

Antioxidanzien bei Krebs

Neue Erkenntnisse belegen, dass freie Radikale im Organismus eine Doppelrolle spielen: Einerseits induzieren sie Zellalterung und Apoptose und erweisen sich damit letztlich als tumorpräventiv, andererseits greifen sie – vor allem in hohen Konzentrationen – als second messenger über intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden in Zellwachstum und Tumorentstehung ein und wirken damit krebsfördernd – vor allem wenn langfristig bereits ein unausgewogenes Verhältnis zwischen den gebildeten Radikalen und den endogenen Radikalfängern besteht. Im folgenden Beitrag wird der Frage nachgegangen, ob die Gabe von Mikronährstoffen und Antioxidanzien bei Krebskranken vor und/oder nach der Therapie noch sinnvoll ist und empfohlen werden kann.

G. Zürcher, U. Gola, H.K. Biesalski

Freie Radikale und ihre Rolle bei der Tumorgenese

Freie Radikale sind Atome oder Moleküle, die ein oder mehrere freie (unpaare) Elektronen besitzen. Im menschlichen Organismus spielen im wesentlichen Radikale des Sauerstoffs eine Rolle, da sie sowohl unter physiologischen Bedingungen (aerober Stoffwechsel) als auch bei jedweder Art von Entzündungsvorgängen natürlicherweise auftreten. Unter letztge-

nannten Bedingungen werden sie von Leukozyten und/oder Makrophagen freigesetzt, um beispielsweise eingedrungene Mikroorganismen abzuwehren und zu zerstören. Als Nebeneffekt können allerdings Schädigungen des sonst gesunden Nachbargewebes auftreten. Um dies zu verhindern, verfügt der Organismus über einige Schutzmechanismen wie zum Beispiel Radikalfänger (scavengers) oder Enzyme beziehungsweise Enzymketten sowie eine Vielzahl sogenannter Antioxidanzien. Ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Systemen zugunsten der Sauerstoffradikale (die auch als reaktive Sauerstoffspezies [ROS] zusammengefasst werden) resultiert für die Zellen in «oxidativem Stress».

Einige wesentliche Sauerstoffradikale sind: Superoxidion (O_2^\ominus), Peroxylradikal (HO_2^\ominus), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Hydroxylradikal (HO^\ominus), Aloxylradikal (RO^\ominus), Peroxylradikal (ROO^\ominus), Hydroperoxid ($ROOH$), Peroxynitrit ($ONOO^-$), Singulett-Sauerstoff (O_2), Salpetrigsäureanhydrid (N_2O_3).

Zu den Radikalfängern zählen verschiedene Amine, Heterozyklen und hydroxylierte Aliphaten. Die wichtigsten Enzyme sind Superoxiddismutasen (SOD), Katalase und Glutathionperoxidase. Zu den Antioxidanzien zählen diverse Phenole (Vitamine E und Q, Flavonoide, Lignane, Tannine), Heterozyklen (hauptsächlich in Form von Pharmaka wie Barbiturate, Carbazole, Levamisol und Naloxon) und Vitamin C, Glutathion, β -Carotin und Retinsäureverbindungen (Vitamin-A-Derivate).

Ziele von Sauerstoffradikalen bei den oben angeführten Entzündungsvorgängen sind DNA, Proteine, RNA und Lipide. Mutationen in krebsassoziierten Genen sowie posttranslationale Modifikationen von Proteinen, bei-

