

Editorial: Freie

Radikale -

**Schlüsselmoleküle für die
Gesundheit und das Altern**

Bloch W

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)

5-6

Homepage:

www.kup.at/dermann

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

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Editorial

Freie Radikale – Schlüsselmoleküle für die Gesundheit und das Altern

Wilhelm Bloch

Unter freien Radikalen werden hochreaktive Atome oder Moleküle verstanden, die ein oder mehrere freie (unpaare) Elektronen besitzen. Im menschlichen Organismus spielen im wesentlichen Radikale des Sauerstoffs (ROS) und des Stickstoffmonoxids (RNS) eine Rolle, da sie sowohl unter physiologischen Bedingungen (aerober Stoffwechsel) als auch verstärkt unter pathophysiologischen Bedingungen auftreten. Die Wirkungscharakteristik der sehr kurzlebigen Freien Radikale ist bestimmt durch eine hohe Diffusionsfähigkeit in Zellen und Geweben sowie eine hohe Reaktionsfähigkeit mit unterschiedlichen Atomen und Molekülen, die deren Struktur und biologische Eigenschaften verändert. Unter Berücksichtigung ihrer Fähigkeit, mit zellulären Bausteinen, wie Proteinen, Lipiden, Zucker und Nukleinsäuren, sowie auch der Fähigkeit, mit Extrazellulärmatrixbestandteilen zu reagieren und sie zu modifizieren, was zu einer Schädigung von Zellen und Extrazellulärmatrix führen kann, wird deutlich, warum die Freien Radikale für die Pathogenese von vielen Erkrankungen mitverantwortlich gemacht werden können.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Tumorentstehung, Diabetes und Erektile Dysfunktion sind nur einige Beispiele von Erkrankungen, die direkt oder indirekt mit der Wirkung von Freien Radikalen in Verbindung gebracht werden. Vor allem aber auch die ihnen zugeschriebene Rolle für den Alterungsprozeß stellt ihre Bedeutung für den menschlichen Organismus heraus.

Auf der anderen Seite haben sie jedoch durchaus auch protektive und regulative Aufgaben im Organismus. So bedient sich etwa unser körpereigenes Abwehrsystem der Freien Radikalen zum Schutz vor Krankheitserregern, außerdem ist die regulative Bedeutung von Freien Radikalen für zelluläre Signaltransduktionsprozesse, für die Transkriptionsregulation und für den intrazellulären Kalziumgehalt aufgezeigt worden. Die Quellen für Freie Radikale im Organismus sind vielfältig und reichen vom Cytochromoxidaseregulationsweg in den Mitochondrien bis zum Metabolismus von Katecholaminen. Die physiologische Balance im Organismus wird durch verschiedene endogene Radikalfänger, Antioxidantien und Enzyme bzw. Enzymketten aufrechterhalten, aber auch durch die Zufuhr von Radikalfängern und Antioxidantien über die Nahrung.

Zu den endogenen und exogenen Radikalfängern gehören Amine, Heterozyklen und polyhydroxylierte Aliphate; die wichtigsten Enzyme sind Superoxiddismutasen (SOD), Katalase und Glutathionperoxidase, zu den Antioxidantien zählen diverse Phenole (Vitamine E und Q, Flavonoide, Lignane, Tannine), Heterozyklen (wie Barbiturate, Carbazole, Levamisol und

Naloxon) und Vitamin C, Glutathion, β -Karotin und Retinsäureverbindungen (Vitamin A-Derivate). Dies macht verständlich, daß die Balance zwischen Freier Radikalenentstehung und Schutz vor Freien Radikalen ein multifaktorielles Geschehen ist, das von Faktoren wie Ernährung, Alter und körperlicher Belastung sowie dem Gesundheitszustand abhängt. Auch eine Geschlechtsabhängigkeit bei der Produktion von Freien Radikalen und der Anpassungsfähigkeit an die Radikalenbelastung kann aufgezeigt werden, wobei vor allem das Östrogen eine Schlüsselrolle besitzen dürfte.

Keiner dieser Faktoren kann isoliert betrachtet werden, da sich z. B. die Produktion und der Schutz vor Freien Radikalen mit dem Alter verändert und dadurch die Anpassungsfähigkeit, im Hinblick auf Freie Radikale, an körperliche Belastung, auch regelmäßiges Training, im Alter deutlich verschlechtert ist.

