

5. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit hat die Auswirkungen von Ganzkörper-Bestrahlung mit zwei verschiedenen UV-Spektren auf das antioxidative System des Blutes untersucht. Probanden wurden im einfach blinden Design dreimal wöchentlich über sechs Wochen mit UV-Licht unterhalb der Minimalen Erythemauslösenden Dosis (MED) bestrahlt. Dabei wurden die Gruppe I genannten Probanden einem Spektrum exponiert, das mit 99,5% UVA als ein reines UVA Spektrum gilt. Die Gruppe II wurde mit einem gemischten Spektrum bestrahlt, welches die natürlichen UV-Emission der Sonne nachbildet. Diese Probanden erhielten 96,5% UVA- und 3,5% UVB-Strahlen.

Gefunden wurde dabei in beiden Gruppen im Plasma eine Erhöhung der Glutathionwerte von $53,6 \pm 12,3$ $\mu\text{mol/l}$ vor Bestrahlung auf $63,1 \pm 7,2$ $\mu\text{mol/l}$ nach der Bestrahlung. Dieser Anstieg zeigt keinen gruppenspezifischen Unterschied.

In der erythrozytären Fraktion der Gruppe II wurde eine erniedrigte Aktivität der Superoxiddismutase von 989 ± 162 U/gHb auf 867 ± 169 U/gHb gefunden. Diese Veränderung in der Superoxiddismutasen-Aktivität liegt bei der Gruppe I nicht vor.

Nachfolgend werden sowohl die Untersuchungsmethoden als auch die Ergebnisse auf der Grundlage bisher publizierter Arbeiten diskutiert.

5.1 METHODENDISKUSSION

Grundsätzliche Gedanken über die Probandenzahl ergeben, dass für ein kleineres Probandenkollektiv allgemein negative Ereignisse weniger Aussagekraft haben als eingetretene Ereignisse. Ein negatives, also ausbleibendes Ereignis eines kleinen Kollektivs kann durch die sensitiveren Aussagen eines größeren Kollektivs widerlegt werden. Ein positives also eingetretenes Ereignis in einer kleineren Gruppe bedeutet jedoch, dass der untersuchte Einfluss vergleichsweise groß sein muss, um statistisch greifbar zu werden. Dementsprechend sollte ein positives Ereignis einer kleinen Gruppe nicht durch ein größeres Kollektiv zu widerlegen sein.

Für den ersten Teil der Fragestellung, ob überhaupt Veränderungen der Antioxidantien nachweisbar sind, resultieren daraus andere Konsequenzen als für den zweiten Teil der Fragestellung, in dem nach der Art der Veränderung gefragt wird.

Die Eingangs formulierte Nullhypothese: UV-Exposition beeinflusst das antioxidative System des intravasalen Kompartiments nicht, wird für die Gesamtheit der bestrahlten Personen widerlegt. Somit liegt für diesen Teil der Fragestellung ein eindeutiges Ergebnis vor, für welches die geringe verwendete Probandenanzahl keinen negativen Einfluss ausübt.

Teil zwei der Fragestellung entspricht der sich aus Teil eins ergebenden Frage: Wie beeinflusst serielle UV-Exposition das Antioxidative System im intravasalen Kompartiment?

Dabei verhält es sich deutlich komplizierter, da diese Frage nicht mit dem Bejahen oder Verwerfen einer Nullhypothese beantwortbar ist, sondern eine komplexere qualitative Analyse erfordert. Hierbei spielt die Gruppengröße eine wichtigere Rolle. Für Messgrößen, für die hier keine Veränderung greifbar wurde, kann diese Studie nicht prinzipiell aussagen, dass sich auch in größeren Kollektiven keine Veränderung zeigen wird. Dieses Problem gilt jedoch für alle Studien, bei denen ein größeres Kollektiv vorstellbar ist.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind im Methodenteil einzeln aufgeführt. Da es sich bei der Fragestellung nicht um ein alters- oder geschlechtsspezifisches Thema handelt, und wir ein mögliches Ergebnis nicht an weitere Einschränkungen binden wollten, lag kein Grund für eine weitere Altersbeschränkung bei der Aufnahme in die Studie vor.

Die Ausschlusskriterien vermeiden mögliche Gefährdungen von Probanden und umfassen mögliche Störgrößen für die Qualität der Ergebnisse.

Die Dauer von sechs Wochen à drei Mal pro Woche soll dem Organismus Zeit für adaptative Veränderungen geben.

Der zeitliche Verlauf von Veränderungen nach Einmalbestrahlung zeigt starke Schwankungen. Durch die serielle Bestrahlung und den zeitlichen Mindestabstand der Blutentnahmen von drei Tagen nach letzter Bestrahlungssitzung bestimmen nicht

die direkten Sofortreaktionen die Messung. Der summative Effekt als Adaptationsleistung des Organismus soll damit erfasst werden.

Die Möglichkeit, dass sich bei einer längeren Bestrahlungsdauer als der hier verwendeten ein womöglich anderer Effekt eingestellt hätte, ist hierbei naturgemäß nicht auszuschließen.

Für UV-Licht jeglichen Spektrums wurde ein kausaler Zusammenhang bei der Genese von Hautkrebs in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen (Mukhtar et al 1995, Miller et Weinstock 1994, Krieg et al. 1988, de Gruijl 2000, de Gruijl 2000, de Gruijl et al. 2001). Allein in den USA erkrankten jährlich ca. 1,3 Millionen Menschen an Basalzell- oder Epithelzell-Karzinomen der Haut. Dabei ist für das Plattenepithel-Karzinom die genaue Entwicklung und der Zusammenhang mit UV-Einwirkung gut bewiesen, während bei der Melanomentstehung noch photosensibilisierende Komponenten beteiligt sein müssen (Ortonne 2002). Nach derzeitigem Wissensstand muss davon ausgegangen werden, dass jeder einzelne Sonnenbrand zu einem erhöhten Risiko für Hautkrebs führt, obwohl neuere Tendenzen den Sonnenbrand nicht mehr ins Zentrum der Photokarzinogenese stellen (Berg et al. 2000, Garrsen et al. 2000). Vor diesem Hintergrund musste Sorge getragen werden, dass für die Probanden keine gesundheitliche Gefährdung zu erwarten ist. Durch die Betreuung von Prof. Kaase durch das Institut für Lichttechnik der Technischen Universität Berlin konnten wir die Unterschreitung der MED sicherstellen und die Entstehung eines Lichterythems bei den Probanden vermeiden. Die Intensität der Bestrahlung liegt deutlich unter der eines Urlaubs in sonnigen Regionen und lässt sich mit regelmäßigem Besuch eines Solariums vergleichen (Manning and Quigley 2002). Eine detaillierte Beschreibung der UV induzierten Erytheme findet sich bei Schall und Alius 1926.

Deutlich in der Minderheit, jedoch auch in der Literatur vorhanden gibt es Hinweise, die moderater Sonnenlicht-Exposition einen möglichen Schutz vor Malignomen einräumen. Garland und Garland 1990 vergleichen die Melanomhäufigkeiten in der US-Navy. Sie teilen das Kollektiv ein nach beruflicher UV-Exposition in Outdoor, Indoor und Inn- and Outdoor-Arbeiter. Die höchste Melanom-Inzidenz liegt bei der reinen Indoor-Gruppe vor, gefolgt von der Outdoor-gruppe. Die Teilnehmer mit wechselnder UV-Exposition, wie sie für die Inn- and Outdoorgruppe vorliegt, haben

das niedrigste Risiko. Garland und Garland schließen daraus, dass regelmäßige und geringe UV-Exposition sogar einen gewissen Schutz vor Melanomen leisten können. Ortonne 2002 sieht im Vergleich dazu in Untersuchungen an immundefizienten Mäusen mit transplantierte humaner Haut eine weitere äußerlich angewandte photosensibilisierende Komponente als erforderlich zur Melanomentstehung durch UV-Licht. Topisch angewandte Mittel jedoch sind von Garland und Garland nicht erfasst worden. Studzinski und Moore 1995 fassen in ihrer Arbeit Hinweise zusammen, die dem Sonnenlicht ebenfalls eine protektive Wirkung vor Malignomen zusprechen. Nicht eingegangen wird jedoch auf die ca.60 fache höhere epidemiologische Wahrscheinlichkeit an einem Nicht-Melanom-Hautkrebs zu erkranken, wofür eine UV-Beteiligung als gesichert gilt.

Ein weiterer entscheidender Faktor für die Qualität der Aussage der Arbeit ist die sorgfältige Auswahl der einzelnen Bestandteile des Antioxidativen Systems, welche bestimmt werden sollen. Zum einen sollten die wichtigsten Komponenten des antioxidativen Systems mit eingeschlossen sein, zum anderen muss man auch die physiologische Variabilität der Messgröße unter den vorgesehenen Bedingungen beachten.

Bei den angewandten Verfahren zur Bestimmung der Messgrößen handelt es sich durchweg um etablierte Methoden, die mit langjähriger Erfahrung im Institut für Sportmedizin Berlin, FU, angewendet werden.

Die Bestimmung einer jeden antioxidativen Messgröße wurde bei allen Probanden in einem Durchlauf durchgeführt, um die Tag-zu-Tag-Variabilität des Arbeitsvorganges, inklusive der verwendeten Reagenzien und Apparate zu eliminieren bzw. möglichst gering zu halten. Durch diese Messung zum gleichen Zeitpunkt lässt sich die Qualität der interindividuellen Vergleichbarkeit erhöhen.

Eine entscheidende Frage zur Beurteilung der Qualität der vorliegenden Ergebnisse betrifft die intraindividuelle Langzeit-Stabilität der untersuchten Stoffe.

Eine angepasste Kontrollgruppe entspräche dem wissenschaftlichen Standart, um ein zufälliges Ereignis unwahrscheinlich zu machen. Bei der Studienplanung war eine Kontrollgruppe leider nicht vorgesehen. Alle hier verwendeten Untersuchungsmethoden und untersuchten Stoffe sind in der Literatur ausführlich beschrieben. Für die in dieser Arbeit auffälligen Werte der Superoxiddismutase und

Glutathion können so Daten aus der Literatur herangezogen werden, um das Defizit der fehlenden Kontrollgruppe zu kompensieren. Die Arbeit von Covas et al. 1997 zu inter- und intraindividuellen biologischen Schwankungen der Superoxiddismutase benutzt die gleiche Messmethode und den gleichen Kit von Randox, und geht somit auch noch auf die Messungenauigkeit bei Tag-zu-Tag Messungen mit Kontrollproben ein. Das untersuchte Kollektiv umfasst sechzehn Probanden (9 Frauen und 7 Männer) im Alter von 24 bis 48 Jahren. Die Ernährung war nicht standardisiert, der Beobachtungszeitraum war 5 Wochen. Die between-run Messungenauigkeit betrug für die erythrozytäre SOD 6,12%. Die intraindividuellen Schwankungen betragen 12,38%. Die interindividuellen Schwankungen, die hier dem between-subjekt Faktor entsprechen, betragen für die erythrozytäre SOD nur 5,28%. Die Arbeit von Richie et al. 1996 zu intraindividuellen Langzeit-Schwankungen von Glutathion zeigen für den beobachteten Zeitraum von sechs Wochen und für nicht standardisierte Ernährung im gemischten Kollektiv von zehn Probanden eine geringe intraindividuelle Schwankung von nur 9,1% für Glutathion.

Diese Ergebnisse belegen eine Langzeit-Stabilität beider Parameter ohne experimenteller Intervention und zeigen volle Vergleichbarkeit zu den hier vorliegenden Daten. Hinweise auf ein zufälliges Ereignis für die hier gefundene SOD-Abnahme und GSH-Zunahme mit $p < 0,05$ ergeben sich daraus nicht. Damit erhärten sie den kausalen Zusammenhang zwischen UV-Bestrahlung und GSH-Zunahme bzw. SOD-Abnahme, wie ihn die Varianz-Analyse mit dem univariaten mehrfaktoriellen ANOVA-Modell ergeben hat.

Neben den eigentlichen Antioxidantien war es notwendig zusätzliche Messgrößen wie a) Blutfette, b) Blutvolumen und c) Blutbild durchzuführen.

a) Die Lipidbestimmung ist als Rahmengröße für die lipophilen Antioxidantien wie z.B. die Tocoferole (Vitamin E) unerlässlich. Jede Änderung der lipophilen Bestandteile führt eine relative Änderung der Tocoferole mit sich.

Eine Konstanz der Tocoferole bei zu- oder abnehmenden Lipiden wäre ebenso diskussionswürdig, wie eine Zu- oder Abnahme von Vitamin E bei gleichbleibenden Lipiden. Da sich in dieser Untersuchung keine Veränderungen zeigten in sowohl Vitamin E als auch in den Lipiden, kann ein Einfluss von UV-Licht nicht

nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich für diese Studie auch, dass ein Einfluss dieser Stoffe auf die veränderten Messgrößen nicht nachgewiesen wird.

b) Für die Beurteilung der erythrozytären Antioxidantien ist eine genaue Kenntnis des Blutbildes unerlässlich. Eine Besprechung der Einzelgrößen in ihrer möglichen Bedeutung würde weit in das Gebiet der klinischen Hämatologie hineinreichen. Exemplarisch wird der im tabellarischen Anhang unter A 9 der real eingetretene Fall des Probanden Nr. 2 und die daran beteiligten Werte besprochen.

c) Die beobachteten Effekte in den Antioxidantien könnten beeinflusst sein durch Veränderungen des Blutvolumens, des Plasmavolumens, und des Erythrozytenvolumens. Die vorliegende Untersuchung konnte das nicht bestätigen.

