

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht den potentiellen Einfluss von UV-Licht auf Antioxidantien im intravasalen Kompartiment. Anlass dazu gaben Überlegungen über die grundlegenden molekularen Wirkmechanismen der Sonnen- bzw. UV-Wirkung auf den menschlichen Organismus.

Lange Jahre stand die UV-Wirkung auf die Haut als primäres Kontaktorgan im Zentrum des wissenschaftlichen Interesse und wurde in vielen Studien untersucht. Neuere Arbeiten untersuchen die zellulären und subzellulären Mechanismen der UV-Wirkung. Eine zentrale Rolle bei der molekularen Vermittlung der UV-Wirkung spielt die oxidative Belastung durch die Produktion von Reaktiven O₂ Spezies (ROS) (Thiele et al. 2001). Viele dieser ROS haben auf Grund ihrer Halbwertszeit eine rein lokale Wirkung, beeinflussen jedoch andere Stoffgruppen, deren Wirkung weit über den Ort der Bestrahlung hinausreicht. Viele dieser Stoffe modulieren das Immunsystem. Bisher untersuchte Mediatoren der Immunmodulation sind IL1 und IL6 (Tebbe et al. 1997, Valacchi et al. 2001), nuclear transcription factor kappa B (NFκB) (Tebbe et al. 2001, Saliou et al. 2001), Proteine der Bcl-2 Familie (Srivastava et al. 2001), Histamin (Mio 1999), DNA-Schäden (Garssen et al. 2000), induzierbare nitric-oxide-synthase (iNOS) (Suschek et al. 2001), die Isomerisation von trans-urocanic acid (UCA) zu cis-urocanic acid (Garssen et al. 2001), sowie die Vitamin E Konzentration (Packer et al. 2001). Einige Arbeiten beschreiben dabei systemische Immunmodulation durch UV-Bestrahlung (Sleijffers et al. 2001, Garssen et al. 2000). Eine Untersuchung über einen systemischen Effekt auf intravasale Antioxidantien liegt bisher noch nicht vor.

UV-Licht unterschiedlicher Wellenlängen wird von unterschiedlichen molekularen Strukturen absorbiert. Verschiedene Wellenlängen-Bereiche zeigen mit verschiedenen Stoffen ein spezifisches und charakteristisches Absorptionsverhalten. Dabei werden Elektronen in einen angeregten Zustand versetzt und gehen auf ein äußeres Orbital über. Diese Prozesse führen zu einer veränderten Ladungsverteilung. Die Ladungsverteilung ist Grundlage für die Charakteristika von Molekülen. Damit kann UV-Licht zu verändertem Bindungsverhalten und zum Aufbrechen von kovalenten Bindungen führen (De Gruijl 2000).

Als UVA-Spektrum wird das Licht im Wellenlängenbereich von 320-400 nm bezeichnet. Nach Peak et al. 1985 reagiert UVA vorwiegend unter Beteiligung von Chromophoren, die die spezifische Energie $h\nu$ von UVA absorbieren können. Diese Chromophore sind Aromaten mit Ringstrukturen und delokalisiertem π -Elektronensystem. Es konnte ferner gezeigt werden, dass zur Entstehung eines UVA-Erythems die Anwesenheit von Sauerstoff notwendig ist. Da Sauerstoff alleine nicht mit UVA reagiert, untersuchten Della Carbonare und Pathak 1992 die Rolle der dazugehörigen Chromophore. Es wurde gezeigt, dass diese Stoffe zur Bildung von Reaktiven O_2 Spezies und anderen reaktiven Produkten führte. Biologisch relevante Chromophore die mit UVA reagieren sind Porphyrine, NADH, NADPH und Flavine. Diese angeregten Chromophore reagieren nicht direkt chemisch, dafür ist die Energie $h\nu$ der Photonen zu niedrig, sondern geben einen geringgradig kleineren Energiebetrag $h\nu'$ weiter an reaktivere sauerstoffhaltige Moleküle. Das führt zu der Entstehung der beobachteten Reaktiven O_2 Spezies (ROS). Diese Reaktion wird indirekte UV-Reaktion oder Typ II Mechanismus genannt. In vielen Arbeiten wird für UVA-Strahlen und deren molekulare Mechanismen auch eine kanzerogene Wirkung auf die Haut beschrieben (Kawanishi und Hiraku 2001, Schmitz et al. 1994, de Gruijl 2000, de Gruijl et al. 2001, DeBuys et al. 2000). UVA-Strahlen, als längerwellige UV-Strahlen, durchdringen die humane Epidermis und werden vorwiegend in der Dermis absorbiert. Auch bei UVA-Strahlen spielen DNS Schädigungen eine zentrale Rolle bei der Hautschädigung. Diese werden jedoch nicht direkt vermittelt wie bei UVB sondern über Reaktive O_2 Spezies (Kim et al. 2002). Längerwellige UVA-Strahlen sind energieärmer als die kürzerwelligen UVB-Strahlen (Gange und Rosen 1986, Johnson 1984).