spielsweise durch Phosphorylierungen oder Nitrosilierung entweder durch die freien Radikale selbst oder durch Folgeprodukte der Lipidperoxidation (Malondialdehyd [MDA] oder 4-Hydroxynonenal [4HNE]) werden derzeit als wesentliche Voraussetzungen bei der Tumorentstehung angesehen. Darüber hinaus können freie Radikale durch Einflüsse auf die Signaltransduktionskaskade in Zellwachstum und Tumorförderung eingreifen, wobei beispielsweise die Protoonkogene (cFOS, cJUN, cMYC) induziert werden. Erste Untersuchungen zeigten, dass H_2O_2 in Anwesenheit eines Peroxidationsaktivators zu einer Fragmentierung von Chromosomen führt, ebenso konnte für das Hydroxylradikal (HO^\ominus) und für Peroxynitrit ($ONOO^-$) gezeigt werden, dass sie zu direkten oxidativen Schäden beziehungsweise einer Nitrierung der DNA-Basen führen können. Wie oben bereits erwähnt, ist nicht nur die DNA selbst betroffen, auch sind DNA-Reparaturenzyme involviert, die in der Signaltransduktionskaskade eine Rolle spielen, ferner Apoptose-Modulatoren (Apoptose = programmierter, also gewollter Zelltod) und p53, ein ursprünglich als Onkogen beschriebenes Protein, das heute jedoch eindeutig als tumorhemmend angesehen wird.

Ein kurzes Schema zum Einfluss von ROS auf die Tumorentstehung ist in der *Abbildung* dargestellt (übersetzt aus Tome und Briehl 2003).

Aus den angeführten Zusammenhängen geht hervor, dass ein unausgewogenes Verhältnis zwischen den gebildeten Radikalen und endogenen enzymatischen Radikalfängern beziehungsweise antioxidativen Mikronährstoffen langfristig zu gesundheitlichen Schäden führen kann.

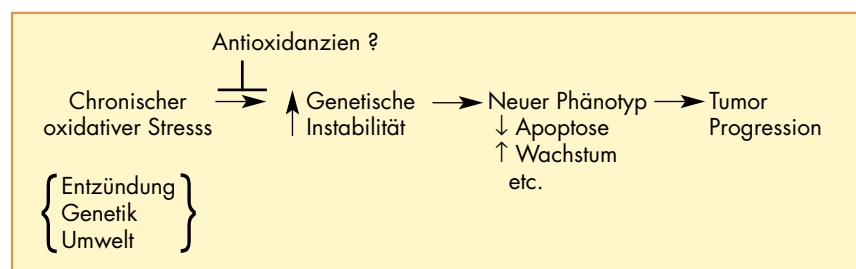


Abbildung: Tumorgenese

Ernährung bei Tumorpatienten

Mangelernährung als Ursache für Mikronährstoffdefizite

Mangelernährung findet sich häufig bei Tumorpatienten. Die Angaben zur Inzidenz liegen zwischen 30 und 90 Prozent, je nach Art, Lokalisation und Stadium der Tumorerkrankung sowie der Tumortherapie. Zwischen dem Ausmass der Mangelernährung und der Grösse, der Ausbreitung und dem Differenzierungsgrad des Tumors sowie der Erkrankungsdauer besteht allerdings kein eindeutiger Zusammenhang. Vielmehr ist das Auftreten einer Mangelernährung in jedem Stadium der Erkrankung möglich und im Einzelfall nicht vorhersehbar. Anders als im Hungerzustand, in dem Körperfett abgebaut und die Magermasse bewahrt wird, verlieren Tumorpatienten Gewicht an beiden Kompartimenten. Der Verlust betrifft vorrangig die Skelettmuskulatur. Mangelernährte Patienten haben eine vermehrte Komplikationsrate durch Wundheilungsstörungen, Infektionen und Sepsis, ein vermindertes Ansprechen auf die Chemotherapie sowie einen verlängerten Kranken-

hausaufenthalt. Mangelernährung ist mit Depressionen sowie einer deutlichen Minderung von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität assoziiert, sie ist zudem für den Patienten selbst und seine Familie eine Ursache psychischer Probleme. Ein Gewichtsverlust von nur 5 Prozent bei unzureichender Energie- und Eiweissaufnahme war, wie Untersuchungen ergeben haben, signifikant mit einer Minderung der Lebensqualität korreliert. Dabei darf nicht übersehen werden, dass die Mangelernährung nicht nur die Makronährstoffe (Fett, Eiweiss, Kohlehydrate) betrifft, sondern vor allem auch die Mikronährstoffe. Neben den direkten Folgen beim Fehlen von zum Beispiel antioxidativen Mikronährstoffen wie Vitamin C, E, B₂ und anderen hat eine zu geringe Zufuhr an Mikronährstoffen einen wesentlichen Einfluss auf die psychische und physische Stabilität.