5.2 Antioxidantien im Plasmakompartiment

Das durchgeführte Bestrahlungsregime hat sowohl im Plasma als auch im Erythrozyten der Probanden in jeweils einer Größe eine signifikante Veränderung hervorgerufen. Die weiteren Parameter waren unauffällig. Dementsprechend wird hier das Plasma und der Erythrozyt gesondert besprochen.

Das menschliche Plasma entspricht dem zellfreien Anteil des Blutes. Es umfasst ca. 55% des Vollblutes. Das Blut ist ein flüssiges Organ, und Plasma ist von diesem beweglichen Gewebe der dynamischere Anteil. Arbeiten mit Deuterium haben gezeigt dass in jeder Minute sich 73% des Blutwassers mit der extrazellulären Flüssigkeit austauscht (Sundermann 1989).

Die wesentlichsten Funktionen des Plasmas sollen hier kurz ins Gedächtnis gerufen werden:

Das Plasma ist in eine hydrophile und in eine lipophile Phase aufgeteilt, und führt viele verschiedene Plasmaproteine mit. Somit bietet es allen bereitgestellten Stoffen eine Transportmöglichkeit. Entweder frei in gelöster Form, oder mehr assoziiert und gebunden an Transporter jeglicher Art.

Transportiert werden sämtliche Stoffwechselprodukte, Nährstoffe sowie Abfallprodukte, von ihrem Synthesort zu dem Ort der Biotransformation, sofern beide nicht identisch sind. Auch Hormone werden über dieses Medium verteilt, sowie die zelluläre und humorale Abwehr an den Ort des Bedarfs gebracht. Das Plasma führt die zellulären Bestandteile mit sich, allen voran die Erythrozyten. Auf diese Weise wird der Gasaustausch gewährleistet.

Das Plasma bildet die Grundlage und den Grundstock für den Flüssigkeitshaushalt des gesamten Organismus.

Es ist darüber hinaus von grundlegender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Homöostase des pH-Wertes, des osmotischen Druckes, der Wärme und der Viskosität. Und natürlich ist das Plasma beteiligt an der Homöostase des Redox-Potentials aller durchbluteten Gewebe.

Das Plasma gilt als offenes System und repräsentiert den aktuellen Zustand des Fließgleichgewichtes.

Zusammenfassend formuliert, integriert das intravasale Kompartiment, und damit wesentlich das Plasma, die einzelnen Organe und Subsysteme des Organismus zu einer funktionellen Einheit.

Die Plasmawerte für Glutathiondisulfid, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase und Vitamin E zeigen sich unverändert, für beide Spektren der UV-Exposition.

Das Glutathion im Plasma zeigt eine signifikante Zunahme unabhängig vom verwendeten Spektrum.

5.2.1 Glutathion (GSH)

GSH ist ein ubiquitäres Tripeptid aus den nicht essentiellen Aminosäuren Glutaminsäure (Glu), Cystein (Cys), und Glycin (Gly). Seine Bildung ist nukleinsäureunabhängig, und erfolgt über die ATP abhängigen Enzyme Gamma-Glutamylcystein-Synthetase und Glutathionsynthetase. Dabei reagiert, nicht wie für eine Peptidbindung zu erwarten, die α - sondern die γ -Carbonylgruppe zur Peptidbindung, was zum einen einen gewissen Schutz vor den ebenfalls ubiquitären Proteasen bietet, und zum anderen die Aufnahme in Gewebe via Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) ermöglicht (Griffith und Meister 1979, Meister 1983).

GSH ist das Thiol mit der höchsten Konzentration im Blut. Die Konzentration in den Geweben variiert stark, und wird in Verbindung zur oxidativen Belastung derselben gebracht (Reed 1986).

Durch die freie Thiolgruppe vermag GSH mit einer anderen Thiolgruppe zum Disulfid reagieren; eine Reaktion die aufgrund der Konzentrationen vorwiegend mit einem weiteren Molekül GSH abläuft. Dabei entsteht das oxidierte Glutathion, das Glutathiondisulfid (GSSG). Dabei werden zwei Elektronen e^- und zwei Protonen H^+ frei. GSH bietet sich zur Oxidation an und fungiert so als Elektronendonator bzw. als Reduktionsmittel und somit als Antioxidans. Aufgrund der hohen Konzentration und dem ubiquitären Vorkommen gilt GSH als Antioxidans von zentraler Bedeutung.

Obwohl GSH von allen Zellen synthetisiert werden kann, stammt der Großteil des GSH von der Leber. Sie ist der Hauptsyntheseort. Sie gibt das GSH in die Blutbahn ab. Dort verteilt es sich und kann von manchen Geweben aufgenommen werden. Die Aufnahme von anflutendem GSH in die verschiedenen Zellen ist von deren Gehalt an membranständiger Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) abhängig. Dieses Enzym zerlegt das Tripeptid in Glutamylaminosäure und Cysteinglycin. Diese Bestandteile werden dann aktiv in die Zelle aufgenommen. Dort können sie erneut einer GSH Synthese zur Verfügung stehen.

Der Hauptabbauort von GSH ist die Niere. Sie eliminiert bei einmaligen Passage rund 90% des Plasmaglutathions.

In Säugetierzellen liegt in der Regel GSH zu mindestens 99,8% in seiner reduzierten Form vor, und nur ca. 0,2% oxidiert als GSSG (Meister 1988).

Im Plasma und Blut von Ratten und Mäusen liegt ca. 90% als GSH und 10% als GSSG vor (Meister 1983). Bei den vorliegenden Daten des Probandenkollektives liegt 86% des Gesamtglutathions als GSH und 14% als GSSG vor.

Die nachfolgende Abbildung 17 zeigt einen umfassenden Überblick über den Glutathionstoffwechsel und seine enge Verknüpfung zum Gamma-Glutamyl-Zyklus. Sie stammt aus der Arbeit Meister und Anderson 1983 und wird dort detailliert besprochen.

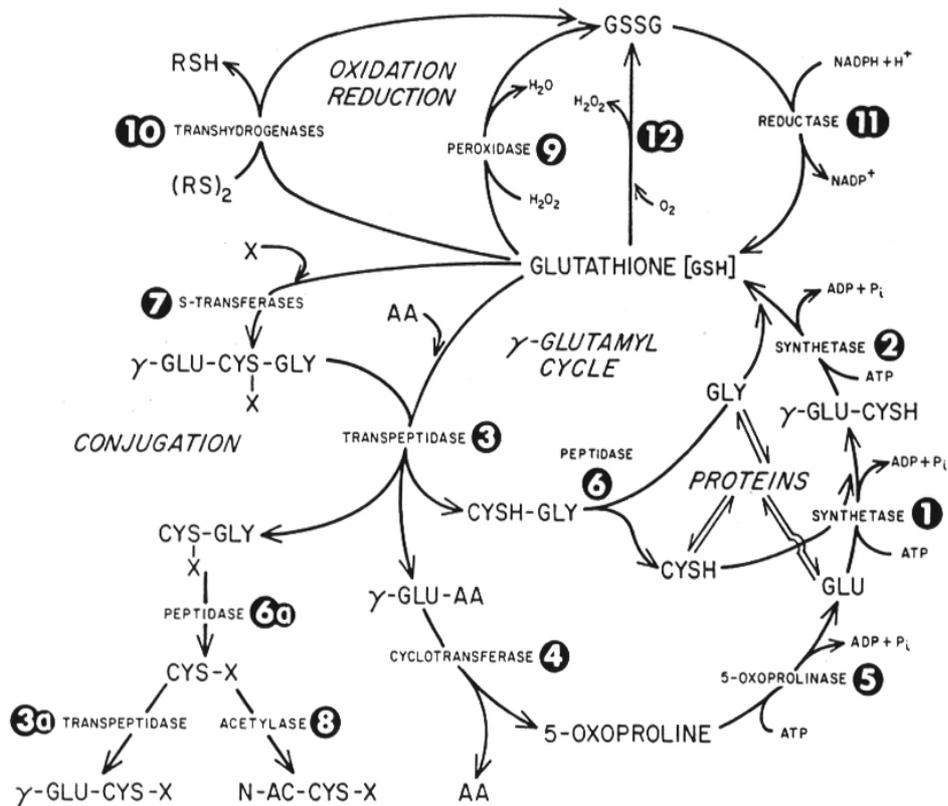


Figure 1 Overall summary of glutathione metabolism (see text): Reaction 1. γ -GLU-CYSH synthetase; Reaction 2. GSH synthetase; Reaction 3 and 3a. glutamyl transpeptidase; Reaction 4. γ -glutamyl cyclotransferase; Reaction 5. 5-oxoprolinase; Reactions 6 and 6a. dipeptidase; Reaction 7. GSH S-transferases; Reaction 8. N-acetylase; Reaction 9. GSH peroxidase; Reaction 10. transhydrogenases; Reaction 11. GSSG reductase; Reaction 12. oxidation of GSH by O_2 ; conversion of GSH to GSSG is also mediated by free radicals.

Abbildung 17: Zusammenfassung des Glutathionstoffwechsels aus Meister und Anderson 1983.

5.2.2 Ursache des Glutathion-Anstiegs

In der hier vorliegenden Studie ist der GSH-Anstieg die einzige gemessene Veränderung in den Antioxidantien des Plasmas. Ein Zusammenhang zur Gruppenzugehörigkeit und damit zu den spektralen Unterschieden des applizierten UV-Lichts konnte nicht gefunden werden. Auf der Suche nach der Ursache ergeben sich folgende Überlegungen zu möglichen Ursachen:

Die erste Annahme ist, dass der Konzentrationsanstieg eine Folgereaktion auf vermehrten oxidativen Stress ist.

Das beinhaltet die Überlegungen:

- A: Die applizierte UV-Strahlung bewirkt eine oxidative Belastung.
- B: Die oxidative Belastung bewirkt in diesem Studiendesign eine Erhöhung des GSH im Plasma.
- C: Die GSH-Erhöhung entspricht einer erhöhten antioxidativen Kapazität.

Daran anschließend stellen sich die Fragen nach dem Ort der oxidativen Belastung:

- A1) UV-Licht bewirkt an der Haut oxidativen Stress, dem ersten Wirkort
- A2) UV-Licht dringt bis in die Subkutis, wo die Blutgefäße liegen, und provoziert dort oxidativen Stress.
- A3) Der UV-induzierte oxidative Stress resultiert aus einer Synergie beider Möglichkeiten.

Es folgen die Fragen nach dem Ursprung des vermehrten GSH. Dabei müssen folgende Überlegungen angestellt werden:

- B1) das Mehr-GSH hat seinen Ursprung in der Haut, dem primären Ort der UV-Wirkung
- B2) Das Endothel als nächste Schicht synthetisiert das GSH, welches für den Anstieg verantwortlich ist.
- B3) Die vermehrte Freisetzung findet direkt im Intravasalen Kompartiment statt. (Hierfür kämen aus quantitativen Erwägungen am ehesten die Erythrozyten in Betracht; entweder als Ort vermehrter Synthese oder durch vermehrte Freisetzung durch z.B. Ruptur bzw. Hämolyse.)
- B4) Die Leber synthetisiert vermehrt GSH und stellt es dem Organismus via Konvektion zur Verfügung.
- B5) Die Niere, bekannt als Hauptabbauort von GSH reduziert aus hier nicht näher untersuchten Gründen die GSH Clearance und führt so zu der Bereitstellung des vermehrten GSH im Plasma.

Zu den Annahmen A1 bis A3:

Es ist durch zahlreiche Arbeiten gesichert, dass UV-Licht in der Haut oxidativen Stress verursachen kann (Carbonare und Pathak 1992, Brickers 1994, Peak et al. 1985, Bissett et al. 1989, Johnson 1984, Cole et al. 1986, Punnonen et al. 1991, Piazena und Meffert 1994, Sies 1991, Hashimoto et al. 1991, Kligman und Gebre

1991). Dass oxidativer Stress wiederum das antioxidative System der Haut beeinflusst ist auch mehrfach belegt (Shindo et al. 1993, Fuchs et al. 1989, Shindo et al. 1994, Harris 1992, Heine et al. 1995). Zur oxidativen Belastung verschiedener Genese und deren Auswirkung auf das GSH-System gibt es einige Arbeiten (Evelo et al. 1992, Robertson et al. 1991, Tao et al. 1995, Deneke und Fanburg 1989, Kihlström 1990, Brown et al. 1989, López-Torres et al. 1993), darunter aber nur wenig Daten zum GSH im Plasma (Tao et al. 1995).

Zum oxidativen Stress durch UV-Licht und seiner Auswirkung auf das GSH in der Haut gibt es Arbeiten, die jedoch nur die Wirkung einer Einmal-Dosis UV analysieren, nicht aber serielle UV-Belastung behandeln.

Shindo et al. zeigen, dass eine einmalige UV-Exposition mit sonnenähnlichem Spektrum und 10 facher MED zu einer Abnahme von GSH in der Dermis und in der Epidermis führen. Diese Abnahme hat ihren Höhepunkt 12 Stunden nach der Exposition. Die Werte haben sich auch 120 Stunden nach Bestrahlung noch nicht vollständig erholt. Die Studie fand am Naked-Mouse-Modell statt.

