

# ZELLSCHUTZ DURCH ANTI-OXIDANTIEN

P. H. Lauda, Wien

Freie Radikale sind Atome und Moleküle mit einem ungepaarten Elektron, die Halbwertszeit der meisten Radikale beträgt nur einige Mikro- oder Millisekunden. Sie sind, chemisch gesehen, sehr instabil, hochreaktiv und reagieren mit den sie umgebenden organischen und anorganischen Verbindungen. Dabei entstehen meistens wieder neue Radikale (Kettenreaktion). Sauerstoffradikale zerstören auf diese Art wichtige Zellstrukturen (Phospholipide), Proteine und Nukleinsäuren.

Für das biochemische Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Freien Radikale sind vor allem vier Begriffe von besonderer Bedeutung: Redoxsubstanz, Redoxpotential/Redoxsysteme, Reduktion und Oxidation. Mikronährstoffe sind Redoxsubstanzen, d.h., entsprechend ihrer Stellung im Redoxsystem können sie oxidierend und/oder reduzierend (anti-oxidativ) wirken. Das Redoxpotential ist ein Maß dafür, ob eine Substanz oxidierend oder reduzierend wirkt, es wird als elektrische Spannung in Volt angegeben. Eine Substanz mit dem positiveren (bzw. negativeren) Potential ist eher in der Lage eine andere Substanz mit dem negativeren (bzw. positiveren) zu oxidieren (bzw. reduzieren) (Tab. 1).

## Tab. 1 Redoxkette (separater Text)

Die genaue Kenntnis der Redoxsysteme ist bei der Gabe von Anti-Oxidantien grundlegend! Jedes Vitamin kann demnach reduzierend, aber auch, unter bestimmten Bedingungen, oxidierend wirken. Vitamine weisen also eine Redoxkaskade entsprechend ihrer Redox-Potentiale auf, sie reicht von etwa +110 mV (Vit. E) bis -340 mV (Nikotinsäureamid). Wenn zum Beispiel Vitamin E durch die Reduktion (Neutralisation) eines Radikals selbst zum Tocopheryl-Radikal umgewandelt wird, kann dieses wiederum durch Coenzym Q10 reduziert (regeneriert) werden. CoQ 10, ein amphiphiles Anti-Oxidans mit einem niedrigeren Redox-Potential (+ 100 mV) „recycelt“ gleichsam Vit. E. Es bleibt dadurch dem Körper erhalten, da es ohne dieses „Redox-Recycling“ ausgeschieden werden würde. CoQ 10 ist außerdem imstande, Radikale aus dem lipophilen in das wässrige (hydrophile) Kompartiment zu überführen, wo dann wasserlösliche Anti-Oxidantien den Elektronentransport übernehmen.

Der Körper macht sich das enorm zerstörerische Potential der Freien Radikale vor allem im Rahmen von Abwehr- und Schutzreaktionen zunutze, Freie Radikale sind somit für das Überleben des Gesamtorganismus von elementarer Bedeutung. Das Hydroxylradikal zum Beispiel ist aufgrund seines enorm hohen oxidierenden Potentials von +2300 mV imstande, Viren, Bakterien, Tumorzellen usw. im wahrsten Sinne des Wortes zu verbrennen.

Oxidative und reduktive Vorgänge sind somit elementare biochemische Reaktionen im (physiologischen) Intermediärstoffwechsel der Zelle. Dabei entstehen unter anderem die hochreaktiven und wegen ihrer Toxizität für den Menschen besonders bedeutsamen

Sauerstoffradikale. Im englischen Schrifttum hat sich für Radikale, die vom Sauerstoff stammen, der begriff ROS (Reactive Oxygen Species) durchgesetzt (Tab. 2).

Wasserstoffsuperoxid  $H_2O_2$ ; HO-OH (noch kein Radikal, aber Quelle aller übrigen O-Radikale)

Hydroxylradikal HO.

Superoxidradikal HO-O.

Superoxidanion  $O_2^{\cdot -}$

Nitoxylradikal NO.

Fettsäureperoxidradikal R-OO.

Perhydroxylradikal HO $_2$ .

### **Tab. 2 ROS**

Bei der Entstehung von Freien Radikalen kann zwischen endogenen und exogenen Ursachen unterschieden werden. Endogene Radikalbildner sind vor allem die Atmungskette, oxidative Enzyme und Granulozyten (kontrollierte Entzündungsreaktionen). Exogene Radikalbildner sind insbesondere Umweltgifte (Xenobiotika) wie Blei, Cadmium, Quecksilber, Organochlorpestizide, Herbizide, Stickoxide, Ozon, Smog, Abgase und Stäube aus Straßenverkehr und Industrie, Zigarettenrauch, Röntgen- und UV-Strahlung sowie eine Vielzahl von Arzneimitteln (z.B. Antibiotika, Kontrazeptiva, Paracetamol, Zytostatika).

Freie Radikale spielen einerseits bei vielen Abwehr- und Schutzreaktionen im Organismus eine wesentliche Rolle, sie sind absolut lebensnotwendig (Abtötung von Bakterien und Viren, Eliminierung entarteter Zellen, usw.). Andererseits, können sie, unter bestimmten Bedingungen, auch körpereigene Strukturen angreifen und schädigen. Dieser Zustand, als Oxidativer Stress bezeichnet, wird mit einer Vielzahl von Symptomen, Syndromen und Krankheiten in Verbindung gebracht (Tab. 3).