Als UVB-Licht wird das Licht im Bereich der Wellenlängen von 280-320nm bezeichnet.

Vielfach untersucht und bestätigt wurde die Reaktivität von Proteinen und DNS mit Licht aus dem UVB-Bereich (Peak et al. 1985, Cole et al. 1986, Carbonare und Pathak 1992, Wenczl et al. 1997, Chatterjee et al. 1990). Die Moleküle, die mit UVB reagieren, zeigen in der Regel konjugierte Doppelbindungen, meist mit Beteiligung von Stickstoffatomen und delokalisiertem π -Elektronen-System. Dabei kann die absorbierte Quantenenergie über den angeregten Molekülzustand zu einem

Aufbrechen von kovalenten Bindungen innerhalb der absorbierenden Moleküle führen. Anschließend können sich Cross-Links, d.h. unphysiologische Vernetzungen zu anderen Molekülen bilden. Diese Wirkung wird als direkte UV-Wirkung oder Typ I Mechanismus bezeichnet (Peak et al. 1985, Kawanishi und Hiraku 2001). Das kann dann die UV-induzierten Strangbrüche in der DNS und die Denaturierung von Proteinen zur Folge haben. Die DNS-Schädigung kann eine Beeinträchtigung der Zellfunktion zur Folge haben, welche zur karzinomatösen Entartung wesentlich beiträgt. Zahllose Fälle von Hautkrebs werden jedes Jahr auf diese Prozesse zurückgeführt (de Gruijl 2000, Berg et al. 2000, Garrsen et al. 2000, Ahmad et al. 2001). In vielen Studien wird UVB Strahlung zur standardisierten Tumorinduktion bei Nagetieren verwendet (Berg et al. 2000, Rossiter et al. 2001). Die Proteindenaturierung kann auch die extrazelluläre Substanz beeinträchtigen. Es können sich Botenstoffe bilden, wie z.B. das aus der Aminosäure Tyrosin gebildete Histidin. Histidin ist die Vorstufe zu Histamin und dient als Entzündungsmediator und wird für die erythematöse Wirkung mitverantwortlich gemacht (Mio et al. 1999). Weniger als 10% der einfallenden Wellenlängen aus dem UVB-Bereich durchdringen die Basalmembran der Epidermis und gelangen so in die Dermis (gegenüber ca. 30% der UVA Strahlung, in Abhängigkeit der Pigmentierung.) Dennoch ist UVB weitaus schädigender in seiner Wirkung auf das Kollagen der Haut als UVA (Bissett et al. 1989). Dem UVB-Spektrum wird eine 1000fach höhere hyperämisierende Wirkung zugeschrieben als dem Bereich der UVA-Strahlen. Daher findet sich für den UVB-Bereich in mancher Literatur das Synonym „Sonnenbrand-Spektrum“ (Piazena und Meffert 1994, Brickers 1994, El-Ghorr und Norval 1999). Ein kausaler Zusammenhang zwischen UV-Erythem und der Entstehung von Nicht-Melanom Hautkrebs wird von Naylor 1997 vermutet. Die Arbeit von Berg et al. 2000 konnte diesen Zusammenhang im hairless mice-Modell nicht bestätigen. In dieser Arbeit wurde die unterschiedliche Rolle von Transcription-Coupled Repair (TCR) und Global Genome Repair (GGR) untersucht, wobei ein direkter Zusammenhang von TCR-Defizienz und UV-Erythem zu finden war, jedoch weniger karzinomatöse Potenz als bei GGR-Defizienz. Garrsen et al. 2000 beschreibt, dass das UV-Erythem nicht mit den UVB-induzierten systemischen Immunmodulationen assoziiert ist.