Fuchs et al. schildern eine Abnahme von GSH in der Haut von Mäusen nach einer intensiven Einmal-Bestrahlung mit 300mJ/cm^2 . In dieser Arbeit liegen keine weiteren Messzeitpunkte vor.

Beide Arbeiten mit UV-Licht und GSH in der Haut legen nahe, dass UV-Licht auch in der menschlichen Haut zu erhöhtem Verbrauch von GSH führt.

Auch andere experimentelle Arbeiten mit UV-Licht legen die Überlegung nahe, dass in der Haut oxidativer Stress durch UV-Licht entstehen muss, und in der Folge eine Oxidation von GSH stattfindet (Peak et al. 1985, Carbonare und Pathak 1992).

Gemeinsam ist diesen Arbeiten und Überlegungen, dass UV-Licht zu einem erhöhten GSH-Verbrauch in der Haut führt.

Gemessen wurde jedoch kein erniedrigter sondern ein erhöhter GSH-Spiegel im Plasma nach UV-Exposition. Entscheidender Unterschied der eigenen Studie zu den vorweg besprochenen Arbeiten ist der Unterschied von der intensiven Einmal-Bestrahlung mit Intensitäten weit über der MED zur seriellen moderaten Bestrahlung unterhalb der MED. Intensität und Häufigkeit der Bestrahlung sind zwei Faktoren

deren Bedeutung für die Wirkung auf biologische Systeme von entscheidender Bedeutung ist (Piazena und Meffert 1994).

In Anlehnung an den vorliegenden Anstieg des GSH und die Rolle der seriellen und moderaten oxidativen Belastung sind folgende Arbeiten von Interesse. Sie behandeln alle eine physiologische oxidative Belastung über einen längeren Zeitraum. Die ersten zwei Arbeiten sind mit Menschen durchgeführt worden, die oxidative Belastung rührt in diesen Studien von körperlicher Arbeit her. Für körperliche Arbeit ist eine deutliche oxidative Belastung nachgewiesen (Döll 1994, Heine et al. 1995). Beide Arbeiten gehen auf die plasmatische Fraktion des Glutathion nicht gesondert ein, wie sie im Mittelpunkt dieser Diskussion steht. Dennoch handeln beide Arbeiten von moderater serieller oxidativer Belastung am Menschen, und deren Auswirkung auf das Glutathion, nur eben im Vollblut (Evelo et al. 1992) bzw. im Erythrozyten (Robertson et al. 1991).

Robertson et al. 1991 vergleichen drei Gruppen von Probanden, wovon zwei sich regel- und gleichmäßig körperlich betätigten. Die dritte Gruppe machte keinen Sport, noch sonstige körperliche Betätigung. Dabei zeigt sich, dass die beiden trainierten Gruppen einen höheren Gehalt an GSH im Erythrozyten haben als die untrainierten. Die Plasma-Konzentrationen von GSH sind leider in dieser Arbeit nicht bestimmt worden. Der naheliegende Schluss aus dieser Arbeit ist, dass es sich bei dem erythrozytären GSH-Anstieg um eine adaptive Leistung des Organismus handelt.

Evelo et al. haben 1992 eine Trainingstudie durchgeführt, mit vormals sitzenden, nicht trainierten Probanden, die sich in 40 wöchigem Training auf die Teilnahme an einem Marathonlauf vorbereiteten. Nach 20 Wochen war ein deutlicher GSH-Anstieg im Vollblut zu verzeichnen. Auch hier existieren leider keine gesonderten Plasmawerte. Nach 40 Wochen war das GSH im Vollblut wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt. Dafür waren am Zeitpunkt 40 Wochen Training eine leichte Glutathionreduktasen- und Glutathion-S-Transferasen-Erhöhung festzustellen. Eventuell machen letztere die GSH-Erhöhung überflüssig, in dem sie z.B. das Verhältnis GSH zu GSSG korrigieren und antioxidative Valenzen bereitstellen können.

Eine weitere in vivo Arbeit schildert die unmittelbare Wirkung einer nicht-seriellen intensiven oxidativen Belastung. Tao et al. 1995 untersuchten das Glutathion-System bei Kindern während hypothermischer Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass. Oxidativer Stress spielt dabei für das Myokard eine entscheidende Rolle. Untersucht werden Erythrozyten- und Plasma-Werte. Im Erythrozyten lässt sich eine signifikante Zunahme des Gesamtglutathions (GSH+GSSG) nach bereits fünf Minuten nachweisen, im Plasma erreichen die Schwankungen keine Signifikanzen.

Auch im Tierexperiment sind einige Studien durchgeführt worden, die einen Zusammenhang zwischen der oxidativen Belastung und einem reaktiven Anstieg der Kompensationsmechanismen herstellen. Hierbei wird auf oxidativen Stress unterschiedlicher Genese eingegangen.

Deneke und Fanburg 1989 exponierten arterielles Endothel der Lunge boviner Herkunft über 24 Stunden einer 80% Sauerstoffmischung. Dabei entsteht eine oxidative Belastung. Mit dem Resultat, dass das intrazelluläre GSH um 80%, und die Aufnahmerate von Glutaminsäure um 35-55% angestiegen ist.

Kihlström zeigte 1990, dass Ausdauertraining bei Ratten zu einer erhöhten GSH-Konzentration im Myokard führt, und dass damit ein deutlicher Schutz vor Hypoxie/Reperfusion-bedingten Myokardschädigungen einhergeht. Für diese Myokard-Schädigungen sind vorwiegend reaktive Sauerstoffspezies verantwortlich. Die Glutathion-Konzentration im Myokard nahm bei den trainierten Tieren um 89% zu. Da der Versuch unter Verwendung der Langendorff-Anordnung durchgeführt wurde, kommen nur regionale Mechanismen zur Erklärung in Betracht.

Brown et al. unterstützen in ihrer Arbeit von 1989 diese Aussage von der Schutzfunktion des Glutathion. Sie demonstrierten ebenfalls am Rattenherz in Langendorff-Anordnung, dass Erythrozyten mit normalem, intaktem Glutathion und Katalase maßgeblich die ventrikuläre Leistung erhöhen und den Gehalt an H_2O_2 im Myokard verringern. Verglichen wurde die Reperfusion des Myokards einerseits mit unbehandelten Erythrozyten, andererseits mit Erythrozyten, bei welchen selektiv GSH und Katalase blockiert waren.

Diese Arbeit bestätigt die protektive biologische Bedeutung von GSH. Dieses Setting lässt noch mal eine engere kausale Verknüpfung zu, als die oben aufgeführte Arbeit von Kihlström. Hier kann kein Training des Herzmuskels mit möglicher Enzyminduktion, z.B. der Atmungskettenenzyme geltend gemacht werden für die höhere Belastbarkeit gegenüber oxidativen Stress.

López-Torres et al. untersuchten 1993 die Wirkung von oxidativem Stress der durch Katalase-Hemmung mit Aminotriazol verursacht wird. Über einen Zeitraum von drei Jahren beobachteten sie einen fortschreitenden Anstieg von Glutathion, Superoxiddismutase, Ascorbat und Glutathionreduktase in Leber und Niere. Diese Zunahme der Antioxidantien korrelierte positiv mit einer höheren Überlebensrate der Tiere.

Kanter et al. untersuchten 1985 die enzymatischen Antioxidantien und ihren Einfluss auf die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen am Mausmodell. Nichtenzymatische Antioxidantien wie Glutathion wurden also leider nicht mitbestimmt. Dennoch wird die Arbeit kurz erwähnt, weil sie eine Reaktion auf oxidative Belastung mit ihren Konsequenzen schildert, und weil sie einige Enzyme des Glutathion-Systems mit einschließt. Die oxidative Belastung wurde durch Schwimmtraining bewirkt. Nach 9 und 21 Wochen zeigte sich eine Erhöhung der Glutathionperoxidase, Superoxiddismutase und Katalase im Blut, sowie eine erhöhte Glutathionperoxidase in der Leber. Die trainierten Mäuse zeigten deutlich weniger Doxorubizin-induzierte Myokardschäden als die Vergleichsgruppe.

Ein zentralnervöser oder humoral vermittelter Prozess, der nicht über die Haut, sondern z.B. über ein Rezeptororgan wie das Auge induziert wird, und auf noch unbekanntem Wege einem Erfolgsorgan signalisiert, vermehrt GSH zu sezernieren ist prinzipiell denkbar und damit nicht auszuschließen. Anhand der vorliegenden Datenlage kann ein solcher Mechanismus aber als sehr unwahrscheinlich gelten. Zum einen sind die lokalen Ereignisse nach UV-Bestrahlung in vivo nachgewiesen (Punnonen et al. 1991), zum anderen wird deren Unabhängigkeit von überregionalen Mechanismen in den meisten experimentellen in vitro Arbeiten belegt. Sollte es einen solchen überregionalen Mechanismus dennoch geben, kommt ihm vermutlich eine untergeordnete Rolle zu.

Gemäß dem derzeitigen Stand des Wissens kann also die oxidative Belastung als ursächlich für den GSH-Anstieg im Plasma angesehen werden.

Dieser Anstieg der Glutathion-Konzentration im Plasma wirft die Frage nach der Herkunft des vermehrten Glutathions auf. Zu folgenden denkbaren Ursprungsorten gibt es Hinweise in der Literatur:

Zu B1) Für die Haut sprechen erwähnte Arbeiten von Shindo et al. 1993 und 1994. Bannai und Tsukeda zeigten 1979 in vitro für humane Fibroblasten einen GSSG-Export.

Zu B2) Zum Endothel als möglichen Ursprungsort einer vermehrten GSH-Synthese äußerten sich Deneke und Fanburg 1989.

Zu B3) Intravasal ist eine vermehrte GSH-Synthese nur durch die Blutzellen denkbar. Ein vermehrter Efflux von GSH aus dem Erythrozyten in das umgebende Medium ist nicht auszuschließen, zumal der Abbauort von GSH extraerythrozytär liegt (Löffler und Petriedes 1999). Im Erythrozyten selbst konnte hier zwar kein GSH-Anstieg festgestellt werden, wobei jedoch die sehr unterschiedlichen Größenordnungen der Konzentrationen beachtet werden müssen. Im Plasma handelt es sich um eine mittlere absolute Zunahme von 9,4 $\mu\text{mol/l}$, was einer relativen Zunahme von 17,5% entspricht. Für erythrozytäre GSH-Konzentrationen, die sich im Bereich von 2100 $\mu\text{mol/l}$ bewegen, ergäbe die gleiche absolute Zunahme eine relative Veränderung von 0,004%. Bei dieser Zunahme an GSH im Erythrozyten wäre eine Signifikanz also schlecht möglich. Wenngleich für unendlich große Probandenkollektive denkbar. Der Erythrozyt kann also möglicher Ursprung für das Mehr-GSH der Probanden sein, auch wenn hier keine Zunahme von GSH im Erythrozyten feststellbar war. Zumal eine messbare Zunahme von GSH im Erythrozyten bei oxidativer Belastung beschreiben wurde (Robertson et al. 1991). Der Transport von intrazellulärem GSH über die Membran hinweg ist für diverse Säugetierzellen, nicht jedoch gesondert für den Erythrozyten beschrieben. Ein passiver Austritt wird angenommen und ein sekundär aktiver Transport durch die γ -Glutamyl-Transpeptidase wird für den Konzentrationsunterschied Intrazelluläres zu Extrazellulärem GSH mitverantwortlich gemacht (Meister and Anderson 1983).

Die Arbeit von Koepe 1926 ist eine der ganz raren Untersuchungen von UV-Applikation am Menschen und deren Auswirkung auf das Blut. Untersucht werden die Wirkungen auf die Erythrozyten in vivo und in vitro. Er konnte zeigen, dass eine einmalige Bestrahlung in corpore zu einer verminderten UV-Resistenz bei der anschließenden Bestrahlung der Blutprobe in vitro führte. Eine serielle Bestrahlungskur jedoch führte zu einer vermehrten Resistenz gegenüber der hämolytischen UV-Wirkung von Blutproben in vitro. Koepe beschreibt eine Sauerstoffabhängigkeit, die oxidative Prozesse impliziert, und eine Abhängigkeit von Intensität, Entfernung zur Bestrahlungsquelle, und Dauer der Bestrahlung. Als einzige vergleichbare Untersuchungen über serielle Bestrahlung legen auch seine Ergebnisse eine adaptive Erhöhung der antioxidativen Kapazität nahe, auch wenn der Terminus zu dieser Zeit noch nicht gebräuchlich war.

Auch Scherf et al. untersuchten 1985 die äußerliche UV-Applikation am Menschen in vivo und deren Einfluss auf das Phagozytose-Verhalten der polymorphkernigen Leukozyten. Sie stellten deutlich erhöhte Phagozytoseraten nach serieller UV-Bestrahlung fest. Bei dieser Arbeit wurden zwar ebenfalls Auswirkungen von UV-Licht auf Blut untersucht, jedoch ausschließlich in Hinblick auf das Phagozytose-Verhalten. Eine mögliche Auswirkung auf das GSH im Blut oder Plasma wurde leider nicht mituntersucht. Folglich lässt diese Arbeit keine weiteren Schlüsse für uns zu, als dass eine Auswirkung von UV-Licht auf bestimmte Eigenschaften des Blutes möglich ist.

Dethmers und Meister 1981 beschreibt einen GSH-Export aus humanen Lymphoidzellen, welche bei inhibierter GSH-Synthese eine erhöhte Sensitivität gegenüber γ -Strahlung aufweisen. Rouzer et al. 1992 arbeiteten am GSH-Metabolismus von kultivierten Makrophagen und berichten ebenfalls über einen Efflux.