- Karzinome, Tumoren
- Atherosklerose, Arteriosklerose, Infarkt
- Arthrose, Chron. Gelenksentzündungen („Rheuma“)
- Lungenkrankheiten (Asthma bronchiale, COPD, etc.)
- AIDS
- Neurodegenerative Erkrankungen des ZNS (Multiple Sklerose, Mb. Parkinson, Demenz, Alzheimer)
- Fibromyalgie, div. Schmerzsyndrome (Weichteile, Kopf, Rücken)
- Vorzeitige Alterungserscheinungen (Haut, Gehirn, Auge, etc.)
- Chronische Müdigkeit CFS, MCS
- Katarakt, Makuladegenerationen (AMD)
- Leberschäden

- Allergien
- Chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa)
- Hautkrankheiten, -irritationen, Ekzeme, Haarausfall
- Ischämie, Hypoxie, Schock, Reperfusionsschaden
- Sepsis, SIRS
- ARDS

### **Tab. 3 Radikal-assoziierte Symptome und Krankheiten**

Aufgrund der enormen Reaktivität und Aggressivität von Freien Radikalen mit der Fähigkeit, sämtliche biologische Strukturen in der Zelle zu attackieren und zerstören, besitzt die Zelle ein ausgeklügeltes Abwehr- und Schutzsystem dagegen. Es kann in primäre, sekundäre und tertiäre Anti-Oxidantien eingeteilt werden. Primäre Anti-Oxidantien verhindern die Neubildung von Freien Radikalen, während sekundäre neugebildete Radikale eliminieren bzw. unschädlich machen. Tertiäre Anti-Oxidantien reparieren Zellschäden (Tab. 4).

**Primäre Anti-Oxidantien:** Glutathion-S-Transferasen GST, Glutathion - Peroxidase GPX, Glutathionreduktase GR, Catalase CAT, Superoxiddismutase SOD, Transferrin, Ferritin, Caeruloplasmin, u.a.

**Sekundäre Anti-Oxidantien:** Tocopherole (Vit. E), Ascorbinsäure (Vit. C), Beta-Karotin, Alpha-Liponsäure, Taurin, Harnsäure, Cholesterin, Bilirubin, Albumin, u.a.

**Tertiäre Anti-Oxidantien:** Methionin-Sulphoxid-Reduktase, DNA- Reparaturenzyme, u.a.

### **Tab. 4 Anti-oxidatives Schutzsystem der Zelle**

Eine weitere gebräuchliche Einteilung anti-oxidativer Substanzen bzw. Systeme ist jene in Enzymatische und Nichtenzymatische.

Die Metalle Kupfer, Eisen, Chrom und Vanadium induzieren oxidative Schädigungen in erster Linie durch Fenton-artige Reaktionen mit Produktion von Superoxidanion ( $O_2^-$ ) und Hydroxylradikalen (HO.).

Hydroxylradikale initiieren unter anderem die Lipidperoxidation, ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus in der Atheroskleroseentstehung. Der erste Schritt ist dabei die Oxidation von LDL, das reich an Cholesterin und mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) ist (1).

Bei Eisenüberladung kann zusätzlich auch Vitamin C Oxidativen Stress induzieren, da es an Ferritin gebundenes Eisen ( $Fe^{3+}$ ) zu prooxidativem  $Fe^{2+}$  reduziert. Schon aus diesem Grund ist die Verabreichung von Vitamin C ohne vorherige Analyse des Vitamin C - Spiegels im Serum sowie des Eisenstatus nicht empfehlenswert.

Aufgrund der komplexen biochemischen Abläufe und der vielfältigen gegenseitigen Wechselwirkungen ist es generell nicht vertretbar, Anti-Oxidantien „blind“ zu geben, d.h. ohne vorherige Laboranalysen im Blut (Serum, intrazellulär) und Harn (2).

Glutathion ist ein Tripeptid, bestehend aus den Aminosäuren Glutamin, Glycin und Cystein. Abgekürzt mit GSH bezeichnet SH die reduzierende Sulfhydrylgruppe, ein wichtiger Elektronendonator. Durch die Prostitution dieser SH-Gruppe ist es an der Entgiftung von Pilztoxinen (Aflatoxinen), Aldehyden, aromatischen Kohlenwasserstoffen und Pestiziden, insbesondere der höchsttoxischen Epoxide, beteiligt. Dabei entsteht oxidiertes Glutathiondisulfid GSSG, das durch NADPH zu GSH rückreduziert wird. Optimalerweise sollte GSSG kleiner als 10% des Gesamtglutathions sein. GSH wird vor allem als Konjugationsfaktor verbraucht und spielt eine Rolle im Thiol-Austauschsystem. Glutathion ist beim Menschen die wichtigste reduzierende Substanz in der Zelle. Jede Zelle mit einem ausreichendem Gehalt an Glutathion ist infekts-, toxin-, umwelt- und krankheitsresistent. Die Ursachen, die zu Glutathionmangel führen können, sind vielfältig. Glutathiondefizite entstehen unter anderem bei „blinder“ Gabe von Anti-Oxidantien und anderer Mikronährstoffe (Tab. 5).

- Chronische, „blinde“ Überdosierung anti-oxidativer Vitamine und Mikronährstoff (reduktiver Stress / biliäre GSH-Verluste)
- Mangel an Glycin, Glutamin, Cystein (Methionin)
- Glutaminmangel bei PCB-Belastung
- Vit. B2-Mangel
- Schwermetallbelastung (Pb, Cd, Hg)
- Azidose
- Xenobiotika-Entgiftung
- Flavonoidarme Ernährung
- Defizite an Vitaminen (z.B. C,E) u. anderer Anti-Oxidantien

**Tab. 5 Ursache von GSH-Defiziten**

Glutathiondefizite spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Karzinomen, Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen und Auswirkungen von Xenobiotikabelastungen. Bei nachgewiesenen Defiziten an GSH kann es effektiv durch die Gabe von Prekursoren wie Alpha-Liponsäure, Acetyl-Cystein, Silymarin (Milch der Mariendistel) und Methionin (S-Adenosyl-Methionin) regeneriert werden. Oral oder parenteral zugeführtes Glutathion selbst scheint wirkungslos zu sein.

Silymarin stimuliert außerdem die hepatische Proteinsynthese und fördert damit die Regeneration und Ersatz geschädigter Leberzellen, was insbesondere bei Hepatitis und Zirrhose von Bedeutung ist.

Der labormäßigen Diagnostik des Glutathionsystems im Rahmen des Oxidativen-Stress-Profiles ist von besonderer Bedeutung, dessen Analytik darf auch bei keiner umweltmedizinischen Diagnostik oder auch beim Karzinompatienten fehlen (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)!

