

Antioxidantien und Radikalfänger – zu viel ist zu viel

veröffentlicht in *Ästhetische Dermatologie (mdm)* 2015 (8), 12-16

Antioxidantien und Radikalfänger gehören zu den häufigsten Bestandteilen von Anti-Aging-Präparaten. Der Trend zu entsprechenden Nahrungsergänzungsmitteln und Cosmeceuticals ist ungebrochen.

Kontraproduktive Effekte

Vor mehr als zwanzig Jahren wurden die ersten Untersuchungen veröffentlicht, die zeigten, dass die Krebsrate mit dem Konsum von Antioxidantien nicht abnimmt, sondern wie im Fall des Beta-Carotins bis zu 28% zunehmen kann. Antioxidative Vitamine wie Vitamin E und C haben keinen Einfluss auf die Mortalitäten bei Herz-Kreislauf-Krankheiten¹ und Infarkten. Eine Übersicht mit dem provokativen Titel "The Free Radical Fantasy" wurde bereits 2006 publiziert.² Sie fasst die Ergebnisse der wichtigsten, bis dahin erschienenen Studien zusammen.

Antioxidantien in Nahrungsergänzungsmitteln bringen keinen Vorteil, solange damit nicht ein substanzieller Mangel behoben wird. Ein Mangel tritt bei ausgewogener Ernährung nicht ein. Der Körper besitzt im Normalfall einen ausgewogenen Haushalt von Antioxidantien und Oxidantien.

Einseitige Eingriffe in dieses Regelsystem können kontraproduktiv sein. Extreme Auswirkungen sind von Chemo- und Strahlentherapien bekannt. Die auf oxidativen Effekten freier Radikale beruhenden Behandlungen können durch gleichzeitige hohe Gaben von Antioxidantien, wie z. B. Vitamin C, weniger effektiv oder unwirksam werden.³

¹ Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al.: Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300: 2123–33

² Howes RM, The Free Radical Fantasy, *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 1067: 22-26 (2006)

³ Beuth J, Komplementäre Behandlungsmethoden bei Krebserkrankungen, Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren an der Universität zu Köln, Stand 2014

Jüngste Publikationen belegen, dass Antioxidantien wie Vitamin E und N-Acetyl-Cystein Metastasen fördern,⁴ während oxidativer Stress Melanomzellen reduziert.⁵ Tumorzellen reagieren empfindlicher als normale Zellen auf oxidativen Stress.⁶

Natürlicher Stress

Oxidative Vorgänge, oxidativer Stress und Radikale sind feste Bestandteile von Heilungsprozessen. Auch Infrarotstrahlen (IR-A), die im nicht sichtbaren Sonnenspektrum enthalten sind, veranlassen die Haut zur Bildung von Radikalen.⁷ Was in der Übertreibung – sprich einem stundenlangen Sonnenbad – trotz ausreichendem UV-A- und UV-B-Schutz zur vorzeitigen Hautalterung beiträgt, kann bei der wohldosierten Bestrahlung mittels einer Infrarotlampe die Regeneration bei Entzündungen in und unter der Haut beschleunigen und die Mikrozirkulation verstärken. "Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht es, dass ein Ding kein Gift sei" – die Weisheit von Paracelsus ist auch für Bestrahlungen gültig.

⁴ Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, Dalin MG, Akyürek LM, Lindahl P, Nilsson J and Bergo MO, Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice, *Science Translational Medicine* 07 Oct 2015:Vol. 7, Issue 308, pp. 308re8; DOI: 10.1126/scitranslmed.aad3740

⁵ Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, Hu Z, Huddlestun SE, Zhao Z, Leitch AM, Johnson TM, DeBerardinis RJ, Morrison SJ, Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells, *Nature* (2015) doi:10.1038/nature15726

⁶ Hohmann-Jeddi C, Antioxidantien bei Krebs – Verstärkte Metastasierung, *Pharmazeutische Zeitung* 2015 (43), 38

⁷ Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Ferrero L, UV, sichtbares Licht, Infrarot – Welche Wellenlängen produzieren oxidativen Stress in der menschlichen Haut? *Der Hautarzt* 60 (4), 310-317 (2009)

Da die IR-A-Strahlung (780 bis 1.400 nm) bis zu 5 mm in die Haut eindringt, sind oberflächlich wirkende kosmetische Antioxidantien wenig effektiv. Aber sind sie in diesem Fall überhaupt sinnvoll? Wenn es sich um den Infrarot-Anteil des Sonnenlichts handelt, sind sie sogar kontraproduktiv, da mehr oder weniger alle Antioxidantien die Tyrosinase und damit die Bildung des schützenden Melanins hemmen. Weil sie im Sonnenlicht rasch abgebaut werden, müssten sie in Sonnenschutzpräparaten sehr hoch dosiert werden. In hohen Dosierungen bilden sie aber selbst Radikale.