Eine intravasal vermehrte Synthese und Export von GSH auch durch andere Blutzellen als Erythrozyten ist damit nachgewiesen. Diese Arbeiten lassen jedoch ebenfalls keinen direkten Schluss auf den erhöhten Plasmaspiegel an Glutathion in der vorliegenden Studie zu.

Zu B4) Die Leber synthetisiert mit ca. 80% den Hauptanteil des körpereigenen GSH, exportiert GSH und ist maßgeblich an der GSH-Regulation beteiligt. (Bartoli und Sies 1977, Griffith und Meister 1979, Meister 1983, Anderson et al. 1980, Bussenius-Saum 1993, Lu et al. 1990). Auch eine Mehrsynthese von Glutathion in der Leber durch erhöhte oxidative Belastung ist beschrieben (Bartoli und Sies 1977, Anderson et al. 1980, Nakagawa et al. 1981, Lopez-Torres et al. 1993). Damit ist eine Beteiligung der Leber an diesem GSH-Anstieg im Plasma sehr naheliegend.

Für die GSH-Synthese in der Leber ist eine direkte Feedback-Hemmung beschrieben. So kann man annehmen, dass der GSH-Verbrauch in der Haut im Sinne einer negativen Rückkopplung die GSH-Synthese in der Leber stimuliert.

Dennoch können weitere potentielle Wege der Reizvermittlung vom Ort der direkten UV-Wirkung zum Syntheseort Leber nicht ausgeschlossen werden. Jedoch kommt eine direkte Wirkung der UV-Strahlen auf die Leber aufgrund der Eindringtiefe nicht in Betracht. Eine direkte Wirkung der reaktiven O₂ Spezies auf die Leber ist aufgrund deren Halbwertszeiten (HWZ) unwahrscheinlich.

Zu B5) Die Niere verstoffwechselt mit ca.67% den Hauptanteil des GSH (Griffith und Meister 1979) bzw. lassen sich nach Häberle et al. 1979 ca. 50% des netto GSH-Turnover auf die Nieren zurückführen (im Tierexperiment mit Ratten). Eine Modifikation der GSH-Regulation über die Niere für Aminosäuren ist bekannt, für Oxidationsprodukte bisher nicht beschrieben, jedoch denkbar (Anderson et al. 1980).

Zu den möglichen Ursprungsorten, aufgeführt in B1 bis B5, des erhöhten Plasma-Glutathions sei abschließend bemerkt, dass alle Möglichkeiten mehr oder weniger involviert sein könnten. Anhand der Literatur erscheint jedoch vor allen Dingen die Leber und der Erythrozyt als Quelle des Mehr-Glutathions relevant.

5.2.3 Bedeutung für den Organismus

Die Diskussion der Konsequenzen, die für den Organismus aus dem erhöhten GSH im Plasma resultieren, wird in folgendem Abschnitt behandelt.

Allgemein anerkannt ist die stabilisierende Wirkung des GSH auf das Redox-Potential im Gewebe, seine schützende Funktion für zahlreiche Enzyme und funktionelle Proteine mit SH-Gruppen, die Bereitstellung von Cystein, seine

Beteiligung an der Biotransformation von körpereigenen und körperfremden Stoffen, und die Beteiligung an der Prostaglandinsynthese (Meister und Anderson 1983, Halliwell 1992, Deneke et al. 1987, Lu et al. 1990, Reed et al. 1986). Auch bietet es dem Organismus Schutz vor einer möglichen Karzinogenese, indem GSH mutagene und kanzerogene Substanzen reduziert (Benson et al. 1979, Sparnis et al. 1982, Ravid et al. 1999, Nakagawa et al. 1981). Novi zeigte 1991 auf, dass GSH-Applikation auch vorhandene Tumormasse reduzieren und die Überlebensrate erhöhen kann. Kerb et al. 1997 konnte zeigen, dass das GSH-System bei dem Schutz vor dem UVB-Erythem eine wichtige Rolle spielt.

Bei der Besprechung des antioxidativen Systems wurde ausgeführt, dass die Veränderung eines einzelnen Parameters keine definitive Aussage über die Konsequenz für das System zulässt. Dennoch steht bei dem Glutathion ganz klar eine protektive Funktion im Vordergrund, wie sie in der erwähnten Literatur beschrieben ist.

Da hier keine prospektiven Kausalketten möglich sind, sei auch hier der Schwerpunkt auf vorhandene empirische Daten gelegt, die eine ansatzweise Beurteilung bzw. Einschätzung der Konsequenzen für den Organismus zulassen. Hierbei sei nochmals auf die Arbeiten verwiesen, in denen ein erhöhter GSH Spiegel eindeutig mit biopositiven Effekten verbunden ist. Dazu zählen eine erhöhte Überlebensrate, verminderte kardiotoxische Wirkungen von Xenobiotika und Hypoxie/Reperfusion sowie antitumoröse Wirkung.

Wenn wir dem GSH eine protektive Rolle im Gewebe zuschreiben, dann kommt mit dem erhöhten Plasmaspiegel diese positive Wirkung dem ganzen Organismus zugute. Entscheidend hierfür ist die Überlegung, dass der GSH-Anstieg im Plasma eine Reaktion auf die lokale Einwirkung von UV-Licht auf die Haut darstellt, aber eine Konsequenz für den gesamten Organismus hat aufgrund des regen Austausches und der Omnipräsenz von Plasma bzw. extrazellulärer Flüssigkeit. Damit steht dem jeweiligen Ort des Bedarfs eine erhöhte antioxidative Kapazität bei oxidativem Stress zur Verfügung. Ebenso ist naheliegend, dass GSH von den Zellen vermehrt aus dem Plasma aufgenommen wird, die mit dem nötigen Enzym Gamma-Glutamyl-Transferase ausgestattet sind (Deneke et al. 1987). Diese Hypothese impliziert, dass der biopositive Effekt des Glutathions nicht nur im Intravasalraum und Extravasalraum zum Tragen kommt, sondern in einigen Geweben auch im Intrazellularraum seine protektive Wirkung entfalten kann.

5.3 Antioxidantien im Erythrozyten

Der Erythrozyt ist als rotes Blutkörperchen von einer Lipiddoppelmembran begrenzt, und bildet damit ein eigenständiges vom Plasma getrenntes Kompartiment des Blutes. Er macht mit 45% die Hauptkomponente des korpuskulären Anteils vom Blut aus. Charakteristisch ist, dass der Erythrozyt keinen Zellkern, kein Endoplasmatisches Retikulum, kein Golgi-Apparat und keine Mitochondrien hat. Damit bildet er ein hochspezifisches und ausdifferenziertes Funktionsgewebe mit begrenzter Lebensdauer von ca. 120 Tagen. Die Erythropoese findet im Knochenmark statt, dort werden ca. 2,4 Millionen Erythrozyten pro Sekunde neu gebildet, um den Erythrozytenpool aufrecht zu erhalten.

Die Hauptfunktion des Erythrozyten ist der Gasaustausch, der dem Organismus Sauerstoff bereitstellt und das anfallende CO_2 entsorgt. Auf diese Weise ist der Erythrozyt besonders hohen Sauerstoffpartialdrücken, und damit einer besonders hohen oxidativen Belastung ausgesetzt.

Dazu sind die Erythrozyten das Gewebe mit der höchsten Eisendichte. Diese Fe-Kationen erhöhen ebenfalls die Gefahr der oxidativen Prozesse ganz erheblich.

Die Membran enthält einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, welche im Rahmen der Lipidperoxidation ebenfalls oxidativen Stress auslösen bzw. erhöhen können.

Diese drei Charakteristika machen es erforderlich, dass der Erythrozyt ein außerordentlich ausgebildetes Antioxidatives System besitzt.

Toth et al 1984 beschreiben, dass der Erythrozyt mit seinem ausgebildeten antioxidativen System als „mobile Entsorgungsstation“ von H_2O_2 andere Gewebe vor den schädigenden Wirkungen der Reaktiven O_2 Spezies Wirkung schützt. Intakte Erythrozyten verringern an isolierten Rattenlungen und an Endothelzellen der Arteria Pulmonalis H_2O_2 vermittelte ödematöse Schädigung.

Brown et al. 1989 untersuchen, wie bereits weiter oben erwähnt, mit ähnlicher Methodik wie Toth et al. die Bedeutung intakter antioxidativer Komponenten des Erythrozyten für das Herz. Sie demonstrieren am Rattenherz in Langendorff-Anordnung, dass Erythrozyten mit normalem, intaktem Glutathion und Katalase

maßgeblich die ventrikuläre Leistung erhöhen und den Gehalt an H_2O_2 im Myokard verringern. Verglichen wurde mit Aminotriazol (inaktiviert die Katalase) vorbehandeltes Myokard, welches perfundiert wurde einerseits mit unbehandelten Erythrozyten, andererseits mit Erythrozyten, bei welchen selektiv GSH und Katalase blockiert waren. Eine maßgebliche Schutzfunktion durch das intakte antioxidative System des Erythrozyten konnte demonstriert werden.

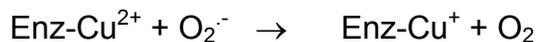
In der vorliegenden Studie nahm die Superoxiddismutase im Erythrozyten der Gruppe II signifikant um $989,3 \pm 162,2$ U/l auf $867 \pm 168,6$ U/l ab. In der Gruppe I zeigte sich keine Veränderung der erythrozytären Superoxiddismutase. Die erythrozytären Werte für Glutathion, Glutathiondisulfid, Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase, Glutathion-S-Transferase und Vitamin E blieben in beiden Gruppen unverändert nach der UV Exposition.

Die im Erythrozyten bestimmten Messgrößen sind in Tabelle 6 wiedergegeben, die Einzelwerte sind im tabellarischen Anhang in den Tabellen A4-A5 zu finden. Weitere hämatologische Grundgrößen sind ebenfalls im Anhang, in den Tabellen A7 und A8 zu finden.

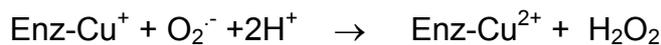
5.3.1 Superoxiddismutase

1939 isolierten Mann und Keilin aus bovinen Erythrozyten ein kupferhaltiges Protein und nannten es Hemocuprein. 1969 ist für dieses Protein erstmals eine spezifische enzymatische Funktion gefunden und von McCord und Fridovich beschrieben worden. Ihre Funktion ist die Superoxiddismutase, die Transformation von $2 \text{O}_2^{\cdot -} + 2 \text{H}^+$ zu H_2O_2 und O_2 zu katalysieren. Dabei spielt das zentrale Metallkation eine wichtige Rolle. Die Umsetzung geschieht in zwei Unterschritten:

Ein erstes $\text{O}_2^{\cdot -}$ erreicht das katalytische Zentrum, unter Mitwirkung elektrostatischer Kräfte nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, und wird dort unter Reduktion des Kupfers von:



transformiert. Das nächste $\text{O}_2^{\cdot -}$ wird unter Verbrauch zweier Protonen und unter Oxidation des Kupfers zu H_2O_2 und O_2 umgesetzt:



Daraus resultiert die Gleichung der Superoxiddismutase:



Inzwischen sind drei unterschiedliche Superoxiddismutasen im Menschen bekannt. Ihre Morphe mit Primär- und Sekundärstruktur ist entschlüsselt, ebenso die verschiedenen Konformationen, die das Enzym einnehmen kann, erforscht mit Röntgen-Strukturanalyse und NMR-Spektroskopie (Banci et al. 1998). Dabei sind die frühen Annahmen des aktiven Zentrums bestätigt und präzisiert worden (Fielden et al. 1974).

Für die vorliegende Arbeit ist die strukturelle Unterscheidung wenig relevant, da erstens die Aktivität gemessen wurde, und zweitens im Erythrozyten nur eine Form, die CuZnSOD vorliegt. Dennoch sollen hier der Vollständigkeit halber alle drei Unterformen kurz beschrieben werden.

Die drei Formen der Superoxiddismutase im Menschen sind: Die mitochondriale MnSOD, die cytosolische CuZnSOD, und die extrazelluläre SOD-EC. Gemeinsam ist ihnen das zentrale Metallion, welches die Redox-Reaktion katalysiert, und dabei zwischen Cu^{2+} und Cu^+ , bzw. zwischen Mn^{2+} und Mn^{3+} hin und her wechselt.

Die MnSOD ist ein homotetrameres Protein mit einem zentralen Mn Atom pro Untereinheit. Der genetische Code ist auf Chromosom 6 gespeichert, ihr Expressionsort sind die Mitochondrien. Dort ist der Ort der höchsten O_2^- Entstehung, da O_2^- vorwiegend als unerwünschtes Nebenprodukt in der oxidativen Phosphorylierung der Atmungskette entsteht. Man geht davon aus, dass dort ca. 2-5% des Sauerstoffumsatzes im Sinne einer Leckage als O_2^- bzw. als reaktive Sauerstoffspezies verloren gehen und nicht zu CO_2 und H_2O umgesetzt werden können. Diese reaktiven Sauerstoffspezies stellen dann eine Gefährdung für die Integrität der subzellulären Strukturen wie etwa Enzyme, Strukturproteine und auch die DNA dar. Die mitochondriale DNA ist dafür anfälliger, da sie nicht über einen Schutz durch Histone verfügt.

