

Sport und Freie Radikale

Bloch W, Schmidt A

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)

13-18

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

Sport und Freie Radikale

W. Bloch, A. Schmidt

Regelmäßiger körperlicher Belastung im Sinne von sportlicher Betätigung wird insgesamt eine gesundheitsfördernde und lebensverlängernde Wirkung zugeschrieben. Hierfür wird unter anderem die Verbesserung der körpereigenen Abwehr gegen Freie Radikale verantwortlich gemacht. Dies, obwohl intensive körperliche Belastung nicht nur über den mitochondrialen Energiestoffwechsel selbst zu einer gesteigerten Produktion von Freien Radikalen führen kann. Insgesamt kann jedoch davon ausgegangen werden, daß der Schutz vor oxidativem Stress, der bei einer erhöhten Belastung mit Freien Radikalen auftritt, durch regelmäßiges Training verbessert wird. Viele Arten von Stress, wie Hitze, Bestrahlung, Hypoxie, Entzündung und insgesamt Erhöhungen des Metabolismus, einschließlich körperlicher Belastung, Verletzungen und Reparaturprozesse führen zu einer Erhöhung von Freien Radikalen, die in reaktive Sauerstoffspezies und reaktive Stickstoffspezies unterteilt werden können. Die Freien Radikale können vor allem über Veränderungen von Proteinen, Lipiden und der DNA zu einer Zell- bzw. Gewebeschädigung führen, die den Gesundheitszustand verschlechtern und Alterungsprozesse induzieren. Der protektive Effekt von regelmäßigem Training dürfte in der Hochregulation von antioxidativen Systemen und einer komplexen Regulation von Reparaturmechanismen, wie etwa der Hitzeschockproteine bestehen. Obwohl eine Vielzahl von Untersuchungen zur Bildung und Wirkung von sowie dem Schutz vor Freien Radikalen im Zusammenhang mit körperlicher Belastung und Training durchgeführt wurde, gibt es keine eindeutigen Erkenntnisse zum optimalen Training für den Schutz vor Freien Radikalen. Dies liegt zum einen daran, daß eine Reihe von weiteren Faktoren mit in die Bildung, die Wirkung und den Schutz vor Freien Radikalen hinein spielen, wie etwa die Ernährung, das Alter und insbesondere auch das Geschlecht, zum anderen aber auch daran, daß die kurzlebigen Freien Radikale nur sehr schwierig in vivo nachgewiesen werden können und die Übertragbarkeit vom Tiermodell auf den Menschen eingeschränkt ist. Weitere Untersuchungen müssen unter Berücksichtigung der anderen Einflußfaktoren, wie z. B. dem Geschlecht und der Ernährung, klären, wie ein optimaler Trainingseffekt im Zusammenhang mit dem Schutz vor Freien Radikalenwirkungen evaluiert werden kann.

Regular exercise is supposed to lead to a healthy improvement and an increase in lifetime. Beside of other mechanisms, this will be explained by an exercise mediated increase of anti-oxidative defense. Although it is well known that exhaustive exercise can lead to an increase of free radical production by mitochondria metabolism and other exercise induced mechanisms. Altogether it can be suggested that the protection against free radical induced oxidative stress will be improved by regular exercise. Many sources of stress like heat, irradiation, hyperoxia, inflammation and any increases in metabolism including exercise, injury, and even repair processes lead to increased production of free radicals and associated reactive oxygen or nitrogen species. The free radicals produce alteration of proteins, lipids and DNA, which lead to a damage of cells and tissues. Oxidative modifications of proteins, lipids and DNA impair the healthy and support the aging. The protective effect of regular exercise can be caused by up-regulation of endogenous antioxidant defense systems and complex regulation of repair systems such as heat shock proteins. Although many studies were performed to evaluate production, effect and protection against free radicals under consideration of exhaustive and regular exercise there is unequivocal knowledge about the optimal kind and amount of exercise for protection against free radical induced damages. This can be explained by the involvement of other factors such as age, sex and nutrition, for production and effect of free radicals as well as protection against free radicals and by the difficulty to detect free radicals in vivo and the limited transferability of data from animal model to the human. Further investigations under consideration of factors such as sex, age and nutrition are necessary to evaluate the optimal kind and amount of exercise for protection against free radical induced damage. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 13–18.**

Die Produktion von Freien Radikalen im Organismus unter physiologischen Bedingungen ist ebenso dokumentiert, wie die Steigerung ihrer Produktion bei körperlichem Training. Bei den Freien Radikalen handelt es sich um hochreaktive Atome oder Moleküle mit mindestens einem ungepaarten Elektron, dazu gehören O_2^- , OH, NO, die ebenso wie ihre teilweise mehr reaktiven Derivate (H_2O_2 , ONOO-, HOCL) im Organismus zu einer oxidativen Schädigung von Proteinen, Lipiden, Zucker, Nukleinsäuren und Extrazellulärmatrix führen [1]. Die Freien Radikale können in zwei Gruppen eingeteilt werden, die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und die reaktiven Stickstoffspezies (RNS). Ihre biologische Wirkung kann nur unter Berücksichtigung ihrer kurzen Halbwertszeit (μs bis ms) und ihrer kurzen Halbwertstiefe (weniger als 1 mm) im Gewebe beurteilt werden [2]. Daß eine nicht durch antioxidative Mechanismen kompensierte Produktion von Freien Radikalen zu oxidativem Stress mit nachfolgender Zellschädigung führen kann, ist bekannt und wird in Zusammenhang gebracht mit der Pathogenese von verschiedenen Erkrankungen, wie Herz-Kreislauferkrankungen, Tumorentstehung, Osteoporose und Diabetes [3]. Daß Freie Radikale jedoch durchaus auch in die physiologische zelluläre Regulation eingreifen können, ist ebenso in den letzten Jahren aufgezeigt worden, etwa über Aktivierung und Inhibition

