

Oxidativer Stress und Antioxidanzien

Oxidativer Stress ist ein ganz bestimmter Stress, der die Zellen des menschlichen Körpers betrifft. Gemeint ist derjenige Stress, der zu einem **ständigen Ungleichgewicht** zwischen hochreaktiven, aggressiven Oxidanzien einerseits und schützenden Antioxidanzien andererseits führt.

- Erläuterung einzelner Begriffe
- Auslöser oxidativen Stresses
- Zytotoxische Wirkungen und zelluläre Funktionsstörungen
- Auflistung der wichtigsten Oxidanzien
- Marker der Lipidperoxidation
- Marker der Nukleinsäureoxidation
- Antioxidanzien und andere Marker für die antioxidative Kapazität
- Rationale Stufendiagnostik
- Bei Verdacht auf nitrosativen Stress
- Therapiemöglichkeiten
- Quellen

Erläuterung einzelner Begriffe

Oxidanzien sind hochreaktive, sauerstoffhaltige Verbindungen.

Radikale sind Atome bzw. Moleküle, die in ihrer Außenhülle ein unpaares Elektron enthalten. Dieses unpaare Elektron hat eine sehr hohe Elektronen-Affinität; daher versuchen freie Radikale vehement, Bindungen einzugehen, indem sie sich entweder mit anderen freien Radikalen paaren oder bereits bestehende Bindungen innerhalb von Molekülen „mit Gewalt“ aufbrechen. In letzterem Falle entstehen neue, oft ebenfalls hochreaktive und schädliche Moleküle, z. B. Lipidhydroperoxide oder mutagene Nukleinsäurederivate. Freie Radikale sind daher ganz besonders hochreaktive und kurzlebige Substanzen.

Viele Oxidanzien neigen zur Bildung von Radikalen. Ihre unpaaren Elektronen werden in den chemischen Formeln *mit einem Punkt* symbolisiert.

Vom **oxidativen Stress** im engeren Sinne ist der **nitrosative Stress** abzugrenzen, der mit der Schadwirkung hochreaktiver Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen einhergeht. Die wichtigsten Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen sind das **Stickoxid-Radikal (NO•)** und das **Peroxynitrit-Anion (ONOO⁻)**.

Die Wirkung der **Antioxidanzien** ist der Wirkung der Oxidanzien entgegengesetzt. Sie sind also Reduktionsmittel (= reduzierende Substanzen), heben die Wirkung von Oxidanzien auf und machen diese so unschädlich.

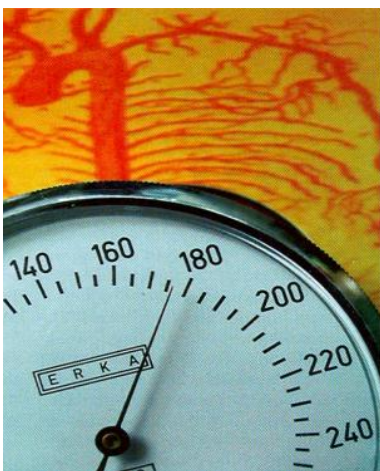
Auslöser oxidativen Stresses

Oxidanzien werden ständig und ubiquitär bei vielen enzymatischen Reaktionen gebildet (Oxidasen, Oxygenasen, Enzyme der mitochondrialen Atmungskette usw.). Überschüssige Radikale werden unter physiologischen Bedingungen von den Antioxidanzien rasch unschädlich gemacht. Oxidanzien und Antioxidanzien befinden sich in einem ausgewogenen Gleichgewicht. Erst wenn sich durch Auslöser zellulären Stresses das Gleichgewicht zu Gunsten der Oxidanzien verschiebt, die Oxidanzien also überwiegen, entsteht oxidativer Stress.