Der UVC-Bereich umfasst die Strahlung mit der Wellenlänge von 100-280nm. Dieser Bereich ist bei der Sonnenstrahlung zu vernachlässigen, da er vollständig von der

Ozonschicht absorbiert wird und die Schichten unterhalb der Stratosphäre nicht erreicht.

1.1 Freie Radikale und oxidative Belastung:

Die vom UV-Licht absorbierte Energie beeinflusst Redoxpotentiale und katalysiert Redox-Reaktionen. Auf diese Weise kommt es zur oxidativen Belastung. In menschlichen Geweben liegen sehr viele korrespondierende Redoxpaare in ganz unterschiedlichen Konzentrationen vor, da die meisten Stoffe in der Lage sind, entweder Elektronen aufzunehmen, oder abzugeben (Halliwell 1990, Hanlon und Seybert 1997, Segal und Seng 1990, De Gruijl 2000). Die Homöostase des Redoxpotentials ist für die Funktion von Bioproteinen von grundlegender Bedeutung. In physiologischem Ausmaß sind oxidative Prozesse beteiligt an sehr vielen Stoffwechsel-Aktivitäten:

- Zytochrom P450 vermittelte Biotransformation,
- NO vermittelte Regulierung der glatten Muskelzellen.
- Bakterizide Wirkung der Makrophagen-Peroxisomen,
- Zellteilungsraten und Entzündungsreaktionen im Bereich der Dermis/Epidermis
- Zellteilungsraten und Entzündungsreaktionen bei allgemeinen Entzündungsprozessen
- Vitamin D-Synthese, damit maßgeblich am Ca^{2+} -Stoffwechsel,
- Enzyminduktion bei Belastung, z.B. in Muskel und Blut durch Arbeit (Kanter et al. 1985), in der Haut durch UV-Strahlung (Shindo et al. 94), in der Lunge bei Hypoxie (Frank 1982), in der Leber durch Ernährung, Alkohol, Drogen uvm. (Lopez-Torres et al. 1993).

Erhöhte oxidative Belastung im Gewebe kann viele Ursachen haben. Neben dem UV-induzierten lokalen oxidativen Stress in der Haut, entsteht oxidative Belastung durch erhöhten Sauerstoffumsatz z.B. bei physischer Arbeit (Heine et al. 1995, Döll 1994, Robertson et al. 1991), durch vermehrte Sauerstoffexposition (Clerch et al. 1991, Frank 1982), durch externe Aufnahme von Oxidantien in Form von Nahrung, Medikamenten oder Toxinen (Homer et al. 1985), durch Stoffwechselstörungen wie z.B. Favismus oder Diabetis Mellitus (Roesen et al. 2001, Herold 1999, Hierholzer

und Schmidt 1991, Black et al. 1985), sowie bei psycho-physiologischem Stress (Oishi et al. 1999).

Erniedrigte Antioxidantien liegen bei verschiedenen Stoffwechselstörungen und bei mangelndem Substratangebot vor, wie z.B. beim Fasten, Hungern, aber auch bei schweren Malabsorptions- und Maldigestionserkrankungen.

Entscheidend sind jedoch nicht die absoluten Konzentrationen der Einzelkomponenten, sondern die Relation im Gesamtgefüge. Denn jedes Antioxidans kann in zu hoher Konzentration auch nicht-toxische reaktive Verbindungen und physiologische Radikale mit Transmitterfunktion, wie z.B. NO oder Neurotransmitter neutralisieren, und somit eine schädigende Wirkung entfalten.

Oxidativer Stress ist beschrieben als Störung des Oxidantien/Antioxidantien-Gleichgewichts zugunsten der Oxidantien (Sies 1991, Bast et al. 1992). Die Ursache hierfür kann in niedrigen Konzentrationen der Antioxidantien und/oder in erhöhten Konzentrationen der Oxidantien liegen. (Für die Bestimmung einer Grenze zwischen oxidativer Belastung und oxidativem Stress gibt es derzeit keine einfache Messgröße.)