von intrazellulären Signalwegen und Transkriptionsprozessen, sowie über eine Modulation der intrazellulären Kalziumkonzentration [1]. Dies führt im Zusammenhang mit der bekannten protektiven Wirkung von regelmäßigem Training zu der Frage nach den Mechanismen, über die Freie Radikale den Schutz vor oxidativem Stress verbessern und ob und wie trainingsinduzierte Veränderungen der Freien Radikalenkonzentration in die zelluläre Steuerung eingreifen.

Darüber hinaus ergibt sich die Frage, wie viel körperliches Training schützt und wann die belastungsinduzierte Radikalenschädigung durch Sport bzw. körperliche Belastung beginnt. Die Bedeutung von Freien Radikalen in Zusammenhang mit körperlicher Belastung und Training muß darüber hinaus auch unter den Aspekten Ernährung, Alter und Geschlechtsabhängigkeit (Abb. 1) betrachtet werden.

Herkunft und Entstehungsmechanismen von Freien Radikalen bei körperlicher Belastung

Die Einordnung der trainingsbedingten Wirkung von Freien Radikalen setzt primär die Kenntnis der an der Produktion von Freien Radikalen beteiligten Mechanismen voraus. Daß Freie Radikale grundsätzlich bei körperlicher Belastung bzw. Training gebildet werden, konnte bereits vor mehr als 20 Jahren gezeigt werden [4]. Einschränkend wurde jedoch 10 Jahre später von Sastre et al. [5] postuliert, daß die Produktion von Freien Radikalen erst bei übermäßiger körperlicher Belastung gegenüber der basalen Produktion von Freien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Wilhelm Bloch, Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin, Institut für Kreislauforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln; E-Mail: W.Bloch@dshs-koeln.de

Radikalen gesteigert wird. Eine der Quellen für Freie Radikale sind die Mitochondrien, die vor allem über den Cytochromoxidase-Regulationsweg Freie Radikale produzieren, weitere Wege zur Generierung von Freien Radikalen sind das Xanthinoxidasesystem, die Regulationswege der NADPH-Oxidase, der Cyclooxygenase, der Lipooxygenase und der Stickstoffmonoxidsynthase sowie metallkatalysierte Reaktionen, wie die Fentonreaktion, die Haber-Weiss-Reaktion oder der Metabolismus von Katecholaminen [3, 6, 7]. Kürzlich konnte auch gezeigt werden, daß die Autooxidation von Oxyhämoglobin und Oxymyoglobin zur einer Produktion von Freien Radikalen führt [8].

Eine weitere Quelle für die Produktion von Freien Radikalen sind die Leukozyten, die bei inflammatorischen Prozessen in das Gewebe einwandern können, wo sie Freie Radikale produzieren und nachfolgend oxidative Schädigungen auslösen [1]. Bei den inflammatorischen Prozessen werden zudem Zytokine freigesetzt, die zu einer rezeptorvermittelten Stimulation von Freie Radikale-produzierenden Enzymen, wie der Lipooxygenase, der NADPH-Oxidase und der Xanthinoxidase, führen [9].

Unter körperlicher Belastung konnten bereits einige der oben genannten Mechanismen für die gesteigerte Entstehung von Freien Radikalen verantwortlich gemacht werden. Grundsätzlich können Freie Radikale bei verschiedenen Sauerstoffversorgungszuständen gebildet werden. Zum einen werden Sauerstoffradikale bei normaler und gesteigerter Sauerstoffversorgung in einem definierten Verhältnis zum zellulär aufgenommenen Sauerstoff gebildet. Es wird angenommen, daß unter normalen und Trainingsbedingungen etwa 2–5 % des aufgenommenen Sauerstoffs in den Mitochondrien nicht zu Wasser, sondern zu Superoxid umgewandelt wird [10, 11]. Dies legt nahe, daß unter körperlicher Belastung, die mit einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme einhergeht, auch verstärkt Superoxide gebildet werden. Die trainingsinduzierte Zunahme der mitochondrialen Freien Radikalenproduktion wird jedoch bereits seit langem aufgrund von Untersuchungen von Chance et al. [11] bezweifelt, aber auch andere Mechanismen, die unter hypoxischen Bedingungen zur Produktion von Freien Radikalen führen, wurden aufgezeigt. Zwei dieser Mechanismen, die zu einer Hy-