Die Superoxidanionen sind aufgrund Ihrer Ladung nicht gut membrangängig. Anders hingegen ihre Metaboliten H_2O_2 und OH^- , welche das Kompartiment problemlos wechseln können. Auch von der Reaktivität sind die beiden Folgeprodukte weitaus reaktionsfreudiger, und damit potentiell schädlicher (Majima et al. 1997).

Diese anfallenden Reaktionsprodukte werden dann von der Glutathionperoxidase und der Katalase weiter transformiert und unschädlich gemacht. Geschieht diese Folgereaktion nicht ausreichend, dann kann die Superoxiddismutation zu einer Belastung für die Zelle werden (Scott et al. 1986, Finazzi-Agro et al. 1986, Omar et al. 1990). In Knock-out Mäusen zeigten Li et al. 1995, dass die MnSOD lebenswichtige Bedeutung hat. Li et al. beschreiben 1995 ebenfalls, dass die MnSOD induziert wird bei Gabe von Tumornekrosefaktor, die CuZnSOD davon jedoch nicht beeinflusst wird.

Die CuZnSOD liegt zu 70 % im Zytosol, zu 12% im Kern und hochkonzentriert in Peroxisomen der Eukaryonten vor. Sie ist ein Heterodimer, wobei eine Kette ein zentrales Cu-, die andere ein Zn-Atom besitzt. Die katalytische Funktion ist dabei an das Cu-Kation gebunden, das Zn-Kation lässt sich ohne Funktionsverlust durch andere Metallionen ersetzen, nicht so das Cu-Kation (Friedovich 1989). Ihr Genom ist auf Chromosom 21 lokalisiert. Die genaue Primär- und Sekundärstruktur ist bekannt, und das Spektrum an räumlichen Konformationen ebenfalls, beschrieben bei Banci et al. 1998.

Die extrazelluläre SOD-EC ist ein Tetramer von deutlich anderer Gestalt, mit ebenfalls zentralen Metallionen, einem Cu und einem Zn-Atom. Das Molekulargewicht beträgt hier ca. 135000 D, und es sind Kohlenwasserstoffketten nachgewiesen. Die SOD-EC lagert sich vorwiegend an Heparin und an die Endothelwände an. Ihre genaue Funktion ist noch unklar, jedoch scheint sie am Endothel einen eigenen Schutzfaktor zu bieten, der das Redoxgleichgewicht dort aufrechterhält (Halliwell 1990, Alexander 1995). Die Konzentration im freien Plasma ist verhältnismäßig gering.

Entsprechend ihrer Lokalisation auf Chromosom 21 findet sich bei Patienten mit dem Down-Syndrom eine Erhöhung um ca. 50% der CuZnSOD. Auch wenn die augenfälligen phänotypischen Merkmale auf einem anderen Bereich des Chromosoms lokalisiert sind, lässt sich für die erhöhte Superoxiddismutase eine erhöhte Verstoffwechslung von Neurotransmittern nachweisen, sowie eine veränderte neuromuskuläre Kopplung (Warner 1994, Ackerman et al. 1988).

Auch in der FALS (Familiäre Amyotrophe Lateral Sklerose) scheint die CuZnSOD eine wichtige Rolle zu spielen (Deng 1993 in Warner 1994). Es konnte gezeigt werden, dass in ALS betroffenen Familien eine Punktmutation auf dem Chromosom 21 vorliegt. 12 verschiedene Mutationen sind bereits gefunden, die allesamt in die Tertiär- oder Quartärstruktur des Enzyms eingreifen, und die Aktivität deutlich einschränken. Man vermutet eine besondere Anfälligkeit der Motoneuronen für die vermehrt anfallenden Superoxidanionen (Beckman 1993 in Warner 1994). Reaume et al. betätigten 1996 mit CuZnSOD Knock-out Mäusen die wichtige Rolle der Superoxiddismutase für Motoneurone unter oxidativer Belastung. Die Entwicklung und Funktion ist nicht primär beeinträchtigt. Kommt es jedoch zu Belastungsspitzen, zeigen die Superoxiddismutase-defizienten Motoneurone deutlich mehr Funktionsverluste.

Auf die Bedeutung des Superoxidanions an dem Endothel bei der Entstehung von Artherosklerose ist zahlreich hingewiesen worden (Alexander et al. 1995, Erdinler et al. 1997, Takeshita et al. 2000).

Die Rolle von Hypercholesterinämie und CuZnSOD für das Endothel untersuchten Ohara et al. 1993. Hier konnte gezeigt werden, dass Hypercholesterinämie zu einem

Anstieg der Xanthin-Oxidase vermittelten $O_2^{\cdot-}$ Produktion am Endothel führte. Diese $O_2^{\cdot-}$ wiederum inaktivieren den Endothelium-Derived-Vascular-Relaxing-Factor NO. Und begünstigen auf diese Weise Atherosklerose.

Auch Erdinçler et al. 1997 untersuchten den Einfluss von nahrungsbedingter Hypercholesterinämie, oxidativer Belastung und Atherosklerose im Tierexperiment. Sie zeigen, dass die 30-tägige Einwirkung der Hypercholesterinämie einen Anstieg der erythrozytären Superoxiddismutase mit sich bringt, interpretiert als Reaktion auf die oxidative Belastung durch Hypercholesterinämie. Ebenfalls angestiegen ist dort die GSH Konzentration im Erythrozyten.

Erhöhte oxidative Belastung durch akute Nierenerkrankung beschreibt Bulucu 2000. Die Superoxiddismutase im Erythrozyten von Patienten mit nephrotischem Syndrom ist erniedrigt, ebenso die Glutathionperoxidase.

Eine erhöhte oxidative Belastung durch chronische Nierenerkrankung ist ebenfalls bekannt. Bei Martin-Mateo et al. 1999 zeigen sich ein eingeschränktes GSH-System, eine erhöhte erythrozytäre Superoxiddismutasen-Aktivität und erhöhtes Malondialdehyd (MDA).

Bei Dialyse-Patienten konnten Weinstein et al. 2000 keine veränderte Superoxiddismutase im Erythrozyten feststellen. Lim et al 1999 bestätigen die unauffällige erythrozytäre Superoxiddismutase bei Dialyse-Patienten und fanden erhöhte Superoxiddismutase im Plasma, und einen weiteren Anstieg derselben nach i.v. Eisentherapie. Schettler et al. 1998 fanden für Granulozyten von Dialyse-Patienten eine erhöhte Superoxiddismutase im Vergleich zu Kontrollwerten, und eine Induktion der Superoxiddismutase nach Hämodialyse.

Gerli et al. 1980 beschrieben eine starke Erhöhung der Superoxiddismutase, sowie der Katalase und Glutathionperoxidase in bei der β -Thalassämie.

Atalay et al. untersuchten 1997 die Antioxidantien im Erythrozyten bei jungen Patienten mit IDDM. Dabei zeigen sich erhöhte Parameter für oxidative Belastung, sowie eine in Ruhe erniedrigte Aktivität der Superoxiddismutase, die von moderater körperlicher Arbeit nicht verändert wird.

Kotake et al. 1998 berichten über eine Aktivitätsabnahme der Superoxiddismutase bei Diabetikern, welche durch Glykosilierung des aktiven Zentrums zu erklären ist. Damit liefert er ein grundverschiedenes Erklärungsmodell, welches keinen oxidativen Stress braucht, um die Aktivitätsabnahme zu erklären.

Mahadik und Mukherjee 1995 beschreiben in ihrem Review über die Rolle vom oxidativen Stress und dem Antioxidativen System bei Schizophrenen, dass vielfach eine erhöhte erythrozytäre Superoxiddismutase gefunden wurde. Yamada et al. 1997 zeigten, dass schizophrene Patienten mit Spätdyskinesien eine erniedrigte erythrozytäre Superoxiddismutase haben. Er erwägt, ob Patienten mit niedrigerer Superoxiddismutase erhöhtes Risiko für Spätdyskinesien haben. Yao et al. 1998 untersuchten, ob sich die erythrozytäre Superoxiddismutase beim Absetzen von Haloperidol-Langzeitapplikation verändert. Es wurde eine deutliche Zunahme der Erythrozyten-Superoxiddismutase in den ersten 40 Tagen beobachtet.

Marotta et al. 1997 untersuchen den Einfluss von moderatem Alkoholkonsum und Alkoholentzug auf das Antioxidative System in Plasma und Erythrozyten. Die Superoxiddismutase im Plasma zeigt in der Gruppe der Trinker eine Erhöhung, und nach einwöchigem Entzug einen Abfall. Die erythrozytäre Superoxiddismutase blieb unverändert durch das Absetzen.

Yasa et al. 1999 zeigen im humanen Erythrozyten von Zirrhose-Patienten eine verminderte Superoxiddismutasen-Aktivität. Die klassischen Indikatoren für oxidativen Stress und Lipidperoxidation, Thiobarbiturat reaktive Substanzen (TBARS) waren im Erythrozyten jedoch nicht erhöht. Im Plasma zeigten sich jene Indikatoren, was für eine allgemeine oxidative Belastung spricht.

In Experimenten mit MnSOD Knock-out Mäusen hat sich eine erhöhte neonatale Letalität und dilatative Kardiomyopathie gezeigt (Li et al. 1995).

Für die CuZnSOD wurden ebenfalls Knock-out Mäuse entwickelt. Hierbei zeigte sich jedoch eine weitgehend unauffällige Entwicklung der Mäuse, keine Veränderungen im Blutbild, und auch keine verminderte Resistenz gegen Hyperoxie, jedoch unerwartet eine deutlich verminderte Fruchtbarkeit bei weiblichen Homozygoten in der Arbeitsgruppe von Ho et al. 1997.

Reaume et al. beschreiben 1996 ebenfalls an CuZnSOD Knock-out Mäusen einen deutlich erhöhten Verlust an Motoneuronen nach Axotomie, was auf eine wichtige Bedeutung der Superoxiddismutase in Belastungssituationen für Nervenzellen hinweist.

Die genaue Regulierung des Enzyms ist noch weitgehend ungeklärt. Prinzipiell resultiert die Regulation der Superoxiddismutase aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Faktoren, einschließlich Organ- bzw. Gewebespezifität, Hormonlage, und Verfügbarkeit von Cofaktoren. Sie kann an jeder Stelle in der Proteinbiosynthese eingreifen, sowie Feed-back-Hemmung, und Modifikation umfassen, sowie den Umsatz von der inaktiven Vorstufe zum aktiven Enzym.

Hier sei auf die Sondersituation im Erythrozyten verwiesen, wo eine direkte Adaptation durch die Ansatzpunkte in der Proteinbiosynthese wegfallen. Eine Aktivitätssteigerung durch vermehrte Neusynthese ist folglich nur durch Regulation der Superoxiddismutasen-Induktion, Translation und Transkription im erythropoetischen System denkbar. Durch die Lebensdauer von durchschnittlich 120 Tagen muss mit einer deutlichen Verzögerung gerechnet werden bis die Veränderung im peripheren Blut greifbar wird. Dennoch gibt es zahlreiche Arbeiten, die belegen, dass Änderungen der erythrozytären Superoxiddismutase auch in einem kürzeren Zeitraum festzustellen sind. Tierexperimentelle Arbeiten über den Einfluss des Cu-Gehaltes der Nahrung auf die Aktivität der Superoxiddismutase im Erythrozyten belegen, dass 3 Wochen Einflussnahme ausreichen, um signifikante Änderungen zu erzielen (DiSilvestro und Marten 1990). Die oben aufgeführte Untersuchung von Yao et al. 1998 zeigt eine Veränderung im humanen Erythrozyten nach Medikationsänderung, ebenso Erdinler 1997.

Ohno et al beschreiben, dass ein 10 wöchiges körperliches Training im Erythrozyten zu einer erhöhten GR Aktivität führte, was eine adaptative Reaktivität des erythrozytären antioxidativen Systems beweist, auch wenn die Superoxiddismutase hier unauffällig ist. Eine Reaktivität des erythrozytären antioxidativen Systems muss also als möglich angenommen werden.

1969 werden ebenfalls die neuen Möglichkeiten, und deren Grenzen beschrieben, die sich aus dem entdeckten Enzym ergaben (Mc Cord und Fridovich 1969). Dabei fiel die Bedeutung von EDTA bei von Disulfiden ausgelösten Lipidperoxidations-

Kettenreaktionen auf. Auch beim EDTA findet sich geringfügig Platz am Metallion, wobei dann das SO_3 an der freigewordenen Ligandenstelle liegen bleibt, und das O_2^- die Kettenreaktion auslöst. Welches wiederum von der Superoxiddismutase inhibiert wird. Ohne EDTA lässt sich die Lipoperoxidation nicht durch die Superoxiddismutase inhibieren, da das auslösende reaktive Sauerstoffspezies hierbei das HSO_3^- ist. Letzteres kann von der Superoxiddismutase gemäß der Substratspezifität nicht umgesetzt werden.

Ebenfalls früh schon wurden eine Inaktivierung durch das Reaktionsprodukt H_2O_2 beschrieben. Diese konnte damit erklärt werden, dass das H_2O_2 sich ebenfalls an das aktive Zentrum des Enzyms anlagerte, und ebenfalls zu O_2^- und 2H^+ oxidiert wird. Das nächste H_2O_2 das sich jetzt am Cu^+ anlagert wird nicht oxidiert, sondern zum Hydroxylradikal OH^\cdot und OH^- reduziert. Dieses reagiert im Anschluss mit der Imidazolgruppe eines Histidins, und deaktiviert so das katalytische Zentrum dauerhaft (Bray et al. 1974). In vivo kann davon ausgegangen werden, dass das Substrat O_2^- im Rahmen einer kompetitiven Hemmung das katalytische Zentrum vor dem Wasserstoff-Peroxid schützt (Hodgson und Fridovich 1975).