Die Bedeutung der Freien Radikale für die Alterung wird in der „Freie Radikaltheorie des Alterns“ ausgedrückt, die postuliert, daß eine inverse Korrelation zwischen der Menge an produzierten Freien Radikalen und der Lebensdauer besteht. Diese inverse Korrelation wird erklärt durch die Radikalenschädigung von praktisch allen Biomolekülen, wie DNA, Proteine und Lipide, die, falls nicht mehr abräumbar, durch spezifische Reparaturmechanismen über die Lebenszeit akkumulieren und zu zellulären Schäden mit Dysfunktion und Zelltod führen. Dies deutet darauf hin, daß Vermeidung von hoher Freier Radikalenbelastung und/oder Stärkung von Schutzmechanismen vor Freien Radikalen und Reparaturmechanismen den Alterungsprozeß beeinflussen. In tierexperimentellen Studien wird eine Verlängerung der Lebenszeit durch Verringerung der Nahrungskalorien („caloric restriction“) gefunden, was zu einer reduzierten Bildung von Freien Radikalen führt. Inwieweit das für Primaten und den Menschen zutrifft, ist noch nicht klar.

Die Ernährung erlaubt es jedoch, dem Körper Substanzen zuzuführen, die Radikale abfangen können. Vor allem aus pflanzlichen Produkten stammende Antioxidantien spielen hier eine Rolle. Wichtige Gruppen dieser Pflanzeninhaltsstoffe sind Carotinoide und Polyphenole, die sich durch ein antioxidatives Potential im lipophilen bzw. hydrophilen Bereich auszeichnen. Die diesen Stoffen zugeschriebene Wirkung bei degenerativen Erkrankungen, wie Katarakt, kardiovaskulären Erkrankungen und Tumor, ist eng verknüpft mit ihrer antioxidativen Wirkung gegen Freie Radikale. Polyphenole sind unter anderem im Rotwein enthalten und ihre antioxidative Kapazität bietet einen Erklärungsansatz für die ihm nachweislich zugeschriebene Wirkung beim Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen.

Obwohl insgesamt die direkte Wirkung der antioxidativen Pflanzeninhaltsstoffe bisher *in vivo* nur rudimentär nachgewiesen werden konnte, herrscht wissenschaftlich Einigkeit darüber, daß eine obst- und gemüsereiche Kost präventive, gesundheitsfördernde Effekte haben kann.

Diese Empfehlung findet ihre Umsetzung in der „Five-a-day“- bzw. „Fünf-am-Tag“-Kampagne. Neben dem exogenen Radikalenschutz über die Ernährung kann der Körper durch endogene Mechanismen geschützt werden, die unter anderem durch körperliche Belastung beeinflusst werden können. Die gesundheitsfördernde und lebensverlängernde Wirkung von regelmäßigem Training wird korreliert mit dem verbesserten Schutz vor Freien Radikalen, obwohl akute und chronische hohe körperliche Belastungen die Produktion von Freien Radikalen erhöht. Der protektive Effekt von regelmäßigem Training dürfte in der Hochregulation von antioxidativen Systemen und einer komplexen Regulation von Reparaturmechanismen, wie etwa der Hitzeschockproteine, bestehen. Die zentrale Frage im Hinblick auf die körperliche bzw. sportliche Betätigung ist: Wieviel Belastung ist protektiv und ab wann überwiegt der schädigende Effekt? Das Alter und das Geschlecht dürften für diese Frage von wesentlicher Bedeutung sein, da die trainingsinduzierbare Anpassungsfähigkeit im Alter abnimmt, während die Radikalenproduktion eher zunimmt. In diesem Zusammenhang erscheinen neuere Erkenntnisse, die wohl im jungen und mittleren Alter eine trainingsinduzierte antioxidative Anpassung beschreiben, die jedoch im höheren Alter nicht mehr nachweisbar ist, von Bedeutung.

Zumindest ein Teil der protektiven Effekte, die sich durch Ernährung und Sport bei Erkrankungen wie dem Diabetes, der Erektile Dysfunktion und den Herz-Kreislauf-Erkrankungen erzielen lassen, dürften auf den Schutz vor übermäßiger Belastung mit Freien Radikalen zurückzuführen sein. Insbesondere für die Pathogenese des Diabetes Typ 2, der auch als Altersdiabetes bezeichnet wird und 90–95 % aller Diabetesfälle ausmacht, werden Freie Radikale und der damit verbundene oxidative Streß mitverantwortlich gemacht. Ausgehend von einer mitochondrialen ROS-Produktion sollen weitere ROS-produzierende Systeme aktiviert werden, die hohe ROS-Belastung führt letztlich durch β -Zellschädigung zur Insulinresistenz und zu vaskulären Komplikationen. Eine mikronährstoffreiche Ernährung, Verminderung von Übergewicht sowie aktive Bewegung können über Reduktion des oxidativen Stresses die Manifestation des Typ 2-Diabetes und seiner fatalen Folgen vermeiden oder wenigstens reduzieren.