Eine grundlegende Funktion der Zelle ist die Entgiftung von Schadstoffen (Tab. 6). Xenobiotika, Medikamente usw. werden in der Phase-I-Reaktion durch Oxidation, Reduktion oder Hydroxylierung über die Cytochrom-Mischoxidasen metabolisiert, dabei entstehen häufig hochtoxische, radikalische, elektrophile Metabolite wie die Epoxide. Dieser Vorgang wird auch als Giftung bezeichnet. In der anschließenden Phase II werden über Acetylierung, Sulfatierung und Konjugation die Metabolite an Aminosäuren, Glucuronsäure und Glutathion gekoppelt und aus dem Körper ausgeschieden (Glutathion-S-Transferasen GST, N-Acetyl-Transferase NAT 2). Die Aktivität der GST's korrelieren meist direkt mit der intrazellulären GSH-Konzentration!

- Detoxifikation Phase I + II (Detox-Test, Coffeinmetaboliten)
- Cytochrome-P 450 CYP 1A2, CYP 2A6
- N-Acetyltransferasen NAT2, Sulfattransferasen, Xanthinoxidase XO
- Benzoatclearance BCL, Glucarsäure GLC

ggf. Gentest bei V.a. NAT 2- bzw. GST-Polymorphismus (Nulltyp)

#### **Tab. 6 Empfohlene Labordiagnostik Detoxifikation**

Die Glutathion-S-Transferasen sind eine Gruppe multifunktionaler Isoenzyme, sie detoxifizieren Biocide, Phase I-Metaboliten, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Ethylenglykole, Polychlorierte Biphenyle PCB, Aflatoxine und andere Xenobiotika. Es existieren vier verschiedene Hauptformen: GST-alpha, GST-mu, GST-pi und GST-theta mit unterschiedlicher, zum Teil überlappender Substratspezifität. GSTs kommen sowohl im Cytosol als auch im endoplasmatischen Retikulum der Zellen vor und werden gewebspezifisch exprimiert. Die höchsten Aktivitäten findet man in der Leber, Dünndarm, Niere, Nebenniere und Hoden. Klinisch wichtig ist, daß es bei der GST-mu, GST-pi und GST-theta Defektvarianten mit eingeschränkter bzw. sogar fehlender Enzymaktivität gibt (Polymorphismus). Menschen mit diesen genetisch determinierten Polymorphismen haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko, vor allem bedingt durch eine besondere Suszeptibilität gegenüber Xenobiotika. Dies ist auch eine der Erklärungen dafür, warum es individuelle Unterschiede bei der Erkrankungswahrscheinlichkeit durch Schadstoffe gibt. Durch einen Gentest können diese Polymorphismen untersucht werden.

Bereits 1993 empfahl ein Expertengremium der WHO im „Internationalen Programm on Chemical Safety (IPCS)“, bei Chemikaliensensitiven den Genpolymorphismus zu untersuchen (12). Als Suszeptibilitätmarker anerkannt wurden aus der Phase I die Aryl-Hydrocarbon-Hydroxylase (CYP 1A1, 2E1) sowie die Debrisoquin-4-Hydroxylase (CYP 2D6) und aus der Phase II die Glutathion-S-Transferasen (GST)  $\mu$ ,  $\pi$ , Theta (M1, Pi, T1) sowie die N-Acetyltransferase. Diese Empfehlungen sollten in der täglichen Praxis, insbesondere auch bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen, beachtet werden!

Kuklinski stellt fest, daß die Mehrheit der Deutschen zu den „schwachen“ Entgiftern gegenüber neuzeitlichen Xenobiotika-Belastungen im häuslichen und beruflichen Umfeld gehören. Eigene

Erfahrungen belegen, daß dies in ähnlicher Weise auch für Österreicher zutrifft. Bei „schicksalhaften“ Krankheiten muß den Gründen nachgegangen werden. Bei Personen mit Gendelektionen der GST gibt es keine Richt-, Grenz- und Toleranzwerte von Schadstoffen am Arbeitsplatz oder in der Wohnung. Literaturdaten über biologische Halbwertszeiten einzelner Xenobiotika müssen gleichfalls korrigiert werden, da sie den Enzym polymorphismus, insbesondere den von Zwei- oder Dreifach-Gendelektionen der GST, nicht berücksichtigten (13).

Die Diagnostik anti-oxidativer Enzyme wie der GST, Glutathionperoxidase GPx, Katalase CAT und Superoxiddismutase SOD darf bei keiner Untersuchung fehlen (14, 15, 16)! GPx, CAT und SOD können die besonders gefährlichen ROS quenchen und dadurch unschädlich machen. Eine Veränderung im Aktivitätsmuster dieser Enzyme spielt in der Pathogenese des Magencarcinoms in Zusammenhang mit *H. pylori* eine wichtige Rolle. Smoot et al. fanden dabei einen Aktivitätsanstieg der GPx, CAT und SOD bei gleichzeitiger Reduktion des 8-OH-dG. 8-OH-2'-Deoxyguanosin ist Hauptmetabolit der zellulären und mitochondrialen DNA-Oxidation nach Schädigung durch ROS (17, 18).

Besonders geschützt werden durch Anti-Oxidantien müssen empfindliche Zellstrukturen wie die Phospholipidmembran, Organellen im Zytosol und DNA/RNA. Schätzungen gehen davon aus, daß ein Mitochondrium allein durch die notwendige Sauerstoffverarbeitung pro Tag etwa 30 Millionen (!) Freie Radikale bildet.

Für den Menschen werden gleichfalls pro Tag etwa 10.000 oxidative DNA-Schäden angenommen, die natürlich sofort „repariert“ werden müssen, was allerdings nur bei einer ausreichenden täglichen Aufnahme an Mikronährstoffen und Anti-Oxidantien möglich ist.

Die Behauptung, man könne mit einer „ausgewogenen“ Ernährung den täglichen Bedarf an Mikronährstoffen decken, muß sehr bezweifelt werden! Solche Behauptungen beruhen meist auf Berechnungen und Schätzungen und weniger auf objektiven Blutanalysen. Sie sind also eher theoretischer Natur und somit kaum geeignet, die komplexen biochemischen Abläufe und Wechselwirkungen im menschlichen Organismus auch nur annähernd zu erfassen.

