

# Was ist Oxidativer Stress?

Dr. Nicole M. Nitschke

Da der Organismus zur Energiegewinnung auf Sauerstoff angewiesen ist und sich das Immunsystem im Rahmen seiner Abwehrmechanismen reaktiver Spezies bedient, um eindringende Mikroorganismen abzuwehren, ist die endogene Produktion von ROS und RNS in Körper unvermeidlich. Unter physiologischen Umständen stellt das Auftreten dieser reaktiven Spezies jedoch keine Bedrohung für den Organismus dar. Der Körper ist mit einer ausreichenden Menge an effizienten Schutzmechanismen ausgestattet, die es ihm ermöglichen, die Zahl der produzierten ROS und RNS zu reduzieren. Bereits entstandene reaktive Spezies können durch Antioxidantien abgefangen und entschärft werden, bevor sie Biomoleküle schädigen.

Wenn eine oxidative Schädigung eingetreten ist, wird deren Ausmaß in Grenzen gehalten, indem betroffene Biomoleküle repariert oder entfernt werden. Unter bestimmten Bedingungen kommt es jedoch zu einem Ungleichgewicht zwischen dem Auftreten von reaktiven Spezies und den antioxidativen Abwehrmechanismen. Ist das Gleichgewicht zu Gunsten der reaktiven Spezies verschoben, spricht man von oxidativem Stress, durch welchen Schaden im Körper angerichtet werden kann (Sies, 1985).

Man unterscheidet endogene und exogene Faktoren, die diese Imbalanz verursachen. Endogen kann oxidativer Stress beispielsweise durch erhebliche körperliche Belastung verursacht werden, welche mit verstärkter Atmung und einer damit einhergehenden erhöhten Aufnahme von Sauerstoff verbunden ist. Es kommt zu einer gesteigerten Produktion von Radikalen (Davies et al., 1982; Jenkins, 1988). Durch diese kann es nach körperlicher Belastung zu oxidativer Schädigung von verschiedenen Strukturen wie z. B. von Muskelzellen und Lipiden kommen (Stohrer et al., 2001).

Auch im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es zum gehäuftem Auftreten von ROS und RNS im Körper. Mit steigendem Alter arbeitet das antioxidative Abwehrsystem zunehmend schlechter, die Bekämpfung der reaktiven Spezies wird ineffizient.

Exogene Faktoren spielen bei der Verursachung von oxidativem Stress eine immer wichtigere Rolle. Beim Menschen ist in diesem Zusammenhang an erster Stelle der Konsum von Tabak zu erwähnen. Tabakrauch enthält große Mengen an freien Radikalen und anderen Oxidantien, durch die das antioxidative Abwehrsystem überfordert wird. Ein Zug Zigarettenrauch enthält etwa 1015 sehr reaktive organische Radikale, Stickstoffmonoxid ist im Zigarettenrauch in einer Konzentration von bis zu 300 ppm enthalten (Pryor und Stone, 1993). Die Schädigung durch Zigarettenrauch betrifft jedoch nicht nur die weltweit 1,1 Milliarden Raucher, sondern auch die Gesundheit menschlicher und tierischer Nichtraucher wird durch passives Rauchen in Mitleidenschaft gezogen.

Die steigende Umwelt- und Luftverschmutzung trägt ebenfalls einen großen Teil dazu bei, den exogenen oxidativen Stress zu steigern. Durch die Verbrennung fossiler Brennstoffe in Kraftfahrzeugen sowie in Elektrizitäts- und Heizkraftwerken werden große Mengen der Oxidantien Stickstoffmonoxid (NO•) und -dioxid (NO<sub>2</sub> •) freigesetzt. Ihnen ist der Organismus, genauso wie auch dem erhöhten Ozongehalt der Luft, permanent ausgesetzt.

Auch zahlreiche Medikamente leisten einen Beitrag zu oxidativem Stress. Durch das Antibiotikum Ciprofloxacin z. B. (Gürbay et al., 2001) entstehen bei dessen Stoffwechselung in den Lebermikrosomen reaktive Spezies. Auch das Immunsuppressivum Cyclosporin A führte zu einem erhöhten Anfall von ROS in Leberzellen (Wolf et al., 1996).