Wie beim kurzwelligeren IR-A-Licht (nahes Infrarot) findet man auch beim Blaulicht der sichtbaren Sonnenstrahlung eine verstärkte Radikalbildung. LED-Blaulicht initiiert den Heilungsprozess bei Entzündungen, z. B. bei jugendlicher Akne, indem es mit den Stoffwechselprodukten von Bakterien unter Radikalbildung interagiert. Die damit verbundene phototoxische Wirkung schädigt die Bakterien. Ähnliches passiert mit LED-Rotlicht, das im Rahmen der photodynamischen Therapie (PDT) zur Zerstörung von Tumorzellen führt. In diesem Fall wird die photosensibilisierende Substanz 5-Aminolävulinsäure vorher topisch appliziert.

Auch die Behandlung eines Tumors mit Gamma-Strahlung lässt lokalen oxidativen Stress entstehen, auf den die Tumorzellen wie oben beschrieben empfindlicher reagieren als normale Zellen. Nicht zuletzt ist das bei Infekten eintretende Fieber mit oxidativem Stress verbunden – also eine primär schützende Körperreaktion, die durch fiebersenkende Mittel vorzeitig beendet wird. Studien zeigen, dass fiebersenkende Mittel den Krankheitsprozess bei Infektionen in der Regel nicht verkürzen, sondern eher verlängern. Fieber ist nicht die Infekt-Ursache, sondern die Immunantwort des Körpers darauf. Bei Temperaturen zwischen 38-41 °C erreichen die Abwehrzellen inklusive der damit verbundenen oxidativen Vorgänge ihr Leistungsoptimum. Es gibt Anzeichen, dass es unter den Bedingungen fiebriger Infekte zu Spontanheilungen bei Krebserkrankungen kommen kann.

Die Radikalbildung durch elektromagnetische Wellen wie UV-A und UV-B ist schädlich. Andererseits können Radikale als natürliche Trigger Reparatur- und Schutzprozesse auslösen. Das ist z. B. bei der Melaninbildung der Fall. Generell sind reaktive Sauerstoffverbindungen alias ROS (Reactive Oxygen Species) wichtiger Teil der zellulären und interzellulären Signalübertragung. Das zum ROS gehörige Wasserstoffperoxid dient darüber hinaus im

Körper als Redoxpuffer – es kann sowohl oxidierend als auch reduzierend wirken. Exogene Antioxidantien können diese Prozesse beeinflussen.

Kürzlich hat ein Forscherteam festgestellt, dass Melanin – angeregt durch strahlungsbedingte Radikale – nach der Strahlungseinwirkung (im Dunklen) noch dafür sorgt, dass es zu DNA-Schäden kommt.⁸ Allerdings regt genau dieser Mechanismus nachfolgend wiederum die Reparatur an und hilft, Melanomzellen zu zerstören (siehe oben). Melanin reagiert mit UV-Licht – solange es intakt ist und nicht aufgrund einer Überdosis an Strahlung durch Bindungsbrüche inaktiviert ist – unter Bildung eines angeregten Zustandes der seine überschüssige Energie vollständig in Wärme umwandelt. Die Quantenausbeute liegt bei 100 %. Damit gleicht es der Funktion eines idealen UV-Filters in Sonnenschutzpräparaten. Bei einer Überdosis von Strahlung und entsprechenden Bindungsbrüchen funktioniert dies nicht mehr. Dann erzeugt Melanin naturgemäß selbst Radikale, wie man es auch von weniger leistungsfähigen UV-Filtern mit geringerer Quantenausbeute kennt. Der UV-Filter Octyl Methoxycinnamate hat beispielsweise eine Quantenausbeute von 80%. D. h. etwa 20% des absorbierten UV-Lichts wird in Radikale umgewandelt.

Radikale Cosmeceuticals

Bei Cosmeceuticals ist die Konkurrenz groß, wenn es um die blinde Maximierung und Effektivitätssteigerung von Antioxidantien geht. Abgesehen davon, dass bei der nicht seltenen Überdosierung von Vitamin E in Kosmetika die antioxidative in eine prooxidative Wirkung umschlägt und man bei Zusätzen von antioxidativen Vitaminen zu alkanolaminhaltigen Produkten die verstärkte Bildung karzinogener Nitrosamine feststellt, lohnt sich hinsichtlich der Hautpflege ein Blick auf die natürlichen Verhältnisse in der Haut. Radikale aus der Außenwelt werden dort durch eine Vielfalt stickstoffhaltiger Substanzen abgefangen. Dabei überwiegen Amide wie Harnstoff (Urea) und Aminosäuren, wie z. B. Glycin und Methylglycin, die zum NMF-Faktor gehören und zum osmotischen Gleichgewicht der Haut beitragen. Die höchsten Konzentrationen finden sich in der untersten Schicht des Stratum corneums. Substanzen des NMF reagieren z.