poxie und trainingsvermittelten Produktion von Freien Radikalen führen, sind die Aktivierung der Xanthinoxidase [12] und die Autooxidation von Katecholaminen [13]. Insbesondere das Xanthinoxidasesystem könnte eine wichtige Rolle für die belastungsabhängige Generierung von Freien Radikalen spielen. Bei intensiver körperlicher Belastung kommt es zu einem verstärkten Abbau des ATP zu AMP und nachfolgend über den Xanthindehydrogenase/-oxidaseweg zu IMP, Inosin, Hypoxanthin und schließlich zu Harnsäure und O_2^- [14]. Lokale inflammatorische Reaktionen, die zu einer Infiltration von Freie Radikale-produzierenden Leukozyten in das Muskelgewebe bei starker körperlicher Belastung führen, sind eine weitere mögliche Quelle [15, 16]. Andere Mechanismen, die zur Generierung von Freien Radikalen führen, sind jedoch bisher noch nicht oder nur spärlich im Zusammenhang mit der Entstehung von Freien Radikalen unter körperlicher Belastung bzw. Training untersucht worden, wie etwa die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies durch die NADPH-Oxidase und die Stickstoffmonoxidsynthase.

Ein wesentliches Problem bei der Untersuchung der Freien Radikalenbelastung unter körperlicher Belastung bzw. Training ist ihre schwierige Nachweisbarkeit *in vivo*, aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und Halbwertstiefe. Es sind vor allem indirekte Biomarker, wie oxidierte Proteine, Lipide und DNA und die Reduktion von endogenen Antioxidantien, die Hinweis auf eine Bildung von Freien Radikalen in Geweben und Organen geben [3].

Schädigungen durch körperliche Belastung, die mit Freien Radikalen in Zusammenhang gebracht werden

Obwohl regelmäßigem Training eine protektive Rolle im Zusammenhang mit dem Schutz vor der Wirkung von Freien Radikalen zugeschrieben und es insgesamt als protektiv angesehen wird, kann eine akute intensive körperliche Belastung zu einer gesteigerten Produktion von Freien Radikalen führen, die unter anderem zu einer Lipidperoxidation und einer oxidativen Schädigung der DNA (Abb. 2a) führen kann [17]. So konnte etwa am Mausmodell gezeigt werden, daß Langstreckenlauf zu einer verstärkten Lipidperoxidation in der Skelettmuskulatur und der Niere führt [18]. Eine Lipidperoxidation von Zellmembranen führt zu einer reduzierten Fluidität der Zellmembran, der Unfähigkeit, Ionengradienten zu erhalten, zu Zellschwellungen und Gewebeentzündungen [17], so daß durchaus eine Verbindung zwischen Zellschädigung bei akuter intensiver körperlicher Belastung und Freien Radikalen hergestellt werden kann. Verstärkte Oxidation von Proteinen, die zu Zellschädigung führen können, wurde ebenso unter intensiver körperlicher Belastung in der Herzmuskulatur beschrieben. Eine durch körperliche Belastung induzierte DNA-Schädigung wird aufgrund von verschiedenen Untersuchungen ebenso angenommen, obwohl bisher kein direkter Nachweis erbracht werden konnte [19].

Die verschiedenen Schädigungsmechanismen von Freien Radikalen und die erhöhte Freie Radikalenproduktion bei intensiver körperlicher Belastung legen

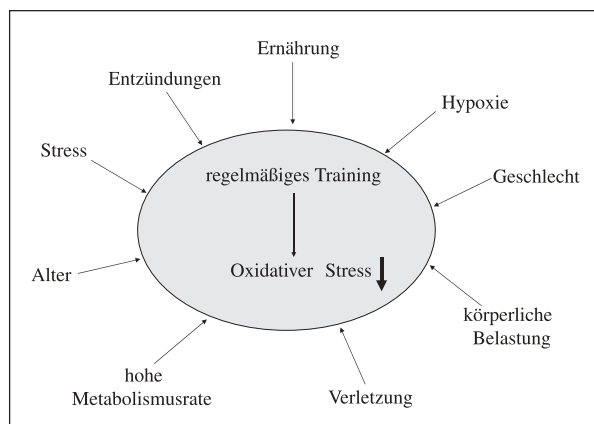


Abbildung 1: Die trainingsinduzierte Protektion vor Freien Radikalen, die sich aus regelmäßiger, aber mäßiger körperlicher Belastung ergibt, kann durch vielfältige Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Stress beeinflusst werden.

zumindest eine Beteiligung der Freien Radikale bei der belastungsabhängigen Induktion von apoptotischen und nekrotischen Zelluntergängen in der Muskulatur nahe. Die Beurteilung der schädigenden Wirkung von Freien Radikalen ist schwierig, da trotz akuter Schädigungen, wie etwa Lipidperoxidation oder Apoptoseinduktion, durch Reparaturmechanismen und Abschaltung von Signalwegen, Langzeitschäden vermieden werden können, was die Beurteilung akuter Schädigungsprozesse hinsichtlich ihrer Langzeitwirkung äußerst schwierig macht.