## Degenerative Erkrankungen und oxidative Prozesse

Bei vielen Erkrankungen wird von einer Beteiligung reaktiver Spezies und oxidativer Prozesse an der Entstehung, der Entwicklung und dem Fortschreiten ausgegangen. Dazu

gehören verschiedene Lungenerkrankungen wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, sowie vaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose oder Krebs.

Daneben stehen oxidative Prozesse auch im Verdacht, zu zahlreichen neurodegenerativen (Alzheimersche, Parkinsonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Demenz), Autoimmun- (Rheumatoide Arthritis, Immune-complex-mediated Vasculitis) und Augenerkrankungen (Katarakt, Age-related Macular Degeneration (AMD), Retinopathie) beizutragen.

### **Lungenerkrankungen – COPD**

Neben verschiedenen anderen Lungenerkrankungen wie Pneumonie und zystischer Fibrose sind auch bei der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) oxidative Prozesse am Krankheitsgeschehen involviert.

Unter dem Begriff COPD werden die Krankheitsbilder der chronischen Bronchitis, chronische Formen des Asthma bronchiale und das Lungenemphysem zusammengefasst. Die Krankheit ist charakterisiert durch eine Verengung und Verlegung der Atemwege. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet ein allergisches Geschehen, eine chronische bakterielle Infektion oder die Inhalation von reizenden Substanzen wie Zigarettenrauch oder Schadstoffen aus der Luft als Auslöser des Krankheitsgeschehens. Schadstoffe in der Luft, darunter Stickstoffoxide und Ozon, aber auch Zigarettenrauch belasten die Atemwege.

Mit Chronizität des entzündlichen Geschehens geht schließlich eine Verengung der Luftwege einher, durch die eine Ventilwirkung entsteht: Die Expiration ist stärker eingeschränkt als die Inspiration, so dass die eingeatmete Luft z. T. in den Alveolen gefangen wird (engl. „air trapping“). Dieser Vorgang verstärkt sich bei jedem Atemzug, so dass schließlich ein Lungenemphysem die Folge ist.

Sowohl beim Menschen als auch in der Tiermedizin, hier v. a. beim Pferd, ist dieses progressive Krankheitsgeschehen zu beobachten. Es wird dabei ein starker Zusammenhang zwischen dem Einwirken von oxidativem Stress und der Entwicklung des Krankheitsbildes der COPD angenommen. Zunächst steht die Lunge über ihre enorme epitheliale Oberfläche (ca. 80 m<sup>2</sup> beim Menschen) in intensivem direkten Kontakt mit der Umwelt und ist daher besonders exogenen oxidativen Einflüssen ausgeliefert. Zusätzlich dazu werden durch den chronischen Entzündungsprozess bei der COPD große Mengen an ROS und RNS von den Leukozyten und Makrophagen im Rahmen der Immunabwehr freigesetzt.

Eine Vielzahl von Studien ergab Hinweise auf eine Beteiligung von reaktiven Spezies an der Entstehung und Entwicklung der COPD. Die Reinigung der oberen Atemwege wird durch die Zilien des Flimmerepithels der Nasen-, Rachen-, Luftröhren- und Bronchialschleimhaut gewährleistet. Schmutzpartikel sowie überschüssiger Schleim werden durch koordiniertes Schlagen Richtung Mundhöhle transportiert. Feldman et al. (1994) fanden heraus, dass die Exposition von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

beispielsweise eine Verlangsamung dieses Schlagens bis hin zum völligen Stillstand zur Folge hatte. Diese Situation wird noch durch die Tatsache verschlimmert, dass unter dem Einfluss von Oxidantien in Folge der erhöhten Prostaglandin F<sub>2a</sub>- Produktion zusätzlich auch noch mehr Schleim von den tracheobronchalen Epithelzellen sezerniert wird (Adler et al., 1990). Dies alles führt zu einer

Ansammlung von viskösem Schleim in den Atemwegen, was zu einer weiteren Verschlechterung der Situation führt. [...]