Ebenfalls 1975 zeigten Hodgson und Fridovich, dass sich die MnSOD nicht durch H_2O_2 inhibieren lässt.

Yim et al. konnten 1990 diese Ergebnisse von der Hemmung der zytosolischen Superoxiddismutase durch H_2O_2 bestätigen.

Kosenko et al. 1997 beschreiben eine Aktivierung der Enzymaktivität im Erythrozyten verschiedener Herkunft durch niedermolekulare Konzentrationen des Produktes H_2O_2 im Bereich von $0,5 \mu\text{M}$ – $6 \mu\text{M}$ H_2O_2 . Eine zunehmende Hemmung der Superoxiddismutase bei H_2O_2 Konzentrationen von $0,76 \text{ mM}$ bis 6 mM bestätigte die oben angeführten Studien. Ebenso beschreiben Kosenko et al. eine Aktivitätszunahme bei negativ ionisierter Luft, welche er mit einer Spontanumsetzung der O_2^- Ionen zu H_2O_2 in eben diesem niedermolekularem Bereich erklärt. In dieser Arbeit wird, wie meistens, wenn die Aktivität bestimmt wird, nicht näher zwischen den Subtypen der Superoxiddismutase unterschieden.

Kale et al. 1999 beschreiben ebenfalls eine Aktivitätszunahme der Superoxiddismutase im Erythrozyten nach der Einwirkung von oxidativem Stress,

ausgelöst durch Pyrethroid-Pestizide, nach nur drei Tagen. Für diese Zunahme lässt sich somit eine Enzyminduktion ausschließen. Der Mediator der vorhandenen Aktivierung der Superoxiddismutase ist zwar in dieser Arbeit nicht nachgewiesen, eine Beteiligung des H_2O_2 jedoch naheliegend.

Jozwik et al. 1997 untersuchten das Verhalten der antioxidativen Enzyme bei Blutkonserven. Die Superoxiddismutasen-Aktivität im Erythrozyten nimmt erst nach dem 13. Tag ab. Jozwik folgert, dass eine Lagerung unter 12 Tagen eine bessere Qualität gewährleistet, als Lagerung darüber hinaus. Racek et al. 1997 untersuchten ebenfalls die Superoxiddismutasen-Aktivität im gelagerten Blut, und beschreibt keine Veränderung. Es wurde dort jedoch nur einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen gewählt, so dass sich beide Untersuchungen nicht widersprechen.

5.3.2 Ursache der Aktivitätsabnahme der Superoxiddismutase

In der hier vorliegenden Studie ist die Abnahme der Superoxiddismutase im Erythrozyten die einzige signifikante Veränderung in den untersuchten Antioxidantien des Erythrozyten. Sie ist abhängig von der Gruppeneinteilung in UVA und UVB. Das lässt die Folgerung zu, dass diese Wirkung an den UVB-Anteil gebunden, bzw. von ihm verursacht ist.

Dieser an das spezifische hier verwendete Spektrum gebundene UV-Effekt erfordert folgende Überlegungen:

1. Auf welche Weise kommt es zu diesem Abfall der Superoxiddismutase?
2. Was für eine Konsequenz resultiert für den Organismus daraus?

Zur Frage 1.: Das Ergebnis bestätigt drei gängige Thesen.

Erste These: UV-Licht kann oxidative Belastung verursachen.

Zweite These: UVA und UVB haben eine unterschiedliche Wirkung auf den Organismus.

Dritte These: Die Aktivität der Superoxiddismutase kann bei oxidativer Belastung abnehmen.

Die erste These ist in der Literatur unangefochten, vielfach belegt und gilt als gesichert.

Die zweite These findet sich ebenfalls häufig beschrieben, bei Peak et al. 1985, Carbonare und Pathak 1992, Frödin et al. 1988, Chatterjee et al. 1990, u.v.a.

Der physikalische Anteil an der unterschiedlichen Wirkung von UVA und UVB wurde bereits in der Einleitung geschildert. Dabei zeigte sich, dass UVB kurzwelliger und energiereicher ist als UVA. Die Interaktion mit molekularen Strukturen läuft für UVA sauerstoffvermittelt via reaktiver O_2 Spezies ab, während das energiereichere UVB vorwiegend direkt zu chemischen Veränderungen der kovalenten Bindungen führen kann. Durch beide Mechanismen, die als Typ I und Typ II Reaktionen bezeichnet werden, entstehen Cross-Links und Funktionsverlust von Proteinen, wie auch für die Superoxiddismutase bewiesen (Carbonare und Pathak 1992, Chatterjee 1989). Die beiden Reaktionstypen sind für UVA und UVB nicht klar voneinander abzugrenzen. Es gibt Überschneidungen und Summationseffekte (van der Leun 1987).

Da es sich bei der Arbeit von Carbonare und Pathak 1992 zur Superoxiddismutasen-Aktivität bei UV-Exposition um eine in vitro Untersuchung handelt, hier jedoch eine in vivo Studie am Menschen vorliegt, müssen folgende weitere Überlegungen angestellt werden:

- 1) Kann die unterschiedliche Eindringtiefe für die UVB spezifische Wirkung verantwortlich sein?
- 2) Kann die für UVB bekannte hyperämisierende Wirkung zu erhöhter spektrenunabhängiger Exposition geführt haben, welche dann die Abnahme der Superoxiddismutase in der Gruppe II bewirkt hat?
- 3) Ist eine Interaktion mit anderen Zielstrukturen im Organismus möglich, welche UVB spezifisch verändert werden und indirekt auf die Superoxiddismutase im Erythrozyten Einfluss nehmen? Wenn ja, um was für Mediatoren könnte es sich hierbei handeln, und wie könnten sie eine Abnahme der Superoxiddismutase bewirken?

Zur Frage 1: Zur unterschiedlichen Eindringtiefe der verwendeten Spektren siehe die Arbeiten von Johnson 1984, Piazena und Meffert 1994 und El-Ghorr und Norval 1999. Strahlen mit einer Wellenlänge unter 300 nm durchdringen nur zu ca. 3% die Basalmembran, Licht unter 360 nm zu 20 %. Ein vermehrtes Eindringen der Strahlung zu den Erythrozyten in der Gruppe II kann daher nicht angenommen

werden. Der Eindringtiefe nach wären die durchbluteten Schichten der Probanden in der Gruppe I weit mehr Strahlung exponiert. Das Ergebnis der Abnahme der Superoxiddismutase lässt sich damit also nicht erklären. (Darüber hinaus unterscheiden sich die eindringenden Photonenmengen schon durch den Hauttyp und die Adaptation um einen Faktor bis 50.)

Zur Frage 2: Schon früh wurde für das UVB-Spektrum eine stark erythemisierende Wirkung beschrieben bei Schall und Alius 1926 und Langen 1938. Später wurde der Begriff Sonnenbrandspektrum oder erythemwirksames Spektrum geprägt, Johnson 1984, Piazena und Meffert 1994. El-Ghorr und Norval 1999 bestätigen diese Erkenntnisse. Brickers 1994 fasst zusammen, dass UVA nur ca. ein Tausendstel der hyperämisierenden Wirkung auf die Haut von UVB hat.

Diese beschriebene hyperämisierende Wirkung steht im Gegensatz zu den oben aufgeführten Eindringtiefen. Die molekularen Wirkmechanismen, die verursachend sind, sind nur teilweise erforscht.

1990 bemerkten Kelfkens et al. aufgrund des Zeitverlaufs, dass es sich bei der Erythem-Entstehung nicht um eine direkte Wirkung der UV-Strahlen auf die Blutgefäße handeln kann. Er postulierte Mediatoren.

Longuet-Perret et al. 1998 konnten TNF- α und IL-1 α als UVB spezifischen Mediator identifizieren, der von UVA unbeeinflusst bleibt. Für die UVB-Strahlung ist Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) nachgewiesen worden, welcher nach Longuet-Perret et al. über TNF- α stimuliert und durch UVA inhibiert wird. Ein Mischspektrum führt zu erhöhtem TNF, aber dieser TNF nicht zu seiner Wirkung auf den VEGF. Daher wird in dieser Arbeit auch darauf hingewiesen, dass es weitere noch nicht identifizierte Mediatoren geben muss, um die Hemmwirkung von UVA auf VEGF zu erklären.

Hruza und Pentland 1993 schildern, dass Lipidperoxidation zu einer Aktivierung der Phospholipasen C und A₂ führt. Dies bedingt eine erhöhte Freisetzung von Arachidonsäure, und damit die Genese von Prostaglandinen D₂, E₂, F₂ α . Für das UVB-Erythem ist eine bessere Wirksamkeit von NSAID's wie Indometacin bekannt als für UVA-Erytheme, obwohl bei UVA und UVB in etwa gleiche Mengen an Prostaglandinen entstehen (Imokawa und Tejima 1989, Hruza und Pentland 1993, Edwards et al. 1982). Erytheme, die nach 24 h noch persistieren, sprechen nicht mehr auf NSAID an.

Interessant hierzu ist auch die Arbeit von Frödin et al. 1988. Sie vergleicht die Hautdurchblutung, den Wassergehalt und die Rötung an menschlicher Haut nach einmaliger Bestrahlung mit UV-Licht unterschiedlicher Spektren und Intensitäten. Dabei wird deutlich, dass die Pigmentierung bei UVA sofort einsetzt, und bei UVB erst am 2-3 Tag, was eine andere Vermittlung nahe legt. In dieser Arbeit wird der Unterschied in der Hautdurchblutung mehr an den Intensitäten als am verwendeten Spektrum festgemacht. Sie widerspricht damit den anderen Aussagen von einer 50-1000 fachen Potenz, und auch den gefundenen Mediatoren. Auf potenzielle Gründe hierfür kann hier nicht eingegangen werden. Es wird aber deutlich, dass die gesteigerte Hautdurchblutung für 10-11 Tage bestehen bleibt.

Buckman et al. 1998 haben nachgewiesen, dass eine einmalige UVB-Dosis von 4 MED in vitro und in vivo eine massive Induktion der COX-2 bewirkt. Das Protein hat sein Maximum nach ca. 24 h erreicht, während die mRNA bereits nach 12 h auf ein 12-faches angestiegen ist. Nach dem Spektrum getrennte Untersuchungen zur COX-2 sind bisher jedoch nicht bekannt, so dass nur die bessere Hemmbarkeit des UVB-Erythems ein Hinweis für spektrale Spezifik darstellt.

Unabhängig von dem Wirkmechanismus, der sie vermittelt, ändert sich durch die veränderte Hautdurchblutung die Exposition der Erythrozyten zu den einwirkenden Strahlen beider Spektren.

Durch die vermehrte oberflächliche Durchblutung der Haut resultiert für mehr Erythrozyten eine längere Expositionsdauer. Es lässt sich also annehmen, dass ein möglicher UV-Effekt bei UVB-Beteiligung eher die Nachweis-Schwelle erreicht, und statistisch greifbar wird.

Der ermittelte Effekt des Rückgangs der Aktivität der Superoxiddismutase in der Gruppe II muss also nicht auf qualitativ unterschiedliche UV-Wirkungen zurückzuführen sein. Denkbar wäre auch, dass die UVB-bedingte bessere Durchblutung vermehrt das Blut zur Körperoberfläche führt, und es so einer vermehrten UVA-Exposition zuführt. Dann käme die UVA-Wirkung quantitativ mehr zum Tragen, da sie aufgrund der gesteigerten Hautdurchblutung auf mehr Blut einwirken kann als in der Gruppe I, in der zwar mehr UVA auf die Haut einwirkt, dabei aber weniger Erythrozyten erreicht, aufgrund geringerer Hautdurchblutung.

Die Ergebnisse unserer Studie haben eine unterschiedliche Wirkung der beiden applizierten UV-Spektren bewiesen. Worauf diese unterschiedliche Wirkung jedoch

genau beruht, lässt sich anhand unserer Studie nicht sagen. Peak et al 1985 beschreiben eine unterschiedliche Photoreaktion für UVA- und UVB-Licht. Ob in unserer Studie tatsächlich ein anderer molekularer Wirkmechanismus von oxidativem Stress zu der Aktivitätsabnahme der Superoxiddismutase geführt hat, lässt sich damit nicht beweisen. Zumal auch die oben skizzierte Möglichkeit in Betracht kommt, dass es sich um ein und denselben molekularen Wirkmechanismus von UV-induziertem oxidativen Stress in beiden Gruppen handeln könnte, der durch die UVB-spezifische Steigerung der Hautdurchblutung in der Gruppe II einen höheren Wirkgrad erreicht hat, und dadurch signifikant wurde.

Zur Frage 3: In der hier vorgestellten Studie beschäftigte sich eine andere Arbeitsgruppe mit der Wirksamkeit der UV-Applikation auf 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ und 25(OH) Vitamin D₃ (Krause et al 1998). Die selektive Wirksamkeit von UVB auf 25(OH) Vitamin D₃ hat sich darin bestätigt, die Plasma-Konzentration stieg in der Gruppe II von 59 [12–91] nmol/l auf 139 [101-274] nmol/l nach Bestrahlung an. Die 1,25(OH)₂ Vitamin D₃-Konzentration blieb hier in beiden Gruppen unverändert. 25(OH) Vitamin D₃ ist der Vorläufer von 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ und eine weitere Transformation, eventuell verzögert oder unterhalb der Nachweisschwelle denkbar.