Im Folgenden einige **wichtige Auslöser oxidativen Stresses**:

- Hypertonie
- Hyperglykämie/Diabetes
- Entzündungen/Infektionen
- Umweltgifte, Nikotinabusus
- UV-Licht/ionisierende Strahlen
- Antibiotika, z. B. Doxycyclin (NO-Stress, siehe dort)

1. Hypertonie



Schwankungen des Blutdrucks mit phasenhaft steilem Blutdruckanstieg lösen oszillierende Scherkräfte auf das Gefäßendothel aus. Die oszillierenden Scherkräfte führen zur Synthese von Oxidanzien innerhalb der Endothelzellen. Die Oxidanzien oxidieren LDL und ungesättigte Fettsäurereste. Diese oxidierten Metaboliten, nämlich das oxidierte LDL bzw. die Lipidhydroperoxide, lösen im Zellkern die Synthese der Adhäsionsproteine ICAM-1 und VCAM-1 aus.

Die Adhäsionsproteine bewirken, dass Leukozyten am Gefäßendothel anhaften und anschließend die Intima infiltrieren; es entstehen entzündlich veränderte, arteriosklerotische Plaques.

Ähnlich wie die oszillierenden Scherkräfte bei Blutdruckanstieg steigert auch Angiotensin II die Bildung von Oxidanzien. Auch hier führt der oxidative Stress letztendlich zur Arteriosklerose.

2. Hyperglykämie/Diabetes



Hohe Konzentrationen von Glucose verursachen die Bildung von Oxidanzien und eine Oxidation von LDL im Gefäßendothel. Die hohen Glucosekonzentrationen hemmen die ATP-Synthase, die sich am Ende der mitochondrialen Atmungskette befindet. Der dadurch bedingte Rückstau der Elektronen innerhalb der

Atmungskette führt schließlich dazu, dass ein Teil der Elektronen zu molekularem Sauerstoff hin umgeleitet wird; es entsteht das Superoxid-Anion ($O_2^{\cdot-}$), welches gleichzeitig Oxidans und Radikal ist.

Darüber hinaus bindet sich Glucose an verschiedene Zellproteine (posttranslationale Glykierung); es entstehen – nach mehreren Zwischenschritten – so genannte **fortgeschrittene glykierte Endprodukte**, die sich ihrerseits an bestimmte Oberflächenrezeptoren der Zellen heften.

Die Wechselwirkungen der glykierten Endprodukte mit den Oberflächenrezeptoren lösen aus

- die Bildung weiterer Oxidanzien
- die Synthese von Adhäsionsproteinen
- und die Entstehung arteriosklerotischer Plaques.

Diese Kettenreaktion kann durch die Gabe von Antioxidanzien blockiert werden.

3. Entzündungen / Infektionen



Proinflammatorische Zytokine, z.B. Interferon- γ , stimulieren die zelluläre Immunantwort. Die während einer Entzündung stark vermehrten Leukozyten und Makrophagen setzen (neben anderen Radikalen) über die so genannte **induzierbare Stickoxid-Synthase (iNOS)** große Mengen an Stickoxid-Radikalen ($\text{NO}\bullet$) frei. Das stark zytotoxische $\text{NO}\bullet$ zerstört Krankheitserreger (physiologische Funktion), aber auch gesundes Gewebe. Darüber hinaus geht es mit einem weiteren Radikal, dem Superoxid-Anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), in erheblichem Ausmaß Verbindungen ein; es entstehen durch diese Verbindungen große Mengen des extrem zytotoxischen Peroxynitrit-Anions (ONOO^-).

Zytotoxische Wirkungen und zelluläre Funktionsstörungen

Die Auswirkungen oxidativen Stresses sind vielfältig. Im Folgenden ein paar Beispiele:

1. Wirkung auf die Mitochondrien

$\text{NO}\bullet$ hemmt **reversibel** die Cytochrom C-Oxidase, ein Enzym der mitochondrialen Atmungskette. Diese Wirkung ist (noch) physiologisch und dient der Steuerung der oxidativen Phosphorylierung, d. h. der ATP-Synthese. Bei übermäßigem Anstieg des Superoxid-Anions ($\text{O}_2^{\bullet-}$) verbindet sich jedoch $\text{NO}\bullet$ mit $\text{O}_2^{\bullet-}$ zum extrem zytotoxischen Peroxynitrit-Anion (ONOO^-). ONOO^- hemmt – anders als $\text{NO}\bullet$ – die Cytochrom C-Oxidase **irreversibel**. Damit ist die Energiegewinnung irreversibel geschädigt. Letztendlich wird durch $\text{O}_2^{\bullet-}$ und durch ONOO^- die Struktur der inneren Mitochondrienmembran auch direkt zerstört; die Zelle geht zugrunde.