Jedoch nicht nur der Diabetes, sondern auch die häufig als Komplikation eines manifesten Diabetes auftretende Erektile Dysfunktion beim Mann kann nach neueren Erkenntnissen direkt mit einer erhöhten Produktion von ROS in Verbindung gebracht werden. Jüngst konnte gezeigt werden, daß antioxidativ wirkende Substanzen, wie Vitamin E und Folsäure, bei Patienten mit schwerer Erektile Dysfunktion, die nicht sensibel für Viagra waren, zumindest die Sensibilität für den PDE5-Hemmer Viagra wiederherstellten. Diese klini-

schen Daten werden durch tierexperimentelle Studien unterlegt, die bereits den Einfluß von oxidativem Streß auf die glatte Muskelrelaxation des Schwellkörpers belegen. Bei vaskulären Erkrankungen, zu denen die Erektile Dysfunktion zählt, rückt die Reaktion von ROS mit Stickstoffmonoxid (NO), dem wichtigsten Vasodilatator, in den Vordergrund, da ROS die verfügbare NO-Menge reduzieren und die Vasorelaxation verhindern kann, was nicht nur zur Erektile Dysfunktion, sondern auch zu einem erhöhten Gefäßwiderstand führt, der Grundlage für die Entstehung eines Hypertonus und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt.

Zu diesen kardiovaskulären Erkrankungen gehören die Koronare Herzkrankheit und der Herzinfarkt, die häufig eine operative Intervention, die koronare Bypassoperation, nötig machen. Daß solche operativen Eingriffe auch mit einer erhöhten Freisetzung an Freien Radikalen einhergehen, wird zunehmend deutlich. So konnte jüngst der protektive Effekt des Radikalfängers N-Acetylcystein bei aortokoronarer Bypassoperation aufgezeigt werden. Dieses Beispiel macht deutlich, daß bei invasiven ebenso wie bei nicht-invasiven therapeutischen Interventionen Freie Radikale entstehen können, die mit einer Gewebsschädigung einhergehen, so daß der Schutz vor übermäßiger Freier Radikalenwirkung nicht nur von zentraler Bedeutung bei der Krankheitsprävention, sondern auch bei der Behandlung von Krankheiten sein dürfte.

Ein Bereich, der bei der Einschätzung der Bedeutung von Freien Radikalen für die Gesundheit und auch die Lebenserwartung nicht vergessen werden darf, ist die tumorinduzierende Wirkung von Freien Radikalen. Sie können krebsassoziierte Gene verändern oder Proteine modifizieren. Beides wird derzeit als wesentliche Voraussetzung für eine Tumorentstehung angesehen, ebenso wie Polymorphismen, die über eine veränderte Enzymaktivität Einfluß nehmen und dabei wohl nicht direkt Bezug zum Antioxidativen System haben, jedoch auch bei der Entgiftung Freier Radikale beteiligt sind.

Obwohl die grundsätzliche Bedeutung von Freien Radikalen für die Gesundheit und das Altern schon lange bekannt ist, ist unser Wissen um die genaue zelluläre Wirkung der Freien Radikale noch rudimentär, dies liegt vor allem an der schwierigen Nachweisbarkeit aufgrund ihrer Kurzlebigkeit. Ohne ein genaues Verständnis der zellulären Wirkung sind jedoch Kernfragen – wie: Wann und wieviel Freie Radikale sind notwendig oder tolerabel? – schwer beantwortbar. Insbesondere Fragen nach der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit, aber auch der genetischen Prädisposition, sind nur sehr beschränkt zu klären. Die genaue Aufschlüsselung der physiologischen Bedeutung der Freien Radikale könnte darüber hinaus eine der wichtigsten Aspekte der medizinischen Forschung in der Zukunft werden, da sich zunehmend andeutet, daß Freie Radikale vom Organismus für die zelluläre Steuerung genutzt werden. Es ist zu erwarten, daß der janusköpfige Charakter der Freien Radikale vermehrt erkennbar wird: Eine gewisse Menge ist notwendig, zu viel beeinträchtigt die Gesundheit und läßt uns altern.

Wilhelm Bloch, Köln

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)