Einige Arbeiten konnten aufzeigen, dass erhöhte oxidative Belastung einen biopositiven Effekt haben kann:

Kanter et al zeigen 1995, dass bei schwimmtrainierten Mäusen die Katalase, Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase signifikant ansteigen, und ebenfalls signifikant die Kardiotoxizität von Doxorubizin abmildern. Für diese Doxorubizinwirkung ist oxidativer Stress als Ursache bewiesen.

Die Arbeit von López-Torres et al zeigt 1993 eine erhöhte Überlebensrate im Tierexperiment mit Fröschen. Dort wurde die oxidative Belastung auf pharmakologischem Wege ausgelöst, durch Hemmung der Katalase mit Aminotriazol.

M. Kihlström zeigte 1990 im Tierexperiment mit Ratten, dass Ausdauertraining einen Schutz vor reperfusionsbedingten Schädigungen im Myokard bietet. Für diese reperfusionsbedingten Schädigungen im Myokard und ZNS sind ebenfalls oxidative Prozesse als ursächlich nachgewiesen.

Vile et al. konnten 1997 an menschlichen Haut-Fibroblasten einen UV-induzierten Anstieg des Tumor-Supressor-Gens p53 nachweisen, und diesen weiter differenzieren zwischen reaktiven Sauerstoffspezies bedingtem, DNS-Strangbruch

bedingtem und UV-bedingtem Anstieg. Diese sind in Abhängigkeit des verwandten Spektrums unterschiedlich gewichtet, haben unterschiedliches Einfluss/Dosis-Verhalten und wirken synergistisch.

Bei der unphysiologischen oxidativen Belastung ist der Organismus nicht mehr in der Lage, die anfallende oxidative Belastung zu kompensieren, es resultieren schädigende Wirkungen. Diese reichen von reversiblen Funktionsverlusten über Dysplasie und Karzinogenese bis hin zum Zelltod. Für Oxidativen Stress ist eine Beteiligung bei mehr als 100 Krankheiten nachgewiesen, und für zahllose weitere vermutet (Halliwell 1992, Cross et al. 1987, Terasawa et al. 2000, Roesen et al. 2001)

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) ist der Sammelbegriff für diejenigen Moleküle, die z.B. durch absorbierte Photonen-Energie aktiviert werden und die oxidative Belastung im Gewebe vermitteln. Reaktive Sauerstoffspezies subsummiert Sauerstoffradikale und andere Stoffe, die ihrer Elektronenkonfiguration nach nicht zu den Radikalen zählen, aber aufgrund ihrer ebenfalls sehr hohen Reaktivität ähnlich unspezifisch und unkontrolliert mit ihrer Umgebung reagieren. Zu den echten Radikalen zählen Perhydroxylradikale, Hydroxylradikale und Peroxylradikale. Zu der zweiten Untergruppe zählen Wasserstoffperoxyd und Singulett-Sauerstoff. Die Halbwertszeiten (HWZ) sind inhomogen, bis auf die der Peroxylradikale jedoch sehr kurz, so dass vorwiegend lokale Wirkungen möglich, bzw. längere Diffusionsstrecken nicht möglich sind. Packer und Glazer 1988 stellten die gegenwärtigen Methoden bei der Analyse von Sauerstoffradikalen zusammen.

Oxidative Belastung, die durch die UV-Einwirkung hervorgerufen wird, wurde bereits oft untersucht und beschrieben (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, Klotz et al. 2001, Wenk et al 2001, Peus und Pittelkow 2001, Cadet et al. 2001).

UV-Licht zählt zu den wichtigsten Quellen oxidativer Belastung für die Haut im Alltag. Diese oxidative Belastung wird auch für die kanzerogene UVA-Wirkung

verantwortlich gemacht (de Gruijl 2000, de Gruijl et al 2001). Sie ist auf wellenlängen-spezifische Mechanismen zurück zu führen. Eine Differenzierung nach den Wirkungen zu den verursachenden Spektren erscheint möglich und aufschlussreich (Segal und Seng 1990). Da diese verschiedenen Mechanismen aber nicht streng mit der Trennung von UVA nach UVB bei 320 nm übereinstimmen, gibt es neben Synergie-Effekten viel Überschneidungen (Kawanishi und Hiraku 2001, Van der Leun 1987). Auch gegenläufige Effekte werden für die beiden Spektren beschrieben (Garssen et al. 2001). Das natürliche UV-Spektrum des Sonnenlichts umfasst beide UV-Bereiche. Für die Entstehung von reaktiven O₂ Spezies unter UV-Licht spielt der Sauerstoffgehalt von Medium und Zielgewebe eine wichtige Rolle (Carbonare und Pathak 1992, Youn et al. 1988).