Schäden an der mitochondrialen DNS durch nitrosativen Stress können von der Mutter auf das Kind vererbt werden. Mögliche Folgen: Hirnreifungsstörungen, Verhaltensstörungen, Migräneanfälle beim Kind. Solche Veränderungen können bei betroffenen Kindern anhand hoher Citrullinwerte pro Kreatinin im Urin verifiziert werden.

2. Wirkung auf Enzyme

Oxidanzien bewirken, dass einige wichtige Enzyme, die in ihrem Inneren Eisen als Kofaktor besitzen, ihr Eisen nach außen freisetzen. Dadurch verlieren die Enzyme ihre Funktionsfähigkeit. Zu diesen Enzymen gehören u. a. Enzyme des Zitronensäurezyklus, der Atmungskette und die Biotin-Synthase.

3. Wirkung auf die Gefäße

Siehe Kapitel „Hypertonie“. Den proinflammatorischen und proatherogenen Einflüssen der Oxidanzien kann durch Gabe von Antioxidanzien entgegengewirkt werden.

4. Wirkung auf die Neuronen

Im Gegensatz zu den Zellen, die sich teilen, sind Neuronen durch stressbedingte DNS-Schäden in ihrer Funktion nur wenig beeinträchtigt. Der Schaden durch oxidativen Stress manifestiert sich aber wie folgt:

- Durch Störung der Mitochondrienfunktion und damit der Energiegewinnung innerhalb des Neurons ist der axonale Transport von Zellstrukturproteinen eingeschränkt.
- Stressbedingte Schäden an Membran- und Proteinstrukturen der Neuronen beeinträchtigen die Erregungsleitung und können schließlich neurodegenerative Erkrankungen verursachen.

Insbesondere der **Sonderform des oxidativen Stresses, dem nitrosativen Stress** (u. a. durch $\text{NO}\bullet$, ONOO^-), wird die Entstehung folgender Krankheiten und Krankheitssymptome zugeschrieben:

- Mb. Parkinson
- Multiple Sklerose
- Polyneuropathien
- Migräne, Kopfschmerzen
- Chronisches Müdigkeitssyndrom
- Depressionen, Schlafstörungen
- Psychosen
- Epilepsien
- Störung der Blut-Hirn-Schranke

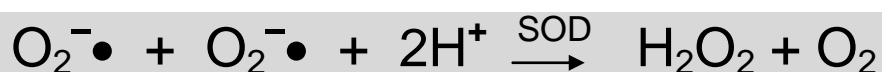
Die Schmerzen und neurologischen Symptome bei der **chronischen Borreliose** werden mittlerweile der lang anhaltenden Wirkung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS, siehe oben) zugeschrieben. Das Immunsystem der meisten Borreliose-Patienten setzt über die T-Lymphozyten u. a. die Zytokine Interferon- γ und Tumor-Nekrose-Faktor- α frei. Diese stimulieren die Makrophagen dazu, sich nicht nur zu vermehren, sondern auch große Mengen des Enzyms NO-Synthase zu bilden. Aufgrund der hohen Aktivität der NO-Synthase entstehen die oben erwähnten NO-Radikale ($\text{NO}\bullet$), Peroxynitrit-Anionen (ONOO^-), Gewebeschäden und neurologischen Defizite.