Ähnlich sind auch die Empfehlungen der DGE sowie RDA betreffend die täglichen Aufnahme von Mikronährstoffen zu sehen.

Weitgehend unbeachtet bleibt bei solchen Aussagen und Empfehlungen auch die Tatsache, daß schon alleine durch die heutigen Umweltbelastung der Menschen ein höherer Bedarf an Anti-Oxidantien und Mikronährstoffen besteht. Nicht beachtet wird weiters, daß der Mikronährstoffgehalt in vielen Lebensmitteln, im Vergleich zu früheren Jahren, deutlich abgenommen hat bzw. kaum mehr vorhanden ist (Tab. 6). Ursachen hierfür sind vor allem der saure Regen, Überdüngungen und Mehrfachernten.

#### **Tab. 7 Mikronährstoffgehalt einiger ausgewählter Obst- und Gemüsesorten**

Eigene, konsequent durchgeführte Laboranalysen im Blut und Harn zeigen Mikronährstoff-Defizite, sowohl bei gesunden wie auch kranken Menschen. Das Ausmaß der Defizite reicht von latent bis hin zu ausgeprägten Mangelzuständen!

Bei den Vitaminen sind dies insbesondere Riboflavin (B2), Niacin (B3), Pyridoxin und Pyridoxal-5-phosphat (B6), Cyanocobalamin (B12), Panthotensäure, Folsäure, Ascorbinsäure (C) und Biotin (H), während bei den Mineralstoffen und Spurenelementen vor allem Magnesium, Kalium, Calcium, Zink, Cobalt, Chrom, Nickel, Molybdän sowie das intrazelluläre Eisen und Kupfer betroffen sind.

Enge Zusammenhänge mit diesen Defiziten an Mikronährstoffen müssen Defizite in der Detoxifikation. Sie betreffen die Phase I und II auf Cytochrom- und Glutathionebene (Leber) sowie die NAT 2. Erhöhte Werte für die XO korrelieren mit der aktuellen Schadstoffbelastung im Organismus.

Allein durch exakte Laboranalysen läßt sich der tatsächliche Bedarf an Mikronährstoffen und Anti-Oxidantien ausreichend genau beurteilen. Jeder Mensch ist, was seinen täglichen Bedarf an Mikronährstoffen betrifft, einzigartig, ähnlich seinem genetisch determinierten Fingerabdruck. Es steht außer Diskussion, daß es nach wie vor grundlegend ist, durch die tägliche Ernährung eine möglichst große Menge an Anti-Oxidantien sowie anderer essentieller Mikronährstoffe aufzunehmen.

Fragen nach den Ernährungsgewohnheiten sind somit bei der Anamnese obligat!

Bei der Kryptopyrrolurie (KPU) handelt es sich um keine Krankheit, sondern um einen an sich harmlosen Stoffwechselnebenweg. Die klinische Bedeutung liegt allerdings darin, daß Pyrrol im Blut aktives Vitamin B6 und Zink bindet. Beim Nachweis einer KPU bedeutet dies somit dauernde Verluste von B6 und Zink in den Harn. Damit wird bei Chemikalienbelastungen durch leicht- und schwerflüchtige Schadstoffe die KPU als Krankheitsbegünstiger bedeutsam, da für Entgiftungsreaktionen der Organismus verstärkt Vitamin B6 und Zink benötigt. Durch derartige Schadstoffbelastungen demaskiert sich die KPU und zeigt sich in zahlreichen Multiorganbeschwerden.

Durch die chronischen Vitamin B6- und Zinkdefizite, die im Laufe des Lebens zunehmen, treten Störungen auf folgenden Ebenen auf:

#### 1. Störungen im Aminstoffwechsel:

Hier werden Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Gamma-Aminobuttersäure) beeinflusst, so daß Hirnfunktionsstörungen mit Einschränkung der Gedächtnisleistungen, der Aktivität, des Antriebes bis hin zu "psychiatrischen" Symptomen (ähnlich einer Schizophrenie oder Depression) auftreten können.

2. Auch periphere Amine werden im Abbau gestört. Zum Beispiel kann Histamin nicht zeitgerecht abgebaut werden. Es treten zahlreiche (pseudo)allergische Reaktionen auf, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Intoleranzen, u.v.a.m.

3. B6 ist für die Eiweißbildung notwendig, damit auch für die Antikörperbildung. Chronische Defizite führen folglich häufig zu Immunschwächen, rezidivierenden Infekten, Infektionen und dergleichen.

4. Chronische Zinkdefizite begünstigen Hauterkrankungen, die sich in Ausschlägen, Ekzemenneigungen, Sonnenlichtunverträglichkeiten, Entzündungsbereitschaft, Hautirritationen, Xerodermie usw. ausdrückt.

5. B6 ist notwendig zur Neubildung von Glutathion, der für den Menschen wichtigsten intrazellulären Entgiftungssubstanz. Chronische B6-Defizite führen häufig zu Glutathionmangelzuständen und damit zu einer geringeren Entgiftungskapazität des Organismus. Als Folge zeigt sich eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Reinigungs-, Lösungsmitteln, Schadstoffausgasungen in die Raumluft als auch viele weiteren Stoffen aus dem häuslichen und beruflichen Umfeld.

Die Therapie von Symptomen und Krankheiten, die auf dem Boden einer KPU entstanden sind, besteht somit in erster Linie in der Gabe von Vitamin B6 (aktivierte Form = Pyridoxal-5-Phosphat) und Zink!

Pyridoxal-5-Phosphat zeigt sich auch wirksam in der Therapie des Prämenstruellen Syndroms (PMS).

Zu wenig beachtet wird, daß es sich bei den Mikronährstoffen um biochemisch hochwirksame Substanzen handelt, die bei Überdosierung bzw. falscher Indikation genauso schaden können. Mikronährstoffe können, unter bestimmten Voraussetzungen, sogar zum Wachstum von Tumoren beitragen. So ist zum Beispiel bekannt, daß das Wachstum, Invasion und Metastasierung von Karzinomen unter anderem über eine Veränderung der extrazellulären Matrix stattfindet. Für diese Veränderungen sind sogenannte Matrix-Metalloproteinasen (MMP) verantwortlich, diese wiederum sind zinkabhängig. MMP spielen somit in der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren eine wichtige Rolle (19). Es gibt jedoch auch Tumore, die Anti-Oxidantien wie Vitamin E speichern. Hohe Glutathiongehalte, Entgiftungsenzyme sowie zusätzliche Faktoren steigern somit die Resistenz solcher Tumorzellen (Melanom, Pankreaskarzinom, bestimmte Leberzellkarzinome) gegenüber Radikalangriffen. Die Tumorzellen verleiben sich also Anti-Oxidantien zu ihrem eigenen Schutz ein, sind dann durch radikalbildende Therapien wie Chemo- und Strahlentherapie, Überhitzung und Sauerstoffbehandlung kaum bzw. nicht angreifbar! Eine breit gefächerte Gabe von Anti-Oxidantien wäre somit sinnlos, sie würde eher dem Tumor nützen! Bei einem gezielten Einsatz einzelner Anti-Oxidantien nach vorherigen Laboranalysen ändert sich das Bild jedoch wieder. Eine Forschergruppe der Universität Tokio wies dies zum Beispiel mit

Selen nach. Es steigerte die Verträglichkeit der sehr aggressiven Platintherapeutika (weniger Nebenwirkungen) und erhöhte gleichzeitig deren Wirkung auf Tumore.

Diese Wirkungen dürften auf zwei Besonderheiten beruhen. Selenit wirkt als Redoxsubstanz, d.h. es kann sowohl oxidieren wie auch reduzieren. Die dabei entstehenden Zwischenprodukte wirken tumorhemmend. Sie senken weiters den Glutathiongehalt der Krebszellen und schwächen somit diese gegenüber radikalbildenden Therapieformen. Selenit erhöht somit die Effektivität dieser Therapien und schützt gleichzeitig das gesunde Gewebe im Körper (20).

Selen steigert weiters die Aktivität von T-Lymphozyten und macht sie zu Killerzellen, die gleichfalls den Tumor angreifen. Es hemmt weiters die Signalübertragung und somit unkontrolliertes Wachstum.

Ähnliche Wirkungen bei gezieltem Einsatz konnte auch mit anderen Anti-Oxidantien erreicht werden. Zum Beispiel mit Alpha-Liponsäure beim Melanom und mit Beta-Carotin bei beginnenden Tumoren im Rachenraum.

Die Gabe von Anti-Oxidantien, aber auch anderer Mikronährstoffe, muß insbesondere beim Krebspatienten mit großer Vorsicht erfolgen.

Eine allgemeine Empfehlung gibt und wird es nicht geben! Der individuelle Bedarf, der sich nach Laboranalysen, Tumorart, Erfahrung und anderen Faktoren orientiert, muß die Therapie mit Anti-Oxidantien bestimmen. Auch müssen biochemische und biophysikalische Eigenschaften der Tumorzellen berücksichtigt werden.

Durch Gabe von Anti-Oxidantien zum gezielten Schutz von gesunden Zellen während Chemo- sowie Strahlentherapie könnten jedenfalls die oft gravierenden Nebenwirkungen reduziert und somit für den Patienten erträglicher gemacht werden (21).

Die therapeutische und vor allem auch präventive Wirksamkeit von Anti-Oxidantien, Mikronährstoffen sowie Pflanzeninhaltsstoffen ist inzwischen für viele Krankheiten belegt. Entsprechende Publikationen und Studienergebnisse müssen beachtet werden und in die tägliche Arbeit einfließen!

PubMed, eine der größten medizinischen Datenbanken der Welt, zeigt zum Beispiel bei den keywords „antioxidants and cancer“ derzeit 4545 Einträge, bei „glutathione and cancer“ 5572 und bei „selenium and cancer“ 1867. PubMed ist eine gemeinsame Einrichtung des amerikanischen National Center for Biotechnology Information NCBI, des National Library Of Medicine NLM sowie des National Institute of Health NIH. Der Zugang ist frei unter **[www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) (☞ link PubMed)**

In dieser Datenbank sind über 11 Millionen Publikationen und Studien aus der Medizin (MEDLINE, PreMEDLINE ) sowie angrenzender Fachgebiete erfaßt.

Der Therapie mit Mikronährstoffen ist vor allem immer dann der Vorzug zu geben, wenn sie, im Vergleich mit „klassischen“ Pharmakas, eine praktisch nebenwirkungsfreie Alternative darstellen.

Gut dokumentiert ist inzwischen auch die präventive (primäre, sekundäre) Wirksamkeit der Mikronährstoffe.

So konnte eine israelische Arbeit zeigen, daß die Gabe von hochdosiertem Vitamin E (800 mg/d) gefäßprotektiv bei Dialysepatienten wirkt und damit deren kardiovaskuläre Morbidität signifikant senkt (22,23). Hirvonen et. al fanden bei 26593 männlichen Rauchern im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, daß die Aufnahme von Beta-Carotin mit der Nahrung invers mit dem Risiko für apoplektische Insulte korreliert (24). L-5-Hydroxy-Tryptophan 5-HTP (Prekursor des Serotonins) besitzt schmerzmodulierende Eigenschaften, Vitamin B2 (Riboflavin) hat sich als wirksam in der Prophylaxe von Migraine-Anfällen erwiesen (25, 26).

Eine Studie aus England ergab, daß durch eine Vitamin E - reiche Ernährung Allergien vorgebeugt werden kann. Pro Milligramm Anstieg der täglichen Vitamin E- Aufnahme nahmen die IgE-Spiegel um 5,2% ab (27). Reich an Vitamin E sind vor allem Vollkornprodukte, Haselnüsse sowie Weizenkeim- und Leinöl. Eine Supplementierung mit einer Kombination aus Alpha- und Gamma-Tocopherol ist erfolgversprechend in der Prävention von Prostatakrebs, wobei diese Wirkung möglicherweise durch Selen noch gesteigert werden kann (28). Europäische Mikronährstoffpräparate enthalten meist Alpha-Tocopherol als Vitamin E.

In einer Studie, die an 86 neurologischen Ambulanzen in Europa und Kanada durchgeführt wurde, zeigte Galantamin, ein Alkaloid aus dem Schneeglöckchen, eine deutliche Wirksamkeit bei Patienten mit Mb. Alzheimer in bezug auf Demenz bzw. Gedächtnisfunktion. Dabei spielte bemerkenswerterweise der Genotyp für Apolipoprotein E keine Rolle (29).

Gingko biloba hat positive Effekte bei Hörverlust bzw. Taubheit und Tinnitus, auch Melatonin kann in der Therapie des Tinnitus eingesetzt werden (30, 31, 32, 33). Beide besitzen bekanntermaßen auch anti-oxidative Eigenschaften, besonders Melatonin ist ein stark wirksames Anti-Oxidans. Auch hier ist allerdings vor einer Gabe die Analyse des Melatonins im Harn empfehlenswert, da es, wie alle Redoxsubstanzen, auch prooxidativ und somit schädigend sein kann. Überdosierungen müssen also unbedingt vermieden werden!

Überhaupt ist die Vorstellung, „je stärker anti-oxidativ wirksam, um so besser“, genauso falsch wie die Vorstellung, „je höher dosiert, um so besser“. Eine solcherart durchgeführte „Therapie“ ist abzulehnen und geradezu gefährlich! Nur exakte Laboranalysen schaffen Klarheit und sind somit die Grundlage für die Gabe von Anti-Oxidantien und anderen Mikronährstoffen.

Beim jetzigen Stand des Wissens sollten eigentlich bei jedem Patienten routinemäßig der Anti-Oxidantien-Status bzw. das Oxidative Stress-Profil labormäßig untersucht werden (Tab.8).

- Vitamine B6, B2, C, E, A, Beta-Karotin, CoQ 10, Selen, Zink, Magnesium
- Methionin, Cystein, S-Adenosyl-Methionin SAM, Alpha-Liponsäure, Taurin
- Glutathion GSH (Ery, NK-Zellen, T-Lymphozyten, Monozyten), Quotient GSSG:GSH
- Glutathion-S-Transferase GST  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\alpha$ ,  $\vartheta$ , Glutathionperoxidase GPx, Glutathionreduktase GR, Superoxiddismutase SOD, Catalase CAT
- Malondialdehyd MDA, Hydroxynonenale HNE, 8-OH-deoxy-Guanosin 8-OH-DG,

- Lipidperoxide LPOX
- Gesamt-Anti-Oxidantien-Status TAS
- Melatonin
- Spermin, Substanz P, Homocystein, Kryptopyrrol (Harn)
- $\omega$ 3- und  $\omega$ 6 – Fettsäuren
- Eisenstatus, Kupfer, Chrom

**Tab. 8 Empfohlene Labordiagnostik Anti-Oxidantien/Oxidativer Stress**

Das Wissen um die klinische Bedeutung von Anti-Oxidantien ist nicht neu! Bereits 1986 fanden Cooper et al., daß Carnitin zwar nicht leistungssteigernd wirkt, aber zu einer vermehrten Produktion von L-Acetyl-Carnitin führt. Weiters wurde festgestellt, daß beim Marathonläufer der Gehalt an oxidiertem Glutathion GSSG in der Muskulatur um 189% ansteigt (34). 1990 konnten Duthie et. al. zeigen, daß durch Laufen der Anti-Oxidantien-Status im Erythrozyten beeinflusst wird.

Rockitzki et. al. wiesen 1994 auf die Problematik des Oxidativen Stress beim Sportler hin, was angesichts des hohen Umsatzes an Sauerstoff auch nicht verwunderlich ist. Sie beobachteten weiters, daß durch Gabe eines anti-oxidativen Vitamin-Supplements der CK-Anstieg bei Ausdauersportlern geringer ist (36).

Mikronährstoffe und Anti-Oxidantien sind in der Sportmedizin zum einen protektiv gegen Zellschädigungen durch ROS, zum anderen verhelfen Sie bei gezieltem Einsatz zu einer physiologischen Leistungssteigerung und zur Verkürzung der Regenerationszeiten. Ausdauerleistung und intrazelluläres Glutathion GSH dürften sehr eng zusammenhängen (37, 38, 39).

Periphere Nerven und das ZNS sind besonders empfindlich gegenüber oxidativen Schädigungen. Das liegt daran, daß das Nervengewebe besonders reich an leicht oxidierbaren ungesättigten Fettsäuren ist, während der Gehalt an Anti-Oxidantien, vor allem anti-oxidativen Enzymen, relativ gering ist.

Zeichen einer Xenobiotika-induzierten peripheren Neuropathie können sein eine gestörte Diskrimination (Stimmgabel!), „restless legs“, Paraesthesien an Händen und Füßen oder Faszikulationen und Fibrillieren der Muskulatur. Symptome einer toxischen Encephalopathie treten häufig im Sinne einer „Hirnstammsymptomatik“ auf, Patienten klagen etwa über Gangunsicherheiten beim Stiegensteigen und im Dunkeln und verstärkte Lärmempfindlichkeit. Typisch sind weiters verstärkte Blendeffekte in der Nacht durch Scheinwerfer.

Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen, die oft als genetisch bedingt hingenommen werden, dürften Umweltschadstoffe in der Pathogenese eine wichtige Rolle spielen. So scheinen kohlenwasserstoffhaltige Lösemittel in einem engem Zusammenhang mit Mb. Parkinson zu stehen(40).

Bei der Multiplen Sklerose und der Adrenoleukodystrophie ALD, zwei besonders heimtückische, demyelinisierende Erkrankungen des ZNS, liegt in der Gabe von Anti-Oxidantien und weiterer Mikronährstoffe, insbesondere Fettsäuren, ein ermutigender Therapieansatz („Lorenzos Öl“) (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

Fettsäuren, insbesondere jene der  $\omega$ 3- und  $\omega$ 6-Reihe, können von Speziallabors im Blut analysiert werden!

### **Umweltbedingte Krankheiten**

Unter dem Aspekt von Kosten- und Zeitersparnis werden traditionelle Baumaterialien häufig durch synthetische ersetzt (Schäumungsmittel, Harze, Kleber, Polystyrole). Unkritisch werden in Innenräumen (auch undeclared) Holzschutzmittel eingesetzt. Umweltmedizinische Untersuchungen gehen meist von den Betroffenen aus. Kuklinski schätzt, daß etwa 90% aller Krankheiten umweltbedingt sind. Von entscheidender Bedeutung zur Diagnosestellung umweltbedingter Erkrankungen ist die ausführliche Anamnese, wobei durchschnittlich zwei bis vier Stunden erforderlich sind. Bei klinischem Verdacht ist der Schadstoffnachweis zu führen. Die Kosten für diese effektive umweltmedizinische Diagnostik müssen (leider) vom Patienten selber getragen werden. Dennoch können meistens nicht alle Parameter analysiert werden, sodaß komplexere Untersuchungen noch die Ausnahme sind. Aber gerade um die Erfassung komplexer Xenobiotikabelastungen geht es jedoch! Monokausale Bezüge gibt es in der Umweltmedizin nicht. Bei Beachtung der zentralen Rolle des Glutathionsystems kann es keine isolierte Formaldehydüberempfindlichkeit, die Belastung mit einem Schwermetall oder einem anderen Xenobiotika geben. Eine diesbezügliche reduktionistische Denkweise ist nicht zielführend! Der Patient ist stets komplex belastet, bei den meisten Patienten mit umweltbedingten Krankheiten handelt es sich um sogenannte „low level“- Mischintoxikationen.

So hemmen einige Pestizide den Abbau von organischen Phosphorpestiziden, diese wiederum durch Hemmung von Carboxylesterasen den in-vivo - Abbau von Pyrethroiden (49).

Schwermetalle und Aldehyde wirken synergistisch.

Die PCB - Koplare 77, 126 und 169 wirken dioxinähnlich. Deren Analyse und die der Dibenzodioxine und -furane sind aus Kostengründen nur selten möglich. Ihre Konzentration im menschlichen Fettgewebe bestimmen wiederum die Langzeitprognose von Schädigungen. Es geht also nicht um den Nachweis von ein oder zwei Substanzen. Beim Nachweis von Chlorverbindungen, z. B. Lindan, finden sich stets auch als ungewollte „Begleiter“ Dioxine und Furane. Erschwerend im Bereich der umweltmedizinischen Diagnostik kommt hinzu, daß bei bestimmten Substanzen der direkte Schadstoffnachweis im menschlichen Körper nur sehr schwer bzw. derzeit nicht durchführbar ist. So sind Xylasan-haltige Holzschutzmittel bis heute nicht in vivo meßbar.

Spezielle toxikologische Untersuchungen können im Rahmen der Abklärung notwendig sein, wie zum Beispiel die Bestimmung der Acetylcholinesterase-Aktivität im Erythrozyten. Diese wird durch Organophosphate wie Parathion blockiert.

Eine Möglichkeit zum Schadstoffnachweis ist die Hausstaubanalyse, bei der der Inhalt des Staubsaugerbeutels von einem spezialisierten Labor untersucht wird (Tab. 9).

- Organochlorpestizide OCP
- Polychlorierte Biphenyle PCB
- Pyrethroide
- Moschusverbindungen (NM, PM)
- Tris(2-chlorethyl)phosphat TCEP
- Mykotoxine (Ochratoxin A)
- Phtalsäureester
- Aromatische Kohlenwasserstoffe
- Terpene
- Schwermetalle (Blei, Cadmium, Quecksilber, Arsen, Thallium, u.a.)

### **Tab. 9 Ergebnisse von Hausstaub-Analysen**

Arbeitsplätze in Daten-, Telefon-, Funk-, Büro- und Computerräumen können gleichfalls zu starken Xenobiotikabelastungen durch Ausgasungen führen: PCB und HCB aus erwärmten Kabelisolierungen, bromierte Dibenzofurane aus Flammschutzsubstanzen in den Computern, Nitroarene / -pyrene und Phosgen aus Druckern, Toner-Rußpartikel sowie Lösungsmittel wie Alkohole, Aromaten, Styrole, Glykolether und PVC aus Filzstiften, Folienschreiber, Klebern usw. Hinzu kommen noch diverse Putzchemikalien, wie sie üblicherweise vom Reinigungspersonal verwendet werden.

Durch Umluft- statt Frischluftzufuhr sind Konzentrationsanreicherungen und Befindlichkeitsstörungen vorprogrammiert (50, 51). Hinzu kommen noch Magnetfeldbelastungen, besonders bei unbewegter Körperhaltung.

Besonders ungünstig wirkt sich auch in dieser Situation die „moderne“ Ernährungsweise aus: Einem zu hohen Konsum an tierischen Fetten (Wurst, Fleisch), weißem Zucker sowie Weißmehlprodukten steht eine zu geringe Aufnahme von frischem Obst und Gemüse (aus der Region), Vollkorn- bzw. Vollwertprodukten sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Kaltwasser-Meeresfisch) gegenüber!

Apfel und Vollkornbrot zur Jause statt Pizza und Sandwiches könnte somit eine natürliche Empfehlung für „Büromenschen“ lauten!

Nicht jeder Mensch reagiert bei Schadstoffbelastung mit Symptomen und Krankheit. Entscheidend ist hier die individuelle Suszeptibilität gegen Xenobiotika, aus biochemischer Sicht sind dies eine hohe Aktivität der Phase I - Entgiftung (Cytochrom-Mischoxidasen) sowie Gendelationen der Glutathion-S-Transferasen (52). Patienten mit umweltbedingten Krankheiten zeigen fast immer diese Konstellation als Wegbereiter für Schadstoffwirkungen.

Genau wie bei den Mikronährstoffen und Anti-Oxidantien sind auch bei umweltbedingten Krankheiten und deren Therapie biochemische Kenntnisse grundlegend!

Taurin etwa wird im Organismus, allerdings nur in begrenztem Umfang, aus der Aminosäure Cystein gebildet. Taurin ist als einziges Anti-Oxidans in der Lage, Chlorit-Radikale zu binden und damit unschädlich zu machen, alle übrigen Anti-Oxidantien sind dazu aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften nicht fähig. Taurin bildet aus Hypochlorsäure stabile Chloramine (N-Chlorotaurin) und kann Hydroxyl-Radikale quenchen, dabei entstehen wiederum stabile  $\alpha$ -Disulfone. Taurin schützt Zellen außerdem vor dem erhöhten Calcium-Influx aufgrund von Lipidperoxidationen in der Zellmembran. Dieser erhöhte Influx von Calcium tritt unter anderem auf im Rahmen des klinisch sehr bedeutsamen Reperfusionssyndroms/-schadens sowie auch anderer radikalischer Schäden (53). Zu Reperfusionsschäden kommt es vor allem im Rahmen des Schockgeschehens, während Operationen und bei ischämischen Zustandsbildern wie etwa Gefäßverschlüsse (54).

Mit sinkender GSH:GSSG droht Gefahr für Membranen, Membranfunktionen und Rezeptoren. Polyenfettsäuren im Cholin würden durch Freie Radikale peroxidiert. Sinkendes Glutathion, aber auch Defizite von Vitamin C und E zwingen den Organismus als autarke Schutzreaktion zu verstärkter Cholesterol - de novo - Synthese durch Hemmung der hepatischen 7 - Hydroxylase. Die Konversion von Cholesterol zu Gallensäuren sinkt. Cholesterol wirkt als sekundäres (Ersatz-) Anti-Oxidans, da es susceptible Polyenfettsäuren vor Radikalschädigungen durch eine erhöhte Packungsdichte schützt.

Mit Beseitigung eines Oxidativen Stresses mittels lipo-, hydrophile Vitamine und verstärkter Zufuhr von Cholinpräkursoren (Methionin) oder SH-haltigen Aminosäuren (Cystein) sinken erhöhte Cholesterinwerte innerhalb einiger Monate drastisch. Natura sanat - vorausgesetzt, der Organismus erhält, was er benötigt.

Cholesterolverte unter 180 mg/dl und niedriger gehen ganz allgemein mit erhöhter Empfindlichkeit gegen lipophile Xenobiotika einher. Hohe Triglyceride, erst meist in Verbindung mit pathologischen Leberwerten, sind Zeichen von hepatotoxischen Leberparenchymschäden. Hier empfiehlt sich die Untersuchung des Kohlenhydratdefizienten Transferrins (CDT), um den bei Xenobiotika-geschädigten Patienten oft zu Unrecht bestehenden Vorwurf eines chronischen Alkoholabusus zu entkräften!

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente als Cofaktoren bzw. Katalysatoren enzymatischer Prozesse setzen ebenfalls bei Ihrer Anwendung biochemische Kenntnisse voraus. Ohne Vit. C keine Carnitin- und Bindegewebsynthese, ohne Magnesium keine Glutathionsynthese, ohne Vit. B6 kein suffizienter Eiweißanabolismus und ohne Folsäure keine DNS-Basenreparatur, um nur einige Beispiele zu nennen!

Vitamine sind Redoxsubstanzen. Bei ihrem Einsatz ist die Gratwanderung zwischen oxidativen und reduktivem Stress durch entsprechende Laboranalysen kontrollbedürftig. Ohne GSH-Reduktionsäquivalente wirken außerdem Vit. E, C und andere Redoxsubstanzen prooxidativ!

Die Symptome bei umweltbedingten Krankheiten sind meist unspezifisch. Linksseitige Zungenparaesthesien sowie ein Fußpilz können solcherart eine Einheit darstellen. Typisch ist

auch, daß die Intensitäten der Beschwerden bzw. die Lokalisationen im Körper wechseln („spreading - switch“) (Tab. 10).

Die subjektiven, vom Patienten geschilderten Symptome, müssen ernst genommen und, zusammen mit ausführlicher Anamnese, gründlicher körperlicher Untersuchung sowie entsprechenden Laboranalysen, zu einem Gesamtbild zusammengesetzt werden. Die Klärung der Kausalität, die Frage nach dem „warum“ und „wodurch“, sind von großer Bedeutung.

- Klinische Symptomatik (Anamnese! subjektive Symptome)
- Biochemisch-metabolische Faktoren, Anti-Oxidantien (Labor!)
- Individuelle Suszeptibilität (GST-Polymorphismen)
- Unspezifische Symptome
- Kein Dosis-Wirkungsprinzip
- Unterschiedliche Latenz Exposition - Symptome
- „Spreading - switch“ - Phänomene (1-2 Jahre)
- Meist drei oder mehr Organsysteme betroffen
- 5 - 12 Fachärzte konsultiert
- Konventionelle Diagnostik (Labor, Bildgebung) "normal"

#### **Tab. 10 Umweltbedingte Krankheiten - Charakteristika**

Tab. 11 zeigt die Symptomenverteilung bei 1215 Patienten mit umweltbedingten Krankheiten. Alkoholintoleranz bedeutet, daß der Patient jetzt bedeutend weniger Alkohol verträgt wie noch vor Jahren, schon nach wenigen Schlucken eines alkoholischen Getränkes wird er „rauschig“.

1. Alkoholintoleranz.....82%
2. Traumverlust.....82%
3. Psychische, physische Leistungsminderung, Müdigkeit, Antriebsarmut, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche.....77%
4. Encephalo-, periphere u. autonome Neuropathie....67%
5. Schmerzen: Kopf-, saltierende Gelenkschmerzen  
Fibromyalgie, Wirbelsäule, "Rheumatismus".....64%
6. Schilddrüsenknoten, "Hyperthyreose" (normale Schilddrüsenhormone).....45%
7. Chemikalienüberempfindlