metallothionein,  **$\alpha$ -Liponsäure**, Transferrin. Exogene Antioxidanzien: hydrophil: GSH, **Selen**,  **$\alpha$ -Liponsäure**, **Vitamin C**; lipophil: Carotinoide (z. B. Lycopin, Lutein), Ubiquinol/-quinon,  **$\alpha$ -Liponsäure**, **Tocopherole** und -trienole (z. B.  $\alpha$ -,  $\gamma$ -); pflanzlich: Anthocyane, OPC's, Polyphenole (z. B. **Quercetin**, **Pycnogenol**, **Resveratrol**).

### Funktionen:

- Elimination toxischer Sauer-/Stickstoffspezies (ROS/NOS): Schutz von Mitochondrien, Lipiden (z. B. LDL), Proteinen (z. B. Enzyme), Kohlenhydraten (z. B. Glykokalix), Nukleinsäuren, DNA (mitochondriale, nukleäre) sowie Endothel-, Nerven- und Immunzellen vor oxidativen Schäden und Veränderungen.

- Aktivierung antioxidativer Enzyme (z. B. SOD, GSH-Px).
- Schutz mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFA) vor Oxidation (→ Lipidperoxidation); Inhibierung radikalischer Kettenreaktionen;

Quenching von Singulett-Sauerstoff (→ Carotinoide).

Regulation redoxsensitiver Transkriptionsfaktoren (z. B. NF-κB, AP-1).

Abfangen von Katalysatoren radikalischer Reaktionen (z. B. Schwermetalle).

## Empfohlene Zufuhr

Beispiel für eine Antioxidanzien-Kombination

Antioxidans	Empfohlene Tageszufuhr
Vitamin C	200–500 mg
Natürliche Tocopherole, -trienole (alpha, gamma, beta, delta)	100–200 I. E. D-α-Tocopherol, 40–100 mg gamma-Tocopherol, 5–15 mg Tocotrienole
Carotinoide (z. B. Lutein, Zeaxanthin, Lycopin)	5–20 mg
α-Liponsäure	100–300 mg
Coenzym Q <sub>10</sub>	30–90 mg
Riboflavin, Niacinamid	5–10 mg, 20–100 mg
Folsäure	0,2–0,4 mg
Kupfer, Zink, Mangan	0,5–1, 5–10, 1–2 mg
Selen	50–200 µg
Taurin	100–500 mg
Bioflavonoide, OPC	50–500 mg

## Labor

**Schnelltests zur Bestimmung von oxidativem Stress (@ Primär-Screening):** FORM oxII (Freie-Radikale-Profil: Oxidativer Stress + Antioxidative Kapazität), FORM plus (Freie-Radikale-Profil: Oxidativer Stress + Antioxidative Kapazität + Harnsäure + Hämoglobin + Hämatokrit), FORM CR 3000 Mini Lab (Freie Radikale-Profil: Oxidativer Stress + Antioxidative Kapazität + TC + HDL + Tri + LDL + Lactat + Hämatokrit + Hämoglobin + Harnsäure + Glu + Erythrozyten) von micromedical und incomat (FORT: Free Oxygen Radicals Test @ Photometrische Erfassung von Hydroperoxiden aus Kapillarblut/FORD: Free Oxygen Radical Defense: Antioxidative Kapazität). *Weitere:* FRAS 3/4 von euromedix.

**Hinweis:** Zum primären Screening einer erhöhten oxidativen Belastung können die oben aufgeführten semiquantitativen Tests durchgeführt werden. Zur komplexen Erfassung des individuellen Risikopotenzials radikalassoziierter Erkrankungen müssen weitere Labor-Marker (z. B. 8-epi-PG-F<sub>2a</sub>, oxLDL, 8-oxo-dG, GST) herangezogen werden.

**Antioxidanzien-Spiegel:** Blutspiegel (Plasma/Serum) von Antioxidanzien bei gesunden Erwachsenen zur Primärprävention von Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen siehe Tab.4.2.

## Antioxidanzien-Spiegel zur Primärprävention von Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Antioxidans	Blutspiegel (Plasma/Serum)
Vitamin C	≥ 0 µmol/l
α-Tocopherol	> 30 µmol/l
Coenzym Q <sub>10</sub>	≥ 1,2 µg/ml
Selen	100–130 µg/l
Betacarotin	> 0,4 µmol/l

## Labormarker für oxidativen Stress

### Lipidperoxidation

**8-epi-Prostaglandin (PG) F<sub>2a</sub>**: Bedeutung: Das Prostaglandinderivat 8-epi-PG-F<sub>2a</sub> hat die größte diagnostische Bedeutung als spezifischer und sensitiver Marker der Lipidperoxidation. Es wirkt stark vasokonstriktorisch und mitogen. Die Entstehung des Isoprostans aus Arachidonsäure wird durch freie Radikale katalysiert. Erhöhte Konzentrationen von 8-iso-PGF<sub>2a</sub> sind mit einer gestörten Radikal-Homöostase und oxidativen Störung der Prostaglandinsynthese assoziiert. Die renale Ausscheidungsrate korreliert mit der Anzahl gerauchter Zigaretten, der Chemikalienbelastung, der Konzentration der Plasmalipide (Cholesterin), der Aktivität chronisch-entzündlicher Prozesse wie [Arteriosklerose](#), Morbus [Alzheimer](#) und [Diabetes mellitus](#) sowie mit der oxidativen Belastung bei Niereninsuffizienz. Der Erfolg einer oralen und/oder parenteralen antioxidativen Intervention ist nach einigen Wochen der Supplementierung von Antioxidanzien wie [Vitamin C](#) zuverlässig messbar. Material/Analytik: 1 ml Urin; ELISA. Normbereich: 0,5–3,0 ng/ml.