Auflistung der wichtigsten Oxidanzien



Superoxid-Anion

Das Superoxid-Anion entsteht u. a. in der mitochondrialen Atmungskette aus der Oxidation von NADH zu NAD^+ und wird hauptsächlich durch die Superoxid-Dismutase (SOD) entgiftet:



Wasserstoffperoxid

Wasserstoffperoxid entsteht bei der Entgiftung des Superoxid-Anions durch die Superoxid-Dismutase (siehe oben), aber auch bei vielen anderen enzymatischen Reaktionen. Es wird entgiftet u. a. durch Glutathion-Peroxidase (GPX) bzw. Katalase:

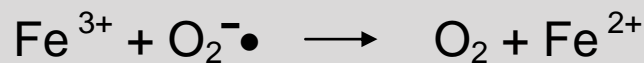


OH•

Hydroxylradikal

Das Hydroxylradikal entsteht in 2 Reaktionsschritten:

- 1) Reduktion von dreiwertigem Eisen (z. B. Speichereisen im Ferritin) zu zweiwertigem Eisen durch das Superoxid-Anion:



- 2) Rück-Oxidation des zweiwertigen Eisens unter gleichzeitiger Spaltung von Wasserstoffperoxid*:



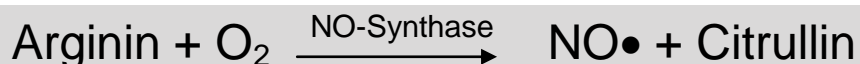
* OH^- = Hydroxid-Anion, $\text{OH}\bullet$ = Hydroxyl-Radikal

Das Hydroxyl-Radikal ist eines der gefährlichsten Radikale!

NO•

Stickoxid-Radikal

Das Stickoxidradikal wird von der **NO-Synthase (NOS)** unter Abspaltung vom Arginin gebildet:



Es gibt 4 Isoenzyme der NO-Synthase:

- die **endotheliale NO-Synthase (eNOS)**: aktiv im Gefäßendothel, relaxiert die glatten Muskelzellen der Gefäße
- die **neuronale NO-Synthase (nNOS)**: entsteht in Gliazellen, aktiv in Neuronen, $\text{NO}\bullet$ wirkt hier als Transmitter
- die **induzierbare NO-Synthase (iNOS)**: entsteht in Entzündungszellen (Leukozyten und Makrophagen), aktiv ubiquitär im ganzen Organismus, bildet bei Entzün-

dungen sehr große Mengen an $\text{NO}\bullet$, welches Krankheitserreger abtötet

- die **mitochondriale NO-Synthase (mtNOS)**: aktiv in den Mitochondrien, verstärkte $\text{NO}\bullet$ -Synthese bei Hypoxie

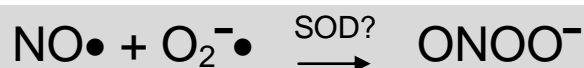
$\text{NO}\bullet$ bewirkt eine reversible, kompetitive Hemmung der Cytochrom C-Oxidase sowie weiterer Enzyme innerhalb der mitochondrialen Atmungskette, hemmt aber auch Enzyme des Zitronensäurezyklus.

Das **Vitamin B12 ist ein Gegenspieler von $\text{NO}\bullet$** . Dies bedeutet, dass nitrosativer Stress durch $\text{NO}\bullet$ mit einem Mangel an Vitamin B12 gekoppelt ist und umgekehrt. Der Mangel an Vitamin B12 lässt sich am besten anhand einer Hyperhomocysteinämie (zu hohes Homocystein) verifizieren. Dagegen kann durch eine ausreichende Substitution von fehlendem Vitamin B12 der nitrosative Stress rasch und sehr wirksam abgebaut werden. Die genauen biochemischen Zusammenhänge werden zur Zeit erforscht.

ONOO⁻

Peroxynitrit-Anion

Das Peroxynitrit-Anion entsteht durch die Verbindung des Stickoxid-Radikals ($\text{NO}\bullet$) mit dem Superoxid-Anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), vermutlich katalysiert durch die Superoxid-Dismutase (SOD):



ONOO^- hemmt die Cytochrom C-Oxidase der Atmungskette – im Gegensatz zu $\text{NO}\bullet$ – nicht reversibel, sondern irreversibel, außerdem die Akonitase des Zitronensäurezyklus. Das Peroxynitrit-Anion ist äußerst gefährlich!

Marker der Lipidperoxidation

- **Malondialdehyd (MDA)**

Malondialdehyd entsteht durch die Oxidation ungesättigter Fettsäurereste in den Phospholipiden zellulärer Membranen. Es entstehen zunächst hochreaktive Zwischenprodukte, die **Lipidhydroperoxide**. Ein Teil dieser Lipidhydroperoxide wird durch die **Glutathion-Peroxidase (GPX)** entgiftet, der andere Teil geht weitere chemische Reaktionen ein, in deren Folge u. a. das ebenfalls reaktive Malondialdehyd entsteht. Malondialdehyd wirkt mutagen, indem es Verbindungen mit Nukleinbasen eingeht und so Punktmutationen auslösen kann.

- **Oxidiertes LDL (oxLDL)**

Durch Oxidation von LDL entsteht das oxLDL, vermutlich katalysiert von Lipoxygenasen. Oxidiertes LDL ist selbst ein Oxidans. Es induziert in den Gefäßen die Bildung von Adhäsionsproteinen wie ICAM-1 und ist daher nicht nur ein Marker der Lipidperoxidation, sondern auch des kardiovaskulären Risikos.

Marker der Nukleinsäureoxidation

- **8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin (OHDG)**

OHDG entsteht durch die Oxidation von Desoxyguanosin in der DNS des Zellkerns und insbesondere der Mitochondrien. Desoxyguanosin wird häufiger oxidiert als andere Nukleoside; deshalb ist OHDG der beste Marker für die Nukleinsäure-Oxidation und der mitochondrialen DNS-Schädigung.

Antioxidanzien und andere Marker für die antioxidative Kapazität

- **Totale Antioxidative Kapazität (AOC)**

AOC ist ein Globaltest, mit dem das gesamte Reduktionsvermögen (zur Entgiftung aggressiver Oxidanzien) gemessen wird. Mit Hilfe von Wasserstoffperoxid wird ein chromogenes („gefärbtes“) Radikal gebildet, welches mit Patientenserum versetzt wird. Die Antioxidanzien im Patientenserum neutralisieren das „gefärbte“ Radikal; die daraus resultierende Abnahme der Farbreaktion wird quantitativ gemessen.

Die Totale Antioxidative Kapazität (AOC) ist ein sehr aussagekräftiger Globaltest und daher besonders als **Eingangstest zum Screening** auf oxidativen Stress geeignet. Es gilt: Je größer der oxidative Stress, desto geringer die Totale Antioxidative Kapazität.

- **Superoxid-Dismutase (SOD)**

Superoxid-Dismutase entgiftet das Superoxid-Anion ($O_2^{\cdot-}$). Bei Entzündungen reicht die Kapazität der Superoxid-Dismutase allerdings nicht aus, um $O_2^{\cdot-}$ zu neutralisieren, so dass Schäden durch oxidativen Stress entstehen.

Es gibt 3 Isoenzyme:

SOD1: Vorkommen im Zytosol, enthält als **Kofaktoren Kupfer und Zink**

SOD2: Vorkommen in den Mitochondrien, enthält als **Kofaktor Mangan**

SOD3: Vorkommen auf extrazellulären Oberflächen

Die Aktivität der Superoxid-Dismutase ist somit ein Maß für das Reduktionsvermögen und damit für antioxidative Wirkung.

- **Glutathion**

Glutathion ist das wichtigste Antioxidans. Es wird von den meisten Zellen selbst synthetisiert, nicht aber von den Neuronen. Entgiftet u. a. Metabolite der Lipidperoxidation, z. B. Lipidhydroperoxide, unter der Kontrolle der **Glutathion-Peroxidase (GPX)**. Dabei wird Glutathion zu Glutathion-Disulfid oxidiert. Später wird Glutathion-Disulfid durch die **Glutathion-Reduktase** wieder zu Glutathion „zurückreduziert“, also regeneriert. Glutathion ist generell ein wichtiger Reaktionspartner für Redox-Reaktionen.