Trainingsinduzierte Mechanismen zum Schutz vor Freien Radikalen und zur Zellprotektion durch Freie Radikale

Eine wichtige trainingsinduzierte Anpassung ist die Erniedrigung der Produktion von Freien Radikalen, wie sie für den basalen Level von H_2O_2 unter Ausdauertraining gezeigt werden konnte [20]. Es wurde andererseits gezeigt, daß insbesondere Ausdauertraining zu einer gewebsspezifischen Erhöhung der antioxidativen Kapazität führt (Abb. 2b), wie etwa in der Skelett- und Herzmuskulatur [21, 22] gezeigt wurde. Ausdauertraining im Tiermodell führt zu einer Steigerung des Gehalts an Antioxidantien und antioxidativen Enzymen in Herz- und Skelettmuskulatur [23, 24]. Darüber hinaus verstärkt regelmäßiges Training auch Reparaturmechanismen, wie die Hitzeschockproteine und die Hämoxygenase-1 [25, 26].

Es konnte gezeigt werden, daß Ausdauertraining zu einer Reduktion der mitochondrialen H_2O_2 -Produktion führt, was wiederum in Zusammenhang gebracht werden kann mit einer Reduktion H_2O_2 -vermittelter mitochondrialer DNA-Schädigung [19]. Ebenso ist belegt, daß durch regelmäßiges Training die stimulierte Freisetzung von Freien Radikalen aus Leukozyten unterdrückt wird [27, 28]. In tierexperimentellen Modellen konnte gezeigt werden, daß Ausdauertraining, vor allem in der Muskulatur, aber auch im Endothel, zu einer Steigerung der Aktivität von antioxidativen Enzymen, wie der Glutathionperoxidase und der Superoxiddis-

mutase, sowie dem Gehalt von antioxidativem Glutathion führt [23, 24, 29–31]. Die trainingsinduzierte Anpassung beschränkt sich jedoch nicht alleine auf eine Steigerung der Aktivität antioxidativer Enzyme, vielmehr kann Training auch zu einer erhöhten Expression dieser Enzyme führen, so wie etwa für die Superoxiddismutase-1, die Glutathionperoxidase und die Katalase gezeigt wurde [31–33]. Daß die trainingsinduzierte Anpassung der antioxidativen Mechanismen von sehr unterschiedlichen Faktoren abhängig sein dürfte, machen Untersuchungen deutlich, die unter definierten Trainingsbedingungen keine oder nur sehr moderate Anpassung bzw. nur eine transiente, nicht andauernde Adaptation zeigen [34–36]. Trotz der Vielzahl von Studien, die den protektiven Effekt von Training zur Protektion vor Freier Radikalenschädigung zeigen, sind die Bedingungen und Mechanismen, die zu dieser Protektion führen, noch lange nicht aufgeklärt.

Substitution von Sauerstoffradikalfängern zum Schutz vor Freien Radikalen und zur Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit

Die übermäßige Produktion von Freien Radikalen bei intensiver körperlicher Belastung bzw. Training wirft die Frage nach Wegen zur Protektion vor Radikalenschädigung unter diesen Bedingungen auf. Darüber hinaus muß auch gefragt werden, welche Rolle eine Protektion vor übermäßiger Radikalenwirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit hat. Die übermäßige Produktion von Freien Radikalen bei extremer körperlicher Belastung hat oxidative Gewebeschädigungen vor allem in der Skelett- und Herzmuskulatur zur Folge [4, 37, 38]. Dies legt die Substitution von Antioxidantien bei intensiver körperlicher Belastung nahe.

Neben der protektiven Rolle von Antioxidantien vor zellulären Schäden im Gewebe konnten auch vereinzelt positive Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Ermüdung in tierexperimentellen sowie in Studien am Menschen nachgewiesen werden. So konnte etwa durch Schwimmtraining mit Mäusen