Mikronährstoffe vor der Therapie

Bezüglich der Empfehlung von Mikronährstoff-Supplementen muss

unterschieden werden zwischen Defiziten, die sich durch die Grunderkrankung oder aber in Bezug auf ein individuelles Risiko ergeben haben und solchen, die im Zusammenhang mit der Therapie diskutiert werden.

Ein Risiko für eine suboptimale Zufuhr an Mikronährstoffen besteht häufig unabhängig von einer tumorbedingten Mangelernährung bei einer Reihe von Gruppen:

- Alte Menschen (> 70 Jahre)
- Unausgewogene/einseitige Ernährung (z.B. Veganer)
- Reduktionsdiäten
- Adipositas
- Chronisch entzündliche Erkrankungen
- Nikotin-, Alkoholabusus.

Bei diesem Personenkreis kann grundsätzlich von einer suboptimalen Versorgungslage ausgegangen werden. Sofern nicht durch entsprechend ausgewogene Ernährung zu sichern, kann hier ein möglichst breites Multimikronährstoffpräparat in einer Dosierung, die den Empfehlungen entspricht, eingesetzt werden. Kommt eine Tumorerkrankung dazu, so besteht be-

sonders bei diesen Risikogruppen eine Indikation zur Anwendung eines Multi-mikronährstoff-Supplementes. Da im Einzelfall kaum gesagt werden kann, welcher Mikronährstoff fehlt, empfiehlt sich die Anwendung eines möglichst aus allen verfügbaren Mikronährstoffen zusammengesetzten Präparates. Eine solche Massnahme stellt in erster Linie eine Kompensation potenzieller Defizite dar und keine Therapie mit Vitaminen. Letztere wird oft mit einigen wenigen Antioxidanzien zur Therapiebegleitung beworben.

Antioxidanzien während der Krebstherapie – Was ist zu empfehlen?

Bei etablierter Krebserkrankung finden sich hinsichtlich der Bedeutung der Antioxidanzien, insbesondere wenn es um die Anwendung während der Therapie geht, zwei konträre Hypothesen:

Die unterschiedlichsten konservativen Therapieformen bewirken einen starken oxidativen Stress, der krankes, nicht aber gesundes Gewebe schädigen soll. Daraus könnte sich bezüglich der Anwendung von Antioxidanzien postulieren lassen:

- Eine gleichzeitige Gabe von Antioxidanzien sollte das gesunde Gewebe schützen, ohne den Effekt der Therapie zu verändern oder
- Eine gleichzeitige Gabe von Antioxidanzien schützt das gesunde wie auch das erkrankte Gewebe und schwächt damit die Therapiewirkung ab.

In einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel (1), der diskutiert, ob Antioxidanzien bei Strahlen- oder Chemotherapie sinnvoll eingesetzt werden könnten, stellen die Autoren sechs wichtige Punkte zusammen, die im Hinblick auf eine Verwendung von Antioxidanzien bei gleichzeitiger Chemotherapie von Bedeutung sind:

- Ausmass der Radikalbildung durch das Chemotherapeutikum und Abhängigkeit der Chemotherapiewirkung von der möglichen Bildung freier Radikale
- Art der gebildeten reaktiven Sauerstoffverbindung durch das Chemotherapeutikum

- Dosis des Chemotherapeutikums und Konzentration der aktiven Sauerstoffspezies

- Art des Antioxidans

- Konzentration des Antioxidans

- Zeitliche Beziehung zwischen der Anwendung des Antioxidans und der Chemotherapie.