Viele Arbeitsgruppen untersuchen beide UV-Bereiche nicht getrennt, sondern ein Spektrum mit sonnenähnlicher UVA- und UVB-Gewichtung (Shindo et al. 1993 und 1994, Punnonen et al. 1991, Vile et al. 1997, Piazena und Meffert 1994, Scherf et al. 1985). Andere Arbeitsgruppen versuchen gerade diese Unterschiede zwischen UVA und UVB zu erforschen (Bissett et al. 1989, Carbonare und Pathak 1992, Peak et al. 1985).

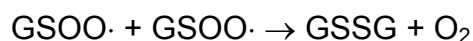
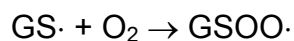
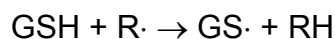
1.2 Antioxidantien und Antioxidatives System

Antioxidantien wirken einer Gewebsschädigung durch reaktive Sauerstoffspezies bzw. durch oxidative Prozesse entgegen. Das antioxidative System umfasst die inhomogene Gruppe jener Stoffe, die an der Homöostase des Redoxpotentials im Gewebe beteiligt sind (Yu 1995, Halliwell 1992, Sies 1992, Cross et al. 1987, Shindo et al. 1993, Fuchs et al. 1989, Shindo et al. 1994, Harris 1992, Heine et al. 1995). Halliwell 1992 gibt folgende Definition von Antioxidantien: Ein Antioxidans ist „jede Substanz, die, wenn sie in niedrigen Dosen vorliegt - verglichen zu denen der oxidierbaren Substrate - die Oxidation dieser Substrate signifikant verringert oder hemmt“. Charakteristisch für ein Antioxidans ist, dass es dabei nicht zu einem maßgeblichen Schaden im Gewebe kommt.

Antioxidativ wirksam sind im hydrophoben Milieu Vitamin E, und im hydrophilen Bereich Glutathion. Involviert in diese Prozesse sind Enzyme, die maßgeblich zur wirksamen antioxidativen Abwehr beitragen. Dazu zählen die Glutathionreduktase (GR), Glutathion-S-Transferase (GST), Glutathionperoxidase (GPX) und Superoxiddismutase (SOD).

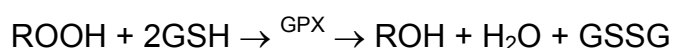
Exemplarisch sei hier kurz das Glutathion (GSH) dargestellt. Glutathion ist ein Tripeptid mit einer freien SH-Gruppe. Zwei solche Moleküle können im Rahmen von Oxidationsprozessen zum Glutathiondisulfid (GSSG) reagieren. Von den zwei dabei freigesetzten Elektronen dient eins dazu, das schädliche Oxidans zu reduzieren. Bei diesem Prozess können, je nach Oxidans, zwei Protonen freierwerden, die als H^+ und H mit anderen Stoffen in Reaktion treten.

Wenn das Oxidans ein echtes Radikal ist, stellt sich diese Reaktion als Gleichung formuliert wie folgt dar:



Die beiden Zwischenprodukte Thiylradikal ($GS\cdot$) und Peroxylsulphenylradikal ($GS00\cdot$) sind dabei reaktive Zwischenformen, welche bereits deutlich weniger schädliche oxidative Potenz als das Ausgangsradikal $R\cdot$ haben.

Unter Anwesenheit des Enzyms Glutathionperoxidase (GPX) kommt es dabei nicht zu diesen Zwischenschritten, bei denen das entstandene $GS00\cdot$ ebenfalls eine - wenngleich wesentlich weniger schädliche - Radikalaktivität besitzt.