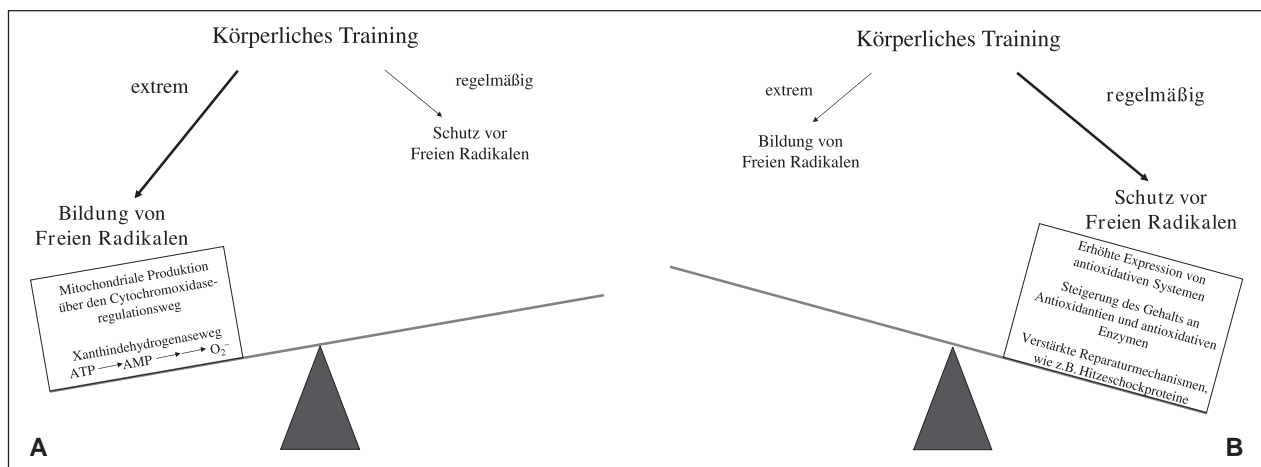


Abbildung 2: Körperliches Training kann, je nachdem, in welcher Intensität man es betreibt, zu einem Schutz vor Freien Radikalen führen oder aber die Bildung von Freien Radikalen beschleunigen. (A) Während das extreme körperliche Training die Bildung von Freien Radikalen über verschiedene Wege, wie z. B. durch die mitochondriale Produktion über den Cytochromoxidase-regulationsweg oder den Xanthindehydrogenaseweg fördert, (B) führt regelmäßiges Training zum Schutz vor Freien Radikalen durch beispielsweise die erhöhte Expression von antioxidativen Systemen, die Steigerung des Gehalts an Antioxidantien und antioxidativen Enzymen und die Anschaltung oder Hochregulation von Reparaturmechanismen.

gezeigt werden, daß Vitamin E die Zeit bis zur Erschöpfung hinauszögert. Untersuchungen am Menschen jedoch zeigten häufig keine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit [39]. Dies deutet darauf hin, daß eine alleinige exogene Substitution von Antioxidantien nicht ausreicht, um die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern. Es bleibt zu klären, ob die Aktivierung bzw. Erhöhung von endogenen antioxidativen Mechanismen demgegenüber eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit hervorruft bzw. die körperliche Erschöpfung verringern kann.

Wieviel körperliches Training schützt vor oxidativem Stress?

Die „Dosisabhängigkeit“ des körperlichen Trainings für den Schutz vor Radikalenschädigung ist unzweifelhaft, die genaue „Dosierung“ erscheint jedoch schwierig. Dies insbesondere, da der protektive Effekt von körperlichem Training vor oxidativem Stress vor allem auf adaptiven Mechanismen beruht, die vom jeweiligen Trainingszustand abhängen, so daß es sich um keine absolute, sondern vielmehr um eine fließende Grenze handelt. Es dürfte einen Schwellenwert für die Intensität der körperlichen Belastung geben, bei dessen Überschreiten eine dramatische Erhöhung des oxidativen Stresses auftritt, dieser Schwellenwert dürfte jedoch vom Trainings- und Gesundheitsstatus beeinflusst werden [40, 41]. Es kann angenommen werden, daß regelmäßiges Training, über eine Stärkung der endogenen antioxidativen Kapazität und eine Reduktion der Produktion Freier Radikale, zu einer verbesserten Toleranz für oxidativen Stress führt. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, daß es vor allem hohe akute körperliche Belastung ist, die zu oxidativem Stress führt, und daß eine Anpassung durch adäquates Training die Schwelle erhöhen kann [19]. Ein wesentliches Problem bei der Beantwortung der Frage nach dem angemessenen individuellen Training im Hinblick auf eine Optimierung der Protektion vor Freien Radikalen ist, wie bereits erwähnt, die sehr eingeschränkte Nachweisbarkeit von Freien Radikalen *in vivo*.

Die Rolle von körperlichem Training im Alter

Im Alter kommt es zu einer Zunahme der Produktion von Freien Radikalen im Gewebe, unter anderem in der Skelettmuskulatur und dem Myokard (Abb. 3).

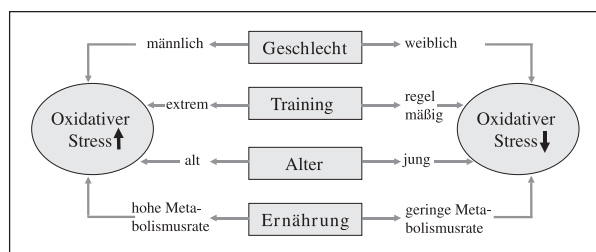


Abbildung 3: Hoher oder geringer oxidativer Stress ist grundsätzlich von verschiedenen Faktoren wie dem Geschlecht und dem Alter abhängig. Während Männer eine geringere antioxidative Kapazität aufweisen, scheint Östrogen dazu beizutragen, daß Frauen eine höhere antioxidative Kapazität zeigen. Jedoch hängt hoher oder geringer oxidativer Stress auch vom Alter ab, denn im Alter kommt es zu einer gesteigerten Produktion von Freien Radikalen im Gewebe, wie beispielsweise in der Skelettmuskulatur und im Myokard.

Diese Zunahme der Produktion von Freien Radikalen kann zu einer oxidativen Modifikation von Proteinen, Lipiden und der DNA führen. Die Freien Radikale sind erstmals vor fast 50 Jahren mit dem Alterungsprozeß in Zusammenhang gebracht worden [42–45]. Eine verstärkte Zunahme der Freien Radikalenproduktion ist jedoch auch unter körperlicher Belastung zu beobachten. Hier ergibt sich ein Paradoxon zwischen der bekannten protektiven Wirkung von körperlichem Training und der schädlichen Wirkung von gesteigerter Freien Radikalenproduktion. Die protektive Wirkung von körperlicher Aktivität wird auch daran deutlich, daß sie zu einer Steigerung der Lebenserwartung um etwa 2 Jahre führt [46, 47].