Für 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ ist in der Arbeit von Ravid et al. 1999, ein Zusammenhang mit der zytosolischen CuZnSOD in 16 unabhängigen Experimenten bewiesen worden. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ steigert den zytotoxischen Effekt von Doxorubicin, durch Einflussnahme auf die Superoxiddismutase. Ravid et al. konnten eine verminderte Superoxiddismutasen-Aktivität, verminderte Superoxiddismutasen-Konzentration, und erniedrigte Superoxiddismutasen-mRNA nachweisen in den Zellkulturen, die 48 Stunden vorher 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ (10nM) zugesetzt bekamen. Ravid et al. schließen auf eine verminderte Superoxiddismutasen-Biosynthese. Dies erklärt den gesteigerten zytotoxischen Effekt von Doxorubicin, welcher auf reaktive Sauerstoffspezies und oxidativen Stress zurückzuführen ist.

Diese Ergebnisse erlauben die Überlegung, ob nicht eventuell das in unseren Probanden der Gruppe II angestiegene 25(OH) Vitamin D₃ einen ähnlichen Effekt auf die Superoxiddismutase haben könnte, wie er für 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ bewiesen wurde.

Dann müsste man sowohl These 1 und These 3 zur Erklärung des Ergebnisses weglassen, und hätte eine neue Art der Interaktion von UV-Licht, Antioxidantien und

Vitamin D vor sich. Notwendig wäre dann die Bestimmung der Konzentration der Superoxiddismutase. Leider ist in der Arbeit von Ravid et al. nicht auf die Vorstufe 25(OH) Vitamin D₃ eingegangen worden.

Youn et al. 1997 beschreiben eine UVB abhängige Induktion von Metallothionin, einem Radikalfänger. Diese Induktion ist Vitamin D₃ vermittelt. Metallothionin ist nach Hanada et al. 1993 an der Abwehr von Superoxidanionen und Hydroxy-Radikalen beteiligt.

El-Ghorr und Norval 1999 untersuchten die immunsuppressive Wirkung von verschiedenen UV-Spektren, und kommen dabei zu einem komplexen Ergebnis. Sie unterscheiden die Kontakthypersensitivität (KH) und die verzögerte Kontakthypersensitivität (VKH), welche sich spezifisch für das jeweilige Spektrum verhalten, aber beide nicht über denselben Stoff vermittelt werden können. Die Arbeitshypothese, daß Cis-Urocanic-Acid alleiniger Vermittler sein könnte, musste verlassen werden, da sich KH und VKH unterschiedlich verhält, trotz gleichen Spektrums und gleicher Cis-Urocanic-Konzentration.

Eine mögliche Interaktion mit der Superoxiddismutase ist selbstverständlich auch für die oben aufgeführten UVB-spezifischen Mediatoren wie TNF α , IL-1 α , oder PGF_{2 α} denkbar, und unbelegt.

Zu These 3:

Die dritte These, dass die Aktivität der Superoxiddismutase bei oxidativer Belastung abnehmen kann, wird vielfach unterstützt und bestätigt. Die betreffenden Studien teilen sich in in vitro- und in vivo-Studien, und unterscheiden sich in den oxidativen Stress generierenden Systemen, sowie in den untersuchten Geweben. Von besonderem Interesse sind die Arbeiten, in denen die Reaktionen der Superoxiddismutase auf UV-induzierten oxidativen Stress untersucht werden.

Zusammenfassende Arbeiten wie die von Michiels et al. 1993, Cross et al. 1987, Yu 1994, Halliwell 1992 und Matés und Sánchez-Jiménez 1999 behandeln die antioxidativen Enzyme in deren Bedeutung für pathophysiologische oxidative Prozesse.

Von Bedeutung sind UV-evozierter oxidativer Stress, wie er in der in vitro-Studie von Carbonare und Pathak 1992 untersucht wird. Dort wird frei gelöste Superoxiddismutase unter verschiedenen Bedingungen dem oxidativen Stress einer UVA-Bestrahlung ausgesetzt. Dabei konnte eine Aktivitätsabnahme und eine Proteindenaturierung im Sinne von Cross-Links nachgewiesen und auf die Einwirkung von reaktiven O₂ Spezies zurückgeführt werden.

Auch die in vivo-Studien von Shindo et al. bestätigen 1993 und 1994, dass ein Mischspektrum, vergleichbar dem unserer Gruppe II, zu einem Abfall der Superoxiddismutase in der Haut haarloser Mäuse führen kann. Die Superoxiddismutase erreichte ein Minimum von 25-50% nach 3 h, und verhält sich in Dermis und Epidermis unterschiedlich. So findet Shindo et al. einen Anstieg in der Epidermis nach 12-24 h auf ca. 150% der Ausgangsaktivität, um nach 72-120 h wieder auf unter 100% abzusinken. In der Dermis findet sich kein zeitweiliger Anstieg, aber ein steter Anstieg auf den Ausgangswert von ca. 100% nach 120 h. Da es sich um Mäuse, und um kleine Fallzahlen (n=3) handelt, sind diese Ergebnisse nur mit Vorbehalt auf den Menschen anzuwenden.

Punnonen et al. bestätigten 1991 einen vorübergehenden Superoxiddismutase-Abfall am In-Vivo Versuch an der menschlichen Epidermis. Nach einmaliger Applikation von 2 MED UV-Licht kommt es zu einem sofortigen Abfall auf 62% der Ausgangsaktivität, 3 h danach liegt die Superoxiddismutasen-Aktivität bei 102%, 24 h später bei 116% (n=22). Punnonen et al. vermuten entweder direkte UV-Wirkung auf die Superoxiddismutase, oder H₂O₂ als Ursache für den Aktivitätsverlust der Superoxiddismutase.

Hierzu lässt sich die Arbeit von Hashimoto et al. 1991 in Bezug setzen. Dort wird Schweineepidermis mit 2 MED UVB bestrahlt, und die Superoxiddismutasen-Aktivität, sowie Zellteilungsparameter über die folgenden 7 Tage bestimmt. Interessanter Weise bleibt in dieser Studie die Superoxiddismutasen-Aktivität in den ersten 48 std. weitgehend unverändert. Die Teilungsrate und die Thymidin-Aufnahme sinken in den ersten 48 h, um dann weit über die Ausgangswerte anzusteigen. Parallel dazu sinkt die Superoxiddismutasen-Aktivität nach ca. 48 h stark ab. Für die hier beschriebene Aktivitätsabnahme erscheint sowohl eine direkte Schädigung durch den UVB-Anteil als sehr unwahrscheinlich, als auch eine Vermittlung via H₂O₂, da die HWZ einen so späten Wirkungseintritt unmöglich macht. Hashimoto et al.

erwägen mitunter, ob dieser Abfall vielleicht sekundär als Folge des Teilungsstoffwechsels zu werten sei.

(Vielleicht ließe sich der Widerspruch zu den oben aufgeführten Arbeiten auflösen, wenn man das Gleichbleiben in den ersten 48 als Summationslinie interpretierte, in der sich die unmittelbare Abnahme und Steigerung der Aktivität die Wage halten.)

Fuchs et al. 1989, welche Mäusehaut-Exzitate mit einmaliger UVB-Bestrahlung belasteten und die Werte unmittelbar nach der Exposition bestimmt haben, finden keine Abnahme der Superoxiddismutasen- und Glutathionperoxidasen-Aktivität. Andere Antioxidantien wie Katalase und Glutathionreduktase sind hier erniedrigt.

Miyachi et al. 1987 beobachteten einen Abfall der Superoxiddismutasen-Aktivität im Naked-Mouse-Modell an den Messzeitpunkten 24 h und 48 h nach Exposition. 3 h und 72 h nach Exposition lag keine signifikant niedrigere Superoxiddismutasen-Aktivität vor. Weitere Messzeitpunkte liegen nicht vor.

Beim Lesen dieser verschiedenen Arbeiten muss man zu dem Schluss kommen, dass es einerseits eine unmittelbare UV-Wirkung auf die Superoxiddismutase gibt, und andererseits eine verzögerte, Mediator-vermittelte UV-Wirkung auf die Superoxiddismutase geben muss.

Die weiter oben im Schriftgut zur Superoxiddismutase aufgeführten Arbeiten von Ohara et al. 1993, Erdinler et al. 1997, Martin-Mateo et al. 1999, Atalay et al. 1997 und Marotta et al. 1997 bestätigen die aktivitätsmindernde Wirkung von oxidativem Stress auf die Superoxiddismutase, wenngleich in anderem Setting, und ohne mit UV-Licht zu arbeiten.

Neben den Arbeiten, die eine Superoxiddismutasen-Aktivitätsminderung durch oxidative Belastung beschreiben, gibt es jedoch noch eine andere Gruppe von Arbeiten. Einige Autoren beschreiben einen Anstieg der Superoxiddismutasen-Aktivität, der durch oxidativen Stress verursacht ist.

Erhöhte Superoxiddismutasen-Aktivitäten wurden bei Personen gefunden, die sich erhöhter oxidativer Belastung in Form von körperlicher Arbeit aussetzen. Marzatico et al. 1997 weisen erhöhte Superoxiddismutasen-Aktivitäten sowohl bei ausdauertrainierten, als auch bei sprinttrainierten Athleten im Erythrozyten nach.

In der bereits erwähnten Studie von Kanter et al. 1985 nimmt auch die Aktivität der Superoxiddismutase im Blut schwimm-trainierter Ratten zu, neben der Glutathionperoxidase und der Katalase. Es resultiert für diese Tiere eine erhöhte Resistenz gegen durch Doxorubizin verursachten oxidativen Stress.

Abschließend läßt sich zusammenfassen, dass auch unser Ergebnis der Aktivitätsabnahme der Superoxiddismutase die drei eingangs erwähnten Thesen bestätigt. UV-Licht löst oxidative Belastung aus, UVA und UVB wirken unterschiedlich auf Biosysteme, und oxidative Belastung kann zur Abnahme der Superoxiddismutasen-Aktivität führen. Die zitierte Literatur jedoch verweist darauf, wie wenig erforscht die genauen Vorgänge und Abläufe dieser UV-Wirkungen auf das intravasale Kompartiment noch sind.

5.3.3 Bedeutung für den Organismus

Bisher wurden folgende Ansätze verfolgt, die Konsequenz einer veränderten Superoxiddismutase für den Organismus zu beurteilen: Hinzufügen der zu untersuchenden Enzyme, oder aber Ausschalten derselben und die Auswirkungen davon auf lebende Systeme unter verschiedenen Bedingungen zu registrieren.

Raes et al. 1987 nutzten die Mikroinjektionstechnik, um die fertigen und unveränderten Enzyme Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase und Katalase in humane Fibrozyten einzuschleusen. Dann wurden die so behandelten Zellen auf Überleben bei oxidativem Stress durch Hyperoxie und durch Nitrofurantoin untersucht. Es wurde die Menge an zugeführtem Enzym bestimmt, die notwendig war, das Überleben um 20% zu steigern. Für die Superoxiddismutase zeigte sich in diesem Setting die niedrigste Potenz, da 6265 U/mol/l Superoxiddismutase notwendig waren. Das entspricht der 635-fachen Referenz-Konzentration. Bei der Glutathionperoxidase dagegen mussten lediglich das 0,35-fache der Referenz-Konzentration zugefügt werden, um 20% Schutz zu erhalten. Für beide oxidativen Stress produzierenden Systeme ist jedoch bekannt, dass sie hauptsächlich über die Produktion von H_2O_2 funktionieren (Frank 1982, Michielis et al. 1994). Damit ist die geringe Effizienz der Superoxiddismutase in diesem Setting erklärbar.

Untersuchungen über die Kombination zweier antioxidativer Enzyme im humanen Fibroblasten, z.B. Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase, und Superoxiddismutase und Katalase ergaben unterschiedliche Resultate, berichtet in Michiels et al. 1994. 28 U/ml Katalase allein bewirken 20% weniger Zelltod, unter den gleichen Bedingungen wie oben. $0,01 \times 10^6$ U/ml Superoxiddismutase allein bewirkte keine Veränderung. Zusammen ergab sich jedoch eine erhöhte Zellsterblichkeit von 25% statt der erwarteten positiv protektiven Wirkung. Bei höherer Superoxiddismutasen-Konzentration von $0,6 \times 10^6$ zeigte sich 16% weniger Zelltod. In Kombination mit den 28 U/ml Katalase zeigte sich dann 30% weniger Zelltod.

Diese Untersuchungen demonstrieren deutlich, wie schwer es ist, eine Beurteilung der Ergebnisse in biopositiv, gesundheitsförderlich und bionegativ, schädlich vorzunehmen.

Die Widersprüchlichkeit der gefundenen Ergebnisse löst sich jedoch auf, wenn man sich den involvierten Nebenreaktionen und damit der Dosis-Wirkungskurve nähert. Omar et al. 1990 stellten eine glockenförmige Kurve für die Schutzwirkung der Superoxiddismutase bei reoxigenierten Herzen auf.

Als zugrundeliegende Reaktionen sind für dieses Verhalten einmal die Haber-Weiss Reaktion bekannt:



Das entstehende Hydroxylradikal HO^{\cdot} ist deutlich schädlicher als die Ausgangsstoffe. Wenn mindestens eins davon durch Superoxiddismutase oder Katalase inhibiert ist, kommt es nicht zu dieser Reaktion.