## **Vaskuläre Erkrankungen – Atherosklerose / Coronary Heart Disease / Myokardinfarkt**

Auch bei verschiedenen vaskulären Erkrankungen, wie z. B. dem Komplex Atherosklerose – Coronary Heart Disease (CHD) – Myokardinfarkt, die heute in der westlichen Welt mit die häufigste Todesursache beim Menschen darstellen, spielen reaktive Spezies in deren Pathogenese eine große Rolle. In der Tiermedizin treten atheromatöse Prozesse weniger häufig und vorrangig bei bestimmten Spezies wie Schwein, Vogel und Affe auf, bei den meisten anderen Gewebsproliferationen und Verkalkungen der Arterien handelt es sich gewöhnlich um ein arteriosklerotisches Geschehen. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch eine Verdickung und Verhärtung der Arterienwand charakterisiert ist. Chronische Hypertonien, Hyperlipidämien oder Endothelläsionen durch Toxine werden unter anderem als Kausalfaktoren angesehen.

All diese Vorgänge bedingen Perfusionsstörungen in der Arterienwand, es treten Thrombozyten- und Fibrinaggregationen (sog. Mikrothrombosen) an der Gefäßinnenwand auf. Durch folgende Endothel- und Intimaproliferationen kommt es weiterhin zu kissen- oder beetartigen Intimaverdickung, die zusätzlich zum Gefäßwandödem die Perfusion weiter erschwert. In diesen Bereichen werden in Abhängigkeit vom Lipidgehalt des Blutes Lipide eingelagert. Mit zunehmender Chronizität der Veränderungen beginnen auch Kalzifizierungsprozesse. Das Krankheitsgeschehen führt letztendlich zu hochgradiger Lumeneinschränkung mit daraus folgender Ischämie der zugehörigen Organe. [...]

## **Alterung und Tumorgenese**

Seit längerem ist bekannt, dass Lebewesen mit einer hohen metabolischen Rate eine geringere Lebenserwartung haben, damit also schneller altern. Gerontologen vermuteten den gesteigerten Energieverbrauch dieser Organismen als Ursache dafür, sie nannten diese Vorstellung die „rate of living“-Theorie (Pearl, 1928). Harman stellte schon 1956 die Hypothese auf, dass im Laufe des Lebens oxidative Schäden akkumulieren, zu altersbedingten Erkrankungen und schließlich zum Tod führen („free radical theory of aging“). Mit der Erkenntnis, dass reaktive Spezies während der Energiegewinnung in den Mitochondrien entstehen, wurde der Kreis zwischen der „rate of living“-Theorie und der „free radical theory of aging“ geschlossen. Je höher die metabolische Rate ist, desto höher ist auch die Atemfrequenz und damit die Aufnahme von Sauerstoff und die Produktion von reaktiven Spezies. Diese bewirken wiederum den beschleunigten Alterungsprozess. Im alternden Organismus wird dessen antioxidatives Abwehrsystem zunehmend schlechter, die Bekämpfung der reaktiven Spezies ist ineffizienter. Daraus folgt, dass sich mit zunehmendem Alter Mutationen der DNA ansammeln, es kommt zu Veränderungen des Genoms. Dieser Vorgang wird durch die verminderte DNA-Reparaturkapazität noch verstärkt. Da am Anfang jeder Tumorgenese immer die genetische Schädigung einer Zelle steht, wird im vermehrten Auftreten von Mutationen im Alter ein Ansatz zur Erklärung der Entstehung altersbedingter Tumorerkrankungen gesehen (Ames et al., 1993). Durch Veränderungen der DNA kann es weiterhin infolge fehlerhafter Transkription und Translation zur Synthese defekter Proteine kommen.

Proteine werden auch durch direkte Einwirkung von Oxidantien geschädigt, so dass es insgesamt zu einer Anhäufung fehlerhafter Biomoleküle kommt. Auch die Verknüpfung von Proteinen mit anderen Molekülen wie DNA oder Zuckern („Crosslinks“) findet durch den gesteigerten Angriff reaktiver Spezies häufiger statt. Nahezu alle Enzyme des Körpers sind Proteine, wodurch eine Proteinschädigung weit reichende Auswirkungen auf sämtliche enzymatische Reaktionen hat. So können beispielsweise die am antioxidativen Abwehrsystem des Körpers oder der DNA-Reparatur beteiligten Enzyme weiter beeinträchtigt werden. Dies führt wiederum zu oxidativen Prozessen, wodurch ein Teufelskreis entsteht.

Quelle (12.8. 05): Internetveröffentlichung der Dissertation von Frau Nicole M. Nitschke, angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. W. A. Rambeck, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2005; Seiten 51 ff