**Malondialdehyd (MDA)**: Bedeutung: MDA ist ein reaktives Abbauprodukt, das bei der Peroxidation von Lipiden gebildet wird. Es ist maßgeblich an der Oxidation des LDL-Cholesterins beteiligt. MDA wird überwiegend renal ausgeschieden. MDA ist in der Sensitivität 8-epi-PG-F<sub>2a</sub> deutlich unterlegen. Material/Analytik: 1 ml EDTA, Urin; HPLC. Normbereich: Serum: 0,36–1,4 µmol/l; Urin: 0,2–1,45 µmol/mmol [Kreatinin](#).

**4-Hydroxynonenal (4-HNE)**: Bedeutung: 4-HNE entsteht bei der Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren (z. B. Linol- oder Arachidonsäure). Aufgrund seiner zwei funktionellen Gruppen (Aldehyd- und Hydroxylgruppe) sowie der C=C-Doppelbindung zählt 4-HNE zu den reaktivsten Autoxidationsprodukten. 4-HNE wird überwiegend renal ausgeschieden. Material/Analytik: 3 ml EDTA; HPLC. Normbereich: < 50 nmol/l.

**Oxidativ modifiziertes LDL-Cholesterin**: Bedeutung: Oxidativ modifiziertes LDL (ox-LDL) besitzt ein hohes atherogenes Potenzial. Die Messung erfolgt direkt oder über die Bestimmung von Antikörpern gegen oxLDL. Material/Analytik: Serum; ELISA. Normwert: oxLDL direkt < 6,0 U/ml; oxLDL-AK negativ.

### Antioxidative Kapazität

**Totale Antioxidative Kapazität (TAK)**: Bedeutung: Allgemeiner Screeningparameter zur Erfassung des Antioxidanzienstatus. Die TAK gibt die Fähigkeit des Probenmaterials an freie Radikale zu entgiften. Material/Analytik: 0,5 ml natives Serum; die Oxidation von ABTS mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und der Peroxidase Metmyoglobin führt zur Bildung des blaugrünen Radikals ABTS<sup>+</sup>. Die zugegebene Probe verhindert entsprechend ihrem Antioxidanziengehalt die Farbreaktion. Photometrische Bestimmung bei 600 nm. Normbereich: 1,3–1,7 mmol/l.

### DNA-Oxidation

**8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin**: Bedeutung: Nach Bruce Ames ist mit ca. 10000 oxidativen DNA-Schäden pro Tag zu rechnen. Die Oxidation mitochondrialer DNA ist dabei um bis zu 100-fach höher als die der nukleären DNA. Die oxidative DNA-Schädigung führt zum Auftreten von Bruchstücken wie 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin (8-oxo-dG) im Urin, die über Autoantikörper gegen oxidierte

DNA-Basen nachgewiesen werden können. Material/Analytik: 2 ml Morgenurin; Fluoreszenz oder ELISA. Normwert: 0,4–1,4/0,5–1,7 nmol/mmol **Kreatinin** (m/w).

### Endogene Antioxidanzien (Auswahl)

**Superoxiddismutase (SOD):** Die SOD reduziert das Superoxid-Anionradikal zu Wasserstoffperoxid (Mitochondrien: Mn-abhängig, Zytosol: Cu-/Zn-abhängig). Normbereich (Gesamtaktivität im Vollblut): 130–505 U/ml.

**Glutathionperoxidase (GSH-Px):** Die **selen**abhängige GSH-P x reduziert das Hydroperoxide und Lipidhydroperoxide. Normbereich (Gesamtaktivität im Vollblut): 4170–10880 U/ml.

**Weitere Parameter:** L-Glutathion, Homocystein (Plasma), hs-CRP, **Selen** (VB), SOD, **Vitamin E**. Das Verhältnis von Ubiquinol zu Ubiquinon ist ein sensibler Marker für oxidativen **Stress**.

### Labormarker für nitrosativen **Stress**

**Citrullin:** Bedeutung: Die Bildung von NO• erfolgt durch das Enzym NO-Synthase (NOS) aus L-**Arginin**. Als Nebenprodukt entsteht dabei Citrullin. Der Nachweis von Citrullin im Urin ist ein Marker für die NO•-Bildung. Normwert: Citrullin im Urin < 100 µmol/g **Kreatinin**.