Dies führt grundsätzlich zu drei Fragen: (1) den Gründen für die erhöhte Produktion von Freien Radikalen im Alter, (2) den Mechanismen, über die körperliches Training die antioxidative Kapazität im Alter beeinflussen kann und (3) zur Frage nach der richtigen Dosis körperlichen Trainings im Alter. Obwohl es zumindest im Tiermodell direkte Hinweise für eine gesteigerte Produktion von Freien Radikalen im Alter gibt, sind die Mechanismen, die zu ihrer Produktion führen, nicht hinreichend geklärt.

Es werden jedoch verschiedene, an der Produktion von Freien Radikalen beteiligte Mechanismen diskutiert. Insbesondere altersabhängige Defekte in der mitochondrialen Elektronentransportkette werden als wichtiger Grund angesehen, sind jedoch nicht hinlänglich experimentell belegt. Daneben existieren andere Mechanismen, wie die biochemische und strukturelle Modifikation von Membranlipiden, die zu einer Produktion von Freien Radikalen durch Beeinflussung der Cyclooxygenase, der NADPH-Oxidase und der Xanthinoxidase führen könnten [48]. Insbesondere unter Berücksichtigung von Studien, die trotz altersabhängiger Veränderung der mitochondrialen Produktion von Freien Radikalen keine signifikante belastungsabhängige Steigerung der Freien Radikale im Myokard und der Skelettmuskulatur aufzeigen konnten [37, 43], stellt sich die Frage nach nicht spezifisch mitochondrialen Quellen für die gesteigerte altersabhängige Radikalenproduktion unter körperlicher Belastung. Eine erhöhte Vulnerabilität für Gewebeschädigungen im alternden Muskel mit nachfolgender entzündlicher Reaktion und Invasion von Leukozyten, die nach Aktivierung verstärkt Freie Radikale produzieren, stellt einen weiteren Erklärungsansatz für die Steigerung der belastungsabhängigen Produktion von Freien Radikalen dar. Es wird angenommen, daß Ausdauertraining die altersabhängig gesteigerte Produktion von Freien Radikalen bei einem gegebenen Sauerstoffaufnahmelevel reduziert [45].

Die gesteigerte Produktion von Freien Radikalen steht zumindest in der Skelettmuskulatur einer gesteigerten antioxidativen Enzymaktivität gegenüber, die jedoch nicht auf transkriptioneller Ebene begründet ist, was wiederum nahelegt, daß die erhöhte Lipid- und Proteinoxidation sowie die DNA-Schädigung im alternden Skelettmuskel durch eine nicht ausreichende Steigerung der kompensatorischen antioxidativen Kapazität begründet ist [45]. Dem gesteigerten Level an Freien Radikalen bei akuter körperlicher Belastung steht eine Reduktion der Lipidperoxidation als Zei-

chen reduzierter Produktion von Freien Radikalen und eine verbesserte respiratorische Kontrolle nach mehrwöchigem Training im gealterten Skelettmuskel gegenüber. Dies deutet darauf hin, daß die trainingsinduzierte Anpassungsfähigkeit des antioxidativen Systems im Alter erhalten bleibt [49, 50], obwohl erwähnt werden muß, daß in einigen Studien im Alter keine trainingsinduzierte Steigerung der antioxidativen Kapazität gefunden werden konnte [24, 51]. In diesem Zusammenhang ist auch eine kürzlich erschienene Arbeit von Bedeutung, die wohl im jungen und mittleren Alter eine trainingsinduzierte antioxidative Anpassung beschreibt, die jedoch im höheren Alter nicht mehr nachweisbar ist [52]. Über welche Mechanismen die trainingsinduzierte antioxidative Anpassung im Alter geschieht, ist bisher weitgehend ungeklärt, hier könnte eine Stimulation der Expression von antioxidativen Enzymen eine Rolle spielen, wie sie unter Trainingsbedingungen für die extrazelluläre Superoxiddismutase beschrieben ist [53]. Ein Erklärungsansatz für die Steigerung der Expression von antioxidativen Enzymen im Alter könnte eine Steigerung der im Alter erniedrigten Bindung der Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF- κ B durch Training sein [45], was jedoch noch im Konkreten gezeigt werden muß.

Das im Alter fragilere Gleichgewicht zwischen protektiver und schädlicher Wirkung von körperlicher Belastung, unter dem Aspekt von oxidativer und antioxidativer Wirkung körperlicher Belastung, macht in gesteigertem Maße notwendig, individuell angepaßte Belastungs- bzw. Trainingsprotokolle in Verbindung mit der Zufuhr von Antioxidantien anzuwenden [54]. Um jedoch tatsächlich entsprechende individuelle Protokolle erstellen zu können, ist es notwendig, die Mechanismen, die zur Entstehung und zum Schutz vor oxidativem Stress führen, besser zu verstehen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Bildung von und dem Schutz vor Freien Radikalen