⁸ Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, Bechara EJH, Halaban R, Douki T, Bras DE, Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photo-products long after UV exposure, *Science* 347; 6224; 842-847 (2015)

B. mit atmosphärischen Stickstoffoxiden zu harmlosen Reaktionsprodukten ab.⁹ Die klinische Evidenz des NMF veranlasste A.M. Kligman zur Entwicklung der Korneotherapie.¹⁰

Therapeutische Ansätze

Oxidativer Stress kann ein therapeutischer Ansatz sein, der allerdings nicht neu ist. Als Beispiele seien genannt:

- Benzoylperoxid in der Aknetherapie
- Ozonisiertes Olivenöl äußerlich bei Infekten, Mykosen und zur Desinfektion¹¹
- Therapeutische Hyperthermie^{12 13} analog dem Fieber zur Behandlung von Krebserkrankungen – z. B. Ganzkörper- und Prostatahyperthermie
- Bestrahlungen (siehe oben)

Bei hohem oxidativem Stress kann es zu anfänglichen "Kollateralschäden" wie den schon erwähnten DNA-Brüchen bei der Bestrahlung von Melanin kommen. Die Folge ist aber eine gesteigerte lokale Reparaturleistung in Form des Sonnenbrandes analog dem auf eine Infektion folgenden und den ganzen Organismus erfassenden Fieber. Daher sollte man sich fragen, ob für die Behandlung eines Sonnenbrandes Antioxidantien sinnvoll sind. Stattdessen bieten sich Wirkstoffe an, die den Heilungsprozess nicht stören, aber die individuellen Auswirkungen erträglicher machen, z. B. Moisturizer, D-Panthenol und essenzielle Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren (Leinöl,

Kiwikernöl, Hagebuttenkernöl, Nachtkerzenöl) zusammen mit nativem Phosphatidylcholin als physiologischen, nanopartikulärem Träger. Antioxidantien wie Ascorbinsäure (Vitamin C) sind kontraproduktiv, indem sie die auf oxidativen Prozessen beruhende Melaninbildung unterbinden und die Tyrosinase hemmen.

Analog zur strahlungsbedingten Bildung entsteht Melanin auch nach Hautentzündungen verschiedener Genese. In diesem Fall spricht man von einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung (PIH).

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch Entzündung (Infektion), Strahlung und Temperatur (Fieber) das Immunsystem des Körpers und der Haut aktiviert wird. Die dadurch in Gang gesetzten Prozesse sind mit einer Steigerung oxidativer Mechanismen verbunden. Somit werden die meisten Radikale und ROS erst endogen erzeugt und sind Bestandteil natürlich ablaufender und unterschiedlich ausgeprägter, physiologischer Antworten des Immunsystems. Exogene, hochenergetische Ultraviolett- und Gamma-Strahlung führen dagegen zu unmittelbaren, molekularen Schäden (Bindungsbrüche). Das macht sie gefährlich und deswegen stellen sie das größte Risiko für die Entstehung von Krebs dar.

Nicht zuletzt sind die Entgiftung und Eliminierung von Stoffwechselprodukten, Fremdstoffen, Arzneistoffen etc. meist mit Oxidationen verbunden. Diese Stoffe werden zum Teil durch Glucuronidierung wasserlöslich gemacht und über die Niere und den Urin oder letztendlich als Kohlendioxid über die Lunge ausgeschieden.

Dr. Hans Lautenschläger

⁹ Lautenschläger H, Radikalfänger – Wirkstoffe im Umbruch, Kosmetische Praxis 2006 (2), 12-14

¹⁰ Lautenschläger H, Geschichte und aktuelle Gesichtspunkte der Korneotherapie, Kosmetische Medizin 26 (2), 58-60 (2005)

¹¹ Hauch E, Steidl G, Ogilvie A, Untersuchungen zur Wirkung langkettiger Ozonide auf eukaryontische Zellen, Jahrbuch Bd 4 der Karl und Veronika Carstens Stiftung, KVC-Verlag Essen 1996, S. 33-40

¹² Lindner LH, Issels RD. Stellenwert der Hyperthermie im Rahmen der medikamentösen Tumortherapie. Onkologie 2010; 16 (11):1063-1071

¹³ Atzelsberg Research Group der interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH): Bruggmoser G et al., Leitlinie für die klinische Applikation, die Dokumentation und die Analyse klinischer Studien bei der regionalen Tiefenhyperthermie. Qualitätsmanagement bei der regionalen Tiefenhyperthermie, Strahlentherapie und Onkologie 2012; 188 (2 Suppl.), 198-211;