- **Glutathion-Peroxidase (GPX)**

Zur physiologischen Wirkung siehe Glutathion und Malondialdehyd. Die GPX ist wie die SOD ein Maß für das Reduktionsvermögen und damit für antioxidative Wirkung. GPX enthält als Kofaktor **Selen**.

- **Ubichinon (Coenzym Q10)**

Ubichinon ist einer der Elektronenüberträger innerhalb der mitochondrialen Atmungskette. Antioxidans und Radikalfänger wie Glutathion.

- **Vitamin C und Vitamin E**

Die beiden Antioxidanzien wirken synergistisch, weshalb die gleichzeitige Kontrolle und ggf. Substitution **beider Vitamine** empfohlen wird.

Dies liegt daran, dass Vitamin C oxidiertes Vitamin E regeneriert. Vitamin C ist ein wichtiges Antioxidans im Plasma.

- **Kupfer und Zink** sind Kofaktoren der SOD1.

- **Mangan** ist Kofaktor der SOD2.

- **Selen** ist Kofaktor der GPX.

Die Kofaktoren, welche hier alle Metalle sind, liegen im Zentrum der Enzyme. Man nennt sie auch **Redoxfaktoren**, weil diese Metalle als „Elektronen-Reservoir“ dienen: Sie geben je nach Bedarf Elektronen ab oder nehmen sie auf. Dadurch ermöglichen sie erst die Redox-Reaktionen, die die Enzyme SOD bzw. GPX katalysieren.

Rationale Stufendiagnostik

Für die Untersuchung auf oxidativen Stress bzw. antioxidative Kapazität empfiehlt es sich, zunächst ein Screening durchzuführen und dann ggf. weiterführende Diagnostik zu veranlassen. Dabei gelten folgende Grundsätze:

- 1) Je größer der oxidative Stress, desto geringer die antioxidative Kapazität.
- 2) Endprodukte des oxidativen Stresses, wie Malondialdehyd (MDA), oxidiertes LDL (oxLDL) oder 8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin (OH₈DG) sind generell aussagekräftiger als Enzyme, da sie kaum Schwankungen unterliegen.

Ist die Aktivität eines Enzyms zu niedrig, sollten seine Kofaktoren kontrolliert werden. Darüber hinaus sind ggf. Substrate der Redox-Reaktionen, z. B. die beiden Vitamine C und E (gleichzeitig) zu bestimmen.

Somit kann die Stufendiagnostik in 3 Schritten erfolgen:

1. Screening:

| Untersuchung | Material |
|--------------------------------------|----------|
| Totale Antioxidative Kapazität (AOC) | Serum |

oder

| | |
|--------------------------------------|-----------------|
| Totale Antioxidative Kapazität (AOC) | Serum |
| oxidiertes LDL (oxLDL) | Serum |
| 8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin (OHDG) | Urin (gefroren) |

oder

| | |
|--------------------------------------|--|
| Totale Antioxidative Kapazität (AOC) | Serum |
| 8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin (OHDG) | Urin (gefroren) |
| Malondialdehyd (MDA) | Heparinplasma, gefroren oder Serum, gefroren |

2. Stufe:

| | |
|-----------------------------|---------------------|
| Superoxid-Dismutase (SOD) | EDTA-Blut |
| Glutathion-Peroxidase (GPX) | EDTA-Blut |
| Glutathion | EDTA-Blut, gefroren |
| Glutathion-Reduktase | EDTA-Blut |

3. Stufe:

| | |
|--|---|
| Kofaktoren Kupfer, Zink und Mangan bei erniedrigter SOD | Kupfer im Serum, Zink im Heparinblut, Mangan im EDTA-Blut |
| Kofaktor Selen bei erniedrigter GPX ggf. Vitamine C und E ggf. Ubichinon (Coenzym Q10) | EDTA-Blut Serum Serum |