Darüber hinaus ist es wichtig, die Tumorart und die besondere Form des Tumors hinsichtlich seiner Energie- und Sauerstoffversorgung sowie seiner Lokalisation zu berücksichtigen. Daraus ist schon zu ersehen, dass die Anwendung von Antioxidanzien keinesfalls als allgemeine begleitende Massnahme angesehen werden kann. Die Interaktionen von Tumorthherapie, oxidativem Stress in kranken und gesunden Zellen und der Wirkung von Antioxidanzien sind zu komplex und auch zu differenziert, als dass man eine globale Beurteilung von Sinn oder Unsinn antioxidativer Mikronährstoffe in der Krebstherapie abgeben könnte. Bei hoch dosierten Präparaten, insbesondere Antioxidanzien, ist nach derzeitigem Kenntnisstand eher Vorsicht geboten, wenn es um die Anwendung während der Therapie geht. Hier muss berücksichtigt werden, dass die meisten therapeutischen Ansätze unter anderem auch auf der Bildung von Radikalen im Tumorgewebe beruhen, die die Tumorzellen selektiv zerstören. Werden hier gleichzeitig Antioxidanzien in hoher Dosis gegeben, so ist eine negative Interaktion mit der Therapie denkbar (3). Dabei scheint von besonderer Bedeutung zu sein, dass sich therapieresistente Zellen häufig durch ein hohes antioxidatives Potenzial auszeichnen. Dieses würde durch die gleichzeitige Gabe hoch dosierter Antioxidanzien unterstützt. Niedrig dosierte Präparate werden dagegen auf den üblichen Stoffwechselwegen verteilt, können also nicht – wie dies von einzelnen hoch dosierten Präparaten gezeigt wurde – bereits im Tumorgewebe akkumulieren. Sie können daher tatsächlich einen Schutz des Nachbargewebes darstellen, ohne dass die Therapie hierdurch infrage gestellt wird. Eine kürzlich publizierte Studie an Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom hat ergeben, dass die-

kronährstoffe in niedriger Dosis eingenommen haben, eine signifikant höhere Überlebenszeit aufwiesen (2). Dies belegt aber weniger eine therapeutische oder gar präventive Wirkung einzelner oder mehrerer Vitamine, sondern eher den Wert einer ausreichenden und kontinuierlichen Versorgung mit Mikronährstoffen für eine optimale Reaktion des Organismus im Krankheitsfall.

Nicht zu unterschätzen ist in diesem Kontext die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit Mikronährstoffen für das Immunsystem. Es gibt eine Vielzahl von Hinweisen darauf, dass einzelne Mikronährstoffe beziehungsweise auch die Gesamtheit einer adäquaten Versorgung zu einer «Stärkung des Immunsystems» beitragen. Vor diesem Hintergrund sollte eine Ernährungstherapie des Krebspatienten immer auch im Hinblick auf eine adäquate Mikronährstoffversorgung durchgeführt werden und nicht nur Makronährstoffe und letztlich Körpergewichtsentwicklung im Blickfeld haben. Dies gilt ganz besonders auch für die Zeit nach der Therapie, bei der auch Supplemente mit höheren Dosierungen eingesetzt werden können. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. H.K. Biesalski
Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft
Universität Hohenheim
Garbenstrasse 30
D-70593 Stuttgart

Literatur:

1. Schiff R, Reddy P, Ahotupa M, Coronado-Heinsohn E, Grim M, Hilsenbeck SG, Lawrence R, Deneke S, Herrera R, Chamness GC, Fuqua SA, Brown PH et al. Oxidative stress and AP-1 activity in tamoxifen-resistant breast tumors in vivo. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1926–1934.
2. Yatoi A, Williams B, Nichols F, Marks R, Aubry MC, Wampfler J, Finke EE, Yang P. Is voluntary vitamin and mineral supplementation associated with better outcome in non-small cell lung cancer patients? Results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Lung Cancer*. 2005, 4 (1): 77–84.
3. Biesalski HK, Frank J. Antioxidants in cancer therapy: is there a rationale to recommend antioxidants during cancer therapy? *Biofactors*. 2003; 17 (1–4): 229–40.