Ein gewisses Maß an Superoxidanionen kann auch biologisch schützend sein, da für $\text{O}_2^{\cdot -}$ ein kettenabbrechender Effekt in der Lipidperoxidation nachgewiesen ist:

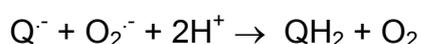


Bei zu ausgeprägtem Mangel an $\text{O}_2^{\cdot -}$ kann somit die Lipidperoxidation begünstigt werden.

Und indirekt kann die Superoxiddismutase die Autooxidation von Hydroquinonen bewirken, indem sie die H_2O_2 Konzentration anhebt:



anstatt der Kettenabbruchreaktion:



Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass der Organismus versucht ein derart einseitig gestörtes Gleichgewicht zu kompensieren.

Ceballos et al. 1988 zeigte, dass eine Superoxiddismutasen-Erhöhung durch Transfektion in zwei verschiedenen Zell-Typen zu einer erhöhten Glutathionperoxidasen-Aktivität führte.

Für die antioxidativen Enzyme bei Patienten mit Trisomie 21 sind neben den erhöhten Superoxiddismutasen-Konzentrationen, welche sich durch die Lokalisation auf Chromosom 21 erklärt ebenfalls erhöhte Glutathionperoxidasen-Aktivitäten zu finden (Kelner 1990, Groner 1990 in Michiels 1994)

Scott et al. 1986 untersuchten die Bedeutung der Superoxiddismutase am E. coli. Dazu versahen sie Zelllinien via DNA-Transfektion mit ca. 10-fachem Superoxiddismutasen-Gehalt, ohne jedoch die anderen Enzyme zu verändern. Danach folgte eine Exposition zu oxidativem Stress, generiert durch Paraquat, welches $O_2^{\cdot -}$ produziert, und Hyperoxie. Die Resultate zeigen, dass die E.colis mit hoher Superoxiddismutase schneller sterben, als die Vergleichsgruppe. Sowohl in der aeroben Paraquatgruppe, als auch in der Hyperoxiegruppe. Lediglich bei der anaeroben Paraquatgruppe zeigte sich kein Unterschied. Auch konnten in den ersten beiden Gruppen erhöhte H_2O_2 Konzentrationen gemessen werden, entsprechend der vermehrten Umsetzung von $O_2^{\cdot -}$. Bei exogen zugefügtem H_2O_2 zu beiden E.coli Stämmen zeigte sich kein Unterschied in der Zellsterblichkeit.

Zwei Jahre später untersuchen Scott et al. 1988 drei E.coli Stämme, mit verminderter, normaler und erhöhter Superoxiddismutase in Bezug zu ionisierender γ -Strahlung. Auch hierbei zeigte sich, dass die hohe Superoxiddismutasen-Konzentration dem Organismus unter aeroben Bedingungen zum Nachteil gereicht, nicht so unter anaeroben Bedingungen.

Die Ergebnisse erklären sich Scott et al. ähnlich wie auch Michiels et al. mit den beteiligten Nebenreaktionen, vorwiegend denen vom H_2O_2 .

Scott benutzt als Vergleich zur γ -Strahlung einen Versuch, wo er die drei E.coli Stämme mit UV-Licht bestrahlt. Die Höhe der Superoxiddismutasen-Konzentration nimmt dabei keinen Einfluss auf die Sterblichkeit unter UV-Belastung. Leider geht Scott nicht näher auf dieses Experiment ein und hat auch die verwendete Strahlungsquelle nicht in der Veröffentlichung angegeben. Dennoch impliziert dieses

Ergebnis eine wenn dann nur geringe Bedeutung der Superoxiddismutase in Bezug zur UV-Resistenz von Organismen.

Beckman et al. 1987 schleusten die zu untersuchenden Enzyme in einer konjugierten Form mit Polyethylen-Glykol in porcine Endothelzellen. Welche er daraufhin dem oxidativen Stress durch Xanthin-Oxidase exponierte, und die Schäden in Form von beeinträchtigten Membraneigenschaften und Proteinverlust der Zelle beobachtete. In dieser Arbeit kann deutlich ein protektiver Effekt durch die hinzugefügte Superoxiddismutase bewirkt werden.

Den Ansatz, die Bedeutung der Enzyme zu untersuchen, indem man sie selektiv ausschaltet, verfolgten Michiels et al. 1988. Mittels Antikörper gegen Superoxiddismutase reduzierten sie deren Aktivität in humanen Fibrozyten und bovinen Chondrozyten, inkubierten die Zellen unter 1 atm Sauerstoff und registrierten die Zellsterblichkeit. Unter der Hyperoxie kam es zu einer erhöhten Sterblichkeit, während unter normalem Sauerstoffpartialdruck keine erhöhte Sterblichkeit, sondern überraschender Weise eine erhöhte Zellteilungsrate stattfand. Hierzu lässt sich die Arbeit von Hashimoto et al. 1991 in Bezug setzen. Dort wird Schweinedermis mit 2 MED UVB bestrahlt, und die Superoxiddismutase und Zellteilungsparameter über die folgenden 7 Tage bestimmt. Interessanter Weise bleibt die Superoxiddismutasen-Aktivität die ersten 48 Stunden unverändert. Die Teilungsrate und die Thymidin-Aufnahme sinken in den ersten 48 Stunden, um dann weit über die Ausgangswerte anzusteigen. Parallel dazu sinkt die Superoxiddismutasen-Aktivität stark ab.

Hashimoto et al. erwägen, ob dieser Abfall vielleicht sekundär als Folge des Teilungsstoffwechsels zu werten sei. Diese Schlussfolgerung erscheint im Widerspruch, zu den Ergebnissen von Michiels et al. 1988 zu stehen. Jedenfalls erscheint eine direkte Schädigung der Superoxiddismutase durch den UVB-Anteil in diese Arbeit als sehr unwahrscheinlich. Es sei denn, mehrere Effekte überlagern sich.

Von Interesse für die hier vorliegende Untersuchung sind die Arbeiten von Finazzi-Agro et al. 1986. Darin berichten Finazzi-Agro et al. von Arbeiten mit humanen Erythrozyten, welche mittels Liposomen mit den drei Enzymen Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase angereichert wurden. Als Vergleichsgruppe nahm

man welche, die mit leeren Liposomen behandelt wurden. Alle Erythrozyten sind mit Protoporphyrin IX angereichert, einem Chromophor, welches sie photosensibel im aeroben Milieu macht. Die Erythrozyten werden daraufhin mit Licht im Bereich von 400-1100 nm Wellenlänge bestrahlt, und die Photohämolyse beobachtet. Für diese Reaktion sind die reaktiven O_2 Spezies als Mediatoren bekannt. Alleinige Anreicherung von Glutathionperoxidase oder Katalase erhöhten die Resistenz der Erythrozyten, wohingegen gesteigerte Superoxiddismutasen-Aktivität zu vermehrter Photohämolyse führt.

Bei der Kombination von zwei Enzymen fällt auf, dass Superoxiddismutase und Katalase, in Abhängigkeit ihrer Gewichtung, sowohl protektiv, als auch sensibilisierend wirken können. Mehr Superoxiddismutase und weniger Katalase wirken entsprechend sensibilisierend, während tendenziell gleiche Steigerung beider Enzyme einen Schutz vor Photohämolyse bietet.

Finazzi-Agro et al. berichten in dieser Arbeit von einer früheren Arbeit, wo sie die Superoxiddismutase im Erythrozyten selektiv gehemmt habe, was ebenfalls zu gesteigerter Hämolyse führte. Leider sind diese Daten nicht veröffentlicht und einsehbar.

Da es sich bei dieser Arbeit zwar um sichtbares Licht, aber aufgrund der Photosensibilisierung mit Protoporphyrin IX um die gleiche molekulare Vermittlung via reaktive Sauerstoffspezies handelt, ließen sich Analogien zur UV-Belastung in unserem Setting ziehen.

Ebenso wie bei Scott et al. 1988 zeigt die Superoxiddismutase keine Schutzwirkung gegen Photohämolyse, bei sichtbarem Licht mit Sensitizer ebenso wenig wie bei UV-Licht.

Die Arbeiten von Kihlström et al. 1989 und Kihlström 1990 beschäftigen sich mit der Auswirkung von oxidativer Belastung auf das antioxidative System im Säugetier. Dabei werden Ratten einem Schwimmtraining von täglich 4 Stunden unterworfen. Nach ca. 200 bis 230 Stunden Training wurden in der ersten Arbeit die enzymatische und nichtenzymatische antioxidative Abwehr untersucht im Vergleich zu einer nicht trainierten Gruppe. Dabei wurde ein signifikanter Abfall der Enzymaktivitäten der Superoxiddismutase und Glutathionreduktase festgestellt, und unveränderte Glutathionperoxidase-Werte. Die G6PDH verzeichnete einen Anstieg in der Aktivität.

In der Arbeit von 1990 unterzog Kihlström die trainierten und die nichttrainierten Rattenherzen dann einer Untersuchung in einem Langendorff-Apparat einer hypoxischen Phase mit anschließender Reperfusionphase. Dabei zeigen die trainierten Rattenherzen eine deutlich niedrigere Schädigung, obwohl auch hier die enzymatische antioxidative Abwehr eingeschränkt war, bzw. niedrigere Aktivitätswerte hatte, als die der Untrainierten.

Diese Arbeit schließt mit der Folgerung, dass die Enzyme wohl nicht an dem biopositiven Effekt beteiligt sein können, da ihre Aktivität ja abgenommen hat. Kihlström versucht, den Effekt mit dem Anstieg des GSH und der G6PDH zu erklären, geht jedoch nicht darauf ein, dass auch eine negative Korrelation eine Korrelation ist, wenngleich sie nichts über Kausalitäten aussagt.

Hier liegt, wie in der vorliegenden Studie ein Abfall der Superoxiddismutase vor, und es ist ein schützender Einfluss auf die untersuchten Rattenherzen nachgewiesen. Dennoch fehlt ein verlässlicher Hinweis, dass ein ursächlicher Zusammenhang, und nicht nur eine zufällige Koinzidenz vorliegt.

Auch auf die Arbeit von Yasa et al. 1999 sei hier unter Bedeutung für den Organismus nochmals hingewiesen. Sie beschreibt eine erniedrigte erythrozytäre Superoxiddismutase bei Zirrhose-Patienten. Die klassischen Indikatoren für oxidativen Stress, Thiobarbiturat reaktive Substanzen (TBARS) waren im Erythrozyten jedoch nicht erhöht. Obwohl eine oxidative Belastungssituation besteht, und im Plasma jene Indikatoren erhöht sind, beschreibt der Autor eine erhöhte oxidative Resistenz für die Erythrozyten. Diese bringt er in Zusammenhang mit der Zusammensetzung der Membranlipide. Die Menge der mehrfach ungesättigten Fettsäuren erhöht die Gefahr der oxidativen Schädigung, da sie die Lipidperoxidationen bedingen. Und Michiels et al. 1994 verweisen darauf, dass eine gewisse Menge an O_2^- dem Organismus einen Schutz vor Lipidperoxidation bietet, da es die Kettenreaktionen beenden kann.

Die Arbeit von Kahn et al. 1998 macht deutlich, dass eine abschließende Beurteilung der hier gefundenen Modifikationen im Antioxidativen System für den menschlichen Organismus derzeit nicht möglich ist. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 1,1 Millionen Teilnehmern wurde gefunden, dass Patienten mit kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs ein höheres Risiko haben, erneut an einer malignen

Neoplasie unabhängig von der Haut zu erkranken, als die angeglichene Kontrollgruppe. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen sind noch unbekannt. Diesen Ergebnissen zufolge müssen jedoch systemische Komponenten bei der Entstehung des Nicht-Melanom- Hautkrebses angenommen werden. Und sie machen systemische Langzeitwirkungen denkbar, die über die bisher beschriebenen lokalen Mechanismen der Photokarzinogenese der Haut weit hinausreichen. Da bei der Entstehung von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen eine Beteiligung des Oxidantien/Antioxidantien-Gefüges gesichert ist, könnte eine Beteiligung des oxidativen Gleichgewichtes auch an der beschriebenen erhöhten Koinzidenz von Zweitkarzinomen beteiligt sein. Bisher fehlen die Daten, um solche Überlegungen zu sichern.

Die hier vorliegende Studie jedoch beweist, dass äußerlich angewandte suberythematöse UV-Bestrahlung zu messbaren Veränderungen von zwei wichtigen antioxidativen Komponenten im Blut führt.

Abschließend zusammengefasst kann die Bedeutung, die eine verminderte Superoxiddismutase für den Organismus hat, nicht eindeutig bestimmt werden. Es scheint, dass sowohl eine Zunahme, als auch eine Abnahme der Superoxiddismutasenaktivität zu einer schützenden Wirkung auf den Organismus führen kann. Andererseits gibt es Hinweise, die eine erhöhte Verletzbarkeit des Gewebes durch oxidativen Stress bei Zunahme und Abnahme der Superoxiddismutasen-Aktivität beschreiben. Das Wissen über den Zustand der Superoxiddismutase alleine, ohne den Kontext, ermöglicht keine näheren Aussagen und keine Zuordnung zu sogenannten biopositiven, schützenden oder zu schädlichen bis hin zu kanzerogenen Auswirkungen.