Bei Verdacht auf nitrosativen Stress

Labordiagnostik:

| | |
|-----------------------|-------|
| Citrullin/g Kreatinin | Urin |
| 3-Nitrotyrosin | Serum |
| Arginin | Serum |

Der Nachweis von Citrullin im Urin ist Marker für die NO-Bildung. 3-Nitrotyrosin ist ein Biomarker für Peroxynitrit-Bildung.

Vitamin B12: wirkt gegen nitrosativen Stress am besten, da Gegenspieler von NO•.

Bei Hyperhomocysteinämie auch Vitamin B6 und Folsäure kontrollieren und ggf. substituieren.

Sämtliche B-Vitamine hemmen das Zytokin Interferon- γ (siehe oben, Kapitel Entzündungen). Ggf. sämtliche B-Vitamine einschl. **Vitamin B3 (Niazin)** und **B5 (Pantothensäure)** kontrollieren und ggf. substituieren.

Therapiemöglichkeiten

Die Möglichkeiten zur Therapie sind vielfältig. Dabei sollten folgende Grundsätze beachtet werden:

1. Keine hochdosierte Monotherapie, sondern **Kombinations-therapie** mit mehreren Substanzen, um „Verwerfungen“ innerhalb des empfindlichen Gleichgewichts zwischen Oxidanzien und Antioxidanzien zu vermeiden;
2. Nachdem die Defizite, z. B. im Rahmen einer rationalen Stufendiagnostik, erkannt bzw. eingegrenzt wurden, gilt: „Die Mittel geben, die helfen. Die Mittel weglassen, die nicht helfen.“

Im Folgenden nur einige Beispiele für Medikamente u. a. Therapeutika:

- **α -Liponsäure:** Antioxidans, welches andere Antioxidanzien wieder „zurückreduziert“ (d. h. regeneriert), nachdem die anderen Antioxidanzien zuvor oxidiert worden sind. Somit gleiches Wirkprinzip wie bei Glutathion (Regeneration durch Redox-Reaktionen). Durch α -Liponsäure werden u. a. regeneriert die Vitamine C und E sowie Glutathion.
- **γ -Tocopherol** (nicht α -Tocopherol)
- **Vitamine C und E** kombiniert
- **L-Carnitin**
- **Taurin**
- **Coenzym Q10**
- **Melatonin**
- **ω 3-Polyenfettsäuren**
- **N-Acetylcystein:** wirkt besonders gegen das Peroxynitrit-Anion (ONOO^-)

Bei unzureichender Aktivität der Enzyme SOD bzw. GPX **Kofaktoren** kontrollieren, d. h. Kupfer, Zink, Mangan bzw. Selen, und ggf. substituieren.

Quellen

Vincent et al.: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy, *Endocrine Reviews* 25(4): 612-628, 2004

Marnett et al.: Oxyradicals and DNA damage, *Carcinogenesis* vol21 no.3 pp.361-370, 2000

Cuzzocrea et al.: Antioxidant Therapy: A New Pharmacological Approach in Shock, Inflammation, and Ischemia/Reperfusion Injury, *Pharmacol Rev* 53: 135-159, 2001

Kunsch et al.: Oxidative Stress as a Regulator of Gene Expression in the Vasculature, *Circ Res.* 1999; 85: 753-766

Kuklinski: Nitrosativer Stress, Mitochondriopathie und Mikronährstoffe, Vortrag anlässlich der „Medizin 2006“, veranstaltet von der Landesärztekammer Baden-Württemberg

Stand: 1/2011

MVZ Laborzentrum Ettlingen GmbH
Otto-Hahn-Straße 18, 76275 Ettlingen

Tel. 07243 516 - 01 • Fax 07243 516 - 366

E-Mail: info@laborzentrum.org
www.laborzentrum.org