Für Vitamin E gilt ebenfalls das Wirkprinzip, dass es mit sehr hoher Affinität in Reaktion tritt. Lipidperoxide entstehen in Kettenreaktionen, in denen Peroxylradikale mit anderen Lipiden mit Geschwindigkeitskonstanten von etwa $50 \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ reagieren. Diese Peroxylradikale reagieren mit Vitamin E jedoch 10^4 bis 10^5 mal schneller (Sies 1992). Dabei reagiert ein Peroxylradikal ($ROO\cdot$) mit der phenolischen

Hydroxylgruppe des Vitamin E zum organischen Hydroperoxid und dem weniger schädlichen Vitamin E-Radikal (Tocopheryloxylradikal). Die Kettenreaktion der Lipidperoxidation ist damit beendet, da das Vitamin E-Radikal nicht mehr mit Lipiden reagiert. Dieses weniger reagible, und damit weniger aggressive Zwischenprodukt kann z.B. über Glutathion weiter abgebaut werden, ohne dass dabei Schaden für die Zelle entsteht. Packer et al. 2001 beschreiben eine Rolle von Vitamin E in der Zellsteuerung und im Fettstoffwechsel.

Die Glutathionreduktase (GR) führt bereits oxidiertes Glutathion, also Glutathiondisulfid in den reduzierten Zustand Glutathion zurück. Dabei wird $\text{NADPH} + \text{H}^+$ zu NADP^+ umgesetzt. Diese enzymkatalysierte Reaktion ist irreversibel und verantwortlich für den sehr hohen GSH:GSSG Quotienten, bzw. dafür, dass Glutathion die Thiol-Gruppe in hoher Konzentration zur Verfügung stellen kann (Meister and Anderson 1983).

Die Glutathion-S-Transferase (GST) katalysiert die Konjugation von Glutathion mit reaktiven Substanzen. Diese werden über die SH-Gruppe kovalent an Glutathion gebunden. Reaktive Sauerstoff Spezies, Lipidperoxide, aber auch Hormone und Prostaglandine werden mit Glutathion konjugiert und dann der weiteren Biotransformation, z.B. über die γ -Glutamyl-Transferase zugeführt. Neben körpereigenen Produkten katalysiert die Glutathion-S-Transferase aber auch die Biotransformation von zahlreichen körperfremden Stoffen wie Lebens- und Arzneimitteln (Meister and Anderson 1983).

Die Glutathionperoxidase (GPX) ist wesentlich am Abbau von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) beteiligt. Zwei Moleküle Glutathion reagieren mit Wasserstoffperoxid unter Einwirkung der Glutathionperoxidase zu Glutathiondisulfid und zwei Molekülen Wasser. Im Erythrozyten schützt die Glutathionperoxidase damit die Membran vor Lipidperoxidation. Darüber hinaus ist die Glutathionperoxidase vermittelte Reaktion an der Bereitstellung von NADPH und an der Biosynthese und Regulation der Prostaglandine beteiligt (Meister and Anderson 1983).

Die Superoxiddismutase (SOD) zählt ebenfalls zum antioxidativen System. Sie ist unabhängig von Glutathion oder anderen Quenchern und katalysiert den Umsatz von

Superoxidradikalen (O_2^-) zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Superoxidradikale entstehen im Rahmen der Atmungskette als Nebenprodukt, sowie bei allen Geweben, die einem hohen Sauerstoffpartialdruck ausgesetzt sind. Das entstandene Wasserstoffperoxid muss weiter transformiert werden, da es noch eine beträchtliche Potenz besitzt, oxidative Schäden zu verursachen. Die weitere Transformation geschieht über die oben beschriebene Glutathionperoxidase (Bast 1992).

Die hier aufgeführten Bestandteile der antioxidativen Abwehr fügen sich so zu einem System zusammen. Einzelne Komponenten können auch als Prooxidans wirken, wenn das Gleichgewicht zwischen den Substanzen gestört ist. Aufgrund dieses Ineinandergreifens der einzelnen Stoffpaare und Enzyme kann man eine Aussage über den Zustand der antioxidativen Abwehr nicht anhand einer Einzelsubstanz treffen. Für die Haut als primärer Ort der Reaktion ist dieses antioxidative System beschrieben von Thiele et al 2001.