Berichte zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei belastungsinduzierter Muskelschädigung haben, unter Berücksichtigung der Beteiligung von Freien Radikalen an belastungsinduzierten Muskelschädigungen, zur Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich Produktion und antioxidativer Kapazität bei Männern und Frauen geführt [55, 56]. Vor allem hinsichtlich der antioxidativen Kapazität werden geschlechtsspezifische Unterschiede berichtet, die auf eine höhere weibliche antioxidative Kapazität hinweisen [57] (Abb. 3). Als eine Ursache für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Abwehr von Freien Radikalen werden die Östrogene angesehen, für die eine entsprechende antioxidative Wirkung aufgezeigt werden konnte. Daneben sind aber auch geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Gehalts an Vitamin C und E und der Aktivität der Glutathionperoxidase berichtet worden [58, 59]. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen geben zudem erste Hinweise, daß es geschlechtsspezifisch zu einer erhöhten Expression antioxidativer Enzyme kommt [60]. Inwieweit diese tierexperimentellen Daten zur Geschlechtsspezifität auch auf den Mensch übertragen werden können, bleibt aufgrund von neueren widersprüchli-

chen Untersuchungen zum geschlechtsspezifischen Einfluß von körperlichem Training auf die Glutathionperoxidase, die Östrogene, das Glutathion und die Vitamine C und E fraglich [61–63]. Interessant in diesem Zusammenhang erscheint auch eine Untersuchung von Ginsburg et al. [63], die geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Veränderung des Levels an Geschlechtshormonen, vor allem Östrogen, und der Lipidperoxidation nach dem Ironman Triathlon auf Hawaii aufzeigt. Die Untersuchung führt zur Schlußfolgerung, daß insbesondere bei Männern ein östrogenbedingter Schutz vor Lipidperoxidation unter körperlicher Belastung induziert wird [63]. Um die Frage nach dem geschlechtsspezifischen Unterschied, den zugrundeliegenden Mechanismen und dem Einfluß von körperlichem Training auf den Schutz vor Freien Radikalen zu klären, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Literatur:

1. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
2. Asmus KD, Bonifac M. Free Radical chemistry. In: Sen CK, Packer L, Hanninen (eds). *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise*. Elsevier, Amsterdam, 2000; 3–54.
3. Fehrenbach E, Northoff H. Free radicals, exercise, apoptosis, and heat shock proteins. *Exercise Immunology Rev* 2001; 7: 66–89.
4. Davies KJA, Quintanilha AJ, Brooks, Parker L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 107: 1198–205.
5. Sastre J, Gasco AME, Ferrero JA, Furukawa T, Vina J. Exhaustive physical exercise causes and oxidation of glutathione status in blood. Prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol* 1992; 263: R992–R995.
6. Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 521–31.
7. Vignais PV. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59:1428–59.
8. Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Transactions* 2002; 30: 280–5.
9. Flohe L, Brigelius-Flohe R, Sliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF-kappa-B activation. *Free Radical Biol* 1997; 22: 1115–26.
10. Askew EW. Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology* 2002; 180: 107–19.
11. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxidase metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527–604.
12. Hellsten Y. The role of xanthine oxidase in exercise. In: Sen CKPL, Hanninen O (eds.). *Exercise and Oxygen Toxicity*. Elsevier, New York, 1994; 211–34.
13. Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr* 2001; 85: S67–S74.
14. Yamanaka H, Kawagoe Y, Taniguchi A, Kaneko N, Kimata S, Hosoda S, Kamatani N, Kashiwazaki S. Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise. *Metabolism* 1992; 41: 364–9.
15. Cannon JG, Fiatarone MA, Fielding RA, Evans WJ. Aging and stress-induced changes in complement activation and neutrophil mobilization. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2616–20.
16. Fielding RA, Manfredi TJ, Ding W, Fiatarone MA, Evans WJ, Cannon JG. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1993; 265: R166–72.
17. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 218–24.
18. Semin I, Kayatekin BM, Gonenc S, Acikgoz O, Uysal N, Delen Y, Gure A. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of intestinal renal and muscle tissues after a 60 minutes exercise in trained mice. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 44: 419–27.
19. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001; 8: 829–38.
20. Venditti P, Masullo P, Di Meo S. Effect of training on H(2)O(2) release by mitochondria from rat skeletal muscle. *Biochem Biophys* 1999; 372: 315–20.