**Lactat/Pyruvat-Quotient:** Bedeutung: Eine hohe Belastung mit NO• hemmt das Enzym Aconitase, das Citrat in Isocitrat umwandelt. Störungen im Citratzyklus äußern sich durch einen Anstieg von Lactat. Pyruvat wird im Rahmen der Glykolyse aus Glucose gebildet und mithilfe der Thiamin- und **a-Liponsäure**-abhängigen Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) zu Acetyl-CoA umgewandelt. Die Aktivität der PDH wird durch nitrosativen **Stress** verringert, sodass Pyruvat vermehrt zu Lactat reduziert wird. Normwert: Lactat/Pyruvat im Blut < 10 : 1.

**Vitamin B<sub>12</sub>, Methylmalonsäure:** Bedeutung: **Vitamin B<sub>12</sub>** ist ein bedeutender NO-Fänger. Im Citratzyklus fungiert **Vitamin B<sub>12</sub>** als Coenzym der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA katalysiert. Bei einem Mangel an **Vitamin B<sub>12</sub>** ist dieser Stoffwechselweg blockiert und es kommt zu einer erhöhten Ausscheidung an Methylmalonsäure (funktioneller Marker des **Vitamin B<sub>12</sub>**-Mangels). Nitrosativer **Stress** steigert den **Vitamin-B<sub>12</sub>**-Verbrauch. Normwerte: siehe **Vitamin B<sub>12</sub>**.

**3-Nitrotyrosin, Nitrophenyllessigsäure (Proteinoxidation):** Bedeutung: Peroxynitrit besitzt eine hohe Affinität zu aromatischen **Aminosäuren** wie L-**Tyrosin** und L-**Tryptophan** (Störungen des Neurotransmitter- und Hormonhaushaltes). Durch Nitrosylierung des Phenolringes von L-**Tyrosin** entsteht 3-Nitrotyrosin, das zu Nitrophenyllessigsäure abgebaut werden kann. 3-Nitrotyrosin und sein Abbauprodukt Nitrophenyllessigsäure korrelieren mit der Peroxynitritbelastung und dem nitrosativen **Stress**. Material/Analytik: Morgenurin; HPLC oder Immunoassay. Referenzbereich: 3-Nitrotyrosin < 1 µmol/l; Nitrophenyllessigsäure < 3 µg/g **Kreatinin**.

### Ursachen für oxidativen **Stress**

**Ursachen für oxidativen und nitrosativen **Stress**:** Arzneimittel: ACE-Hemmer, Anthrazykline, Bleomycin, Busulfan, Carmustin, Cisplatin, Chloramphenicol, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, G-CSF, GM-CSF, L-Dopa, Mitomycin, Nitrate, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Paracetamol, Potenzmittel, Sartane, Statine. Ernährung/Lebensstil: Obst-, gemüsearm, fettreich, Sport, **Stress**, Alkohol, **Rauchen**. Stoffwechsel: AGE-Bildung, Entzündung, Immunabwehr, mitochondriale Atmungskette, Enzyme (z. B. NADPH-Oxidase). Strahlung: UV-A, -B, Röntgen. Umweltgifte: Herbizide, Pestizide, Schwermetalle, Ozon, Stickoxide, Zigarettenrauch.

### Radikalassozierte Prozesse und Krankheiten (Free Radical Diseases)

Allergien, Alterungsprozesse, **Arteriosklerose**, CED, Photoalterung der Haut, Herzinfarkt („Ischämie-Reperfusionssyndrom“), chronische Entzündungen und Infektionen, **Diabetes mellitus**, Down-Syndrom, **Katarakt**, Makuladegeneration, Krebs, oxidative Muskelschäden, neuro-degenerative Erkrankungen (ALS, **Alzheimer**, **Epilepsie**, Parkinson, MS), Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen

(COPD), rheumatoide Arthritis, Präeklampsie, Trauma, Operationen, SIRS, Sepsis.

**Hinweis:**

Die optimale Funktionsfähigkeit des antioxidativen Schutzsystems ist immer auf das synergistische Zusammenspiel multipler endogener und exogener Antioxidanzien angewiesen. Zur Prophylaxe und Therapie von Free Radical Diseases sollte daher immer ein breites Spektrum an Bioreduktoren, die sich in ihrer antioxidativen Wirksamkeit ergänzen substituiert werden.

Antioxidans	Empfohlene Tageszufuhr
Vitamin C	200–500 mg
Natürliche Tocopherole, -trienole (alpha, gamma, beta, delta)	100–200 I. E. D- $\alpha$ -Tocopherol, 40–100 mg gamma-Tocopherol, 5–15 mg Tocotrienole
Carotinoide (z. B. Lutein, Zeaxanthin, Lycopin)	5–20 mg
$\alpha$ -Liponsäure	100–300 mg
Coenzym Q <sub>10</sub>	30–90 mg
Riboflavin, Niacinamid	5–10 mg, 20–100 mg
Folsäure	0,2–0,4 mg
Kupfer, Zink, Mangan	0,5–1, 5–10, 1–2 mg
Selen	50–200 $\mu$ g
Taurin	100–500 mg
Bioflavonoide, OPC	50–500 mg