Shindo et al. 1994 und Punnonen et al. 1991 beschreiben, wie sich die einzelnen Antioxidantien der Haut im zeitlichen Verlauf nach einer einmaligen Bestrahlung mit einem sonnenähnlichem UV-Spektrum verhalten. Dabei zeigte sich, dass die Aktivität der gleichen Antioxidantien oft zuerst abnehmen, und im weiteren zeitlichen Verlauf über das Ausgangsniveau anzusteigen.

Eine UV-induzierte Abnahme antioxidativer Bausteine in der Haut ist beschrieben worden für die Superoxiddismutase, Glutathion-Reduktase, Glutathion, Vit C, Ubiquinol 9, Ubiquinon 9, Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure. Ein reaktiver Anstieg nach UV-Belastung wurde für die Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionreduktase, Glutathion-S-Transferase, und Vit E beschrieben.

Neben der Haut besitzen auch alle anderen Gewebe ein antioxidatives System. Insbesondere bei Geweben mit starker Sauerstoffexposition wie Lunge und Erythrozyten wird die elementare Rolle des antioxidativen Systems zunehmend deutlich (Frank 1982, Toth et al. 1984, Andersen et al. 1997, White et al. 1989, Brown et al. 1989).

Das antioxidative System nimmt im Erythrozyten eine Sonderrolle ein. Der Erythrozyt ist extrem hohen Sauerstoffpartialdrücken exponiert, und mit einem sehr gut

ausgebildeten antioxidativen System ausgestattet. Andererseits verfügt er über keine eigene Proteinbiosynthese. Damit kann er auf veränderte Anforderungen nicht mit vermehrter Enzymsynthese reagieren. Durch seine Doppellipidmembran bildet der Erythrozyt ein eigenes Kompartiment, von welchem nur ein eingeschränkter Austausch mit dem umgebenden Milieu möglich ist. Die Konzentrationen intraerythrozytärer Antioxidantien betragen ca. das 20- (Glutathionperoxidase) bis 200000-fache (Superoxiddismutase) gegenüber der plasmatischen Fraktion.

Diese Spezifika und die leichte Verfügbarkeit machen den Erythrozyten besonders interessant für Untersuchungen zum oxidativen Stress.

Untersucht wurde der Erythrozyt bislang auf oxidative Belastung durch Sport (Marzatico et al. 1997, Kanter et al. 1985), bei Krankheit (Yasa et al. 1999, Kotake et al. 1998, Atalay 1997) und Medikamentenapplikation (Marotta et al. 1997, Erdinçler et al. 1997). Bezüglich oxidativer Belastung durch externe UV-Applikation und deren Wirkung auf tiefere Kompartimente wie Plasma und Erythrozyt gibt es bislang keine adäquaten Daten.

Bei der Untersuchung des antioxidativen Systems in der Sportmedizin konnte einerseits demonstriert werden, dass eine erhöhte oxidative Belastung durch erhöhten Sauerstoffumsatz bei Arbeit zu einer Abnahme der Antioxidantien im Sinne eines Verbrauches führt (Duthie et al. 1990, Döll 1994, Heine et al. 1995). Andererseits wurde gezeigt, dass der Organismus kompensatorisch sein Antioxidatives System verbessern kann (Ohno et al. 1988, Kihlström 1990, Kanter et al. 1985, Evelo et al. 1992, Robertson et al. 1991). Dieses bietet dem Organismus dann einen verbesserten Schutz, auch gegen oxidativen Stress anderer Ursachen. Diese Adaptation des antioxidativen Systems wird für die gesundheitsfördernden Auswirkungen von Sport mitverantwortlich gemacht (Kanter et al. 1985, Kihlström 1990).

Bisher ist unerforscht geblieben, ob und wie sich die beschriebenen lokalen UV-induzierten Veränderungen im antioxidativen System auch auf das antioxidative Gefüge im Blut auswirken. Mit der vorliegenden Arbeit wird die Brücke von äußerer UV-Anwendung zu wichtigen Antioxidantien des Blutes geschlagen. Dabei haben wir das Blut getrennt nach der erythrozytären und der plasmatischen Fraktion

untersucht, um den Charakteristika dieser beiden Kompartimente gerecht werden zu können.