21. Jenkins RR. Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Med* 1988; 5: 156–70.
22. Ji LL. Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. In: Holloszy J, Baltimore MD (eds). *Exercise and Sports Science Review*. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995; 135–66.
23. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL, Herb RA. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1993; 265: H 2094–8.
24. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: response of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol* 1994; 267: R439–R445.
25. Niess AM, Passek F, Lorenz I, Schneider EM, Dickhuth H, Northhoff H, Fehrenbach E. Expression of the antioxidant stress protein heme oxygenase-1 (HO-1) in human leukocytes – Acute and adaptational responses to endurance exercise. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 184–92.
26. Fehrenbach E, Passek F, Niess AM, Pohla H, Weinstock C, Dickhuth H, Northhoff H. HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 592–600.
27. Gabriel H, Muller HJ, Urhausen A, Kindermann W. Suppressed PMA-induced oxidative burst and unimpaired phagocytosis of circulating granulocytes one week after a long endurance exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15: 441–5.
28. Pyne DB, Smith JA, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ. Neutrophil oxidative activity is differentially affected by exercise intensity and type. *J Sci Med Sport* 2000; 3: 44–54.
29. Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, Griffiths M, Gore M, Ji LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol* 1997; 272: R363–9.
30. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb RA, Dudley G. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994; 266: R375–80.
31. Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H 1378–87.
32. Wilson DO, Johnson P. Exercise modulates antioxidant enzyme gene expression in rat myocardium and liver. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1791–6.
33. Rush JW, Laughlin MH, Woodman CR, Price EM. SOD-1 expression in pig coronary arterioles is increased by exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2068–76.
34. Selman C, McLaren JS, Collins AR, Speakman JR. Voluntary exercise has only limited effects on activity of antioxidant enzymes and does not cause oxidative damage in a small mammal. *J Nutr* 2002; 132: 1784S–6S.
35. Selman C, McLaren JS, Collins AR, Duthie GG, Speakman JR. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and DNA oxidative damage: the effects of short-term voluntary wheel running. *Arch Biochem Biophys* 2002; 401: 255–61.
36. Lennon S, Quindry JC, Hamilton KL, French J, Staib J, Mehta JL, Powers SK. Loss of exercise-induced cardioprotection following cessation of exercise. *J Appl Physiol* 2003 Dec 12 [Epub ahead of print].
37. Bejma J, Ji LL. Aging and acute exercise enhances free radical generation and oxidative damage in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1999; 847: 185–90.
38. Kumar CT, Reddy VK, Plasad M, Thyagaraju K, Reddanna P. Dietary supplementation of vitamin E protects heart tissue from exercise-induced oxidant stress. *Mol Cell Biochem* 1992; 111: 109–15.
39. Vina J, Gomez-Cabrera M, Lloret A, Marquez R, Minana JB, Pallardo FV, Sastre J. Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. *Life* 2000; 50: 271–7.
40. Ohno H, Yahata T, Sato Y, Yamamura K, Taniguchi N. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 1988; 57: 173–6.
41. Alessio HM, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1333–6.
42. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298–300.
43. Bejma J, Ramirez P, Ji LL. Free radical generation and oxidative stress with aging and exercise: differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol Scand* 2000; 169: 343–51.
44. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001; 128: 379–91.
45. Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928: 236–47.
46. Pfaffenberger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JBG. The association of changes in physical activity and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538–45.
47. Sandvick L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl D. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533–7.
48. Sawada M, Sester U, Carlson JC. Superoxide radical formation and associated biochemical alterations in the plasma membrane of brain, heart, and liver during the lifetime of the rats. *J Cell Biochem* 1992; 48: 296–304.
49. Ji LL, Wu E, Thomas DP. The effect of exercise training on metabolic and antioxidant functions in senescent rat skeletal muscle. *Gerontology* 1991; 37: 317–25.
50. Hammer J, Powers S, Lawler J, Criswell D, Lowenthal D, Pollock M. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle oxidative and antioxidant enzyme activity in senescent rats. *Int J Sports Med* 1993; 13: 412–6.
51. Chandwaney R, Leichtweis S, Leeuwenburgh C, Ji LL. Oxidative stress and mitochondrial function in skeletal muscle: effects of aging and exercise training. *Age* 1998; 21: 109–17.
52. Navarro A, Gomez C, Lopez-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R505–11.
53. Fukai T, Stegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000; 105: 1631–9.
54. Meydani M. Dietary antioxidant modulation of aging and immune-endothelial cell interaction. *Mech Ageing Dev* 1999; 111: 123–32.
55. Amelink GJ, Bär PR. Exercise-induced muscle damage in the rat. Effects of hormonal manipulation. *J Neurol Sci* 1986; 76: 61–8.
56. Amelink GJ, Koot R, Erich WBM, Van Gijn J, Bär PR. Sex-linked variation in creatine kinase release, and its dependence on oestradiol, can be demonstrated in an in vitro rat muscle preparation. *Acta Physiol Scand* 1990; 138: 115–24.
57. Venditti P, Piro MC, Artiaco G, Di Meo S. Effect of exercise on tissue anti-oxidant capacity and heart electrical properties in male and female rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 74: 322–9.
58. Tiidus PM. Can estrogens diminish exercise induced muscle damage? *Can J Appl Physiol* 1995; 20: 26–38.
59. Tiidus PM, Bombardier E, Hidirolou N, Madere R. Gender and exercise influence on tissue antioxidant vitamin status in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1999; 45: 701–10.
60. Bronikowski AM, Morgan TJ, Garland T Jr, Carter PA. Antioxidant gene expression in active and sedentary house mice (*Mus domesticus*) selected for high voluntary wheel-running behavior. *Genetics* 2002; 161: 1763–9.
61. Rush JW, Sandiford SD. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. *Clin Biochem* 2003; 36: 345–51.
62. Tiidus PM. Estrogen and gender effects on muscle damage, inflammation, and oxidative stress. *Can J Appl Physiol* 2000; 25: 274–87.
63. Ginsburg GS, O'Toole M, Rimm E, Douglas PS, Rifai N. Gender differences in exercise-induced changes in sex hormone levels and lipid peroxidation in athletes participating in the Hawaii Ironman triathlon. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 131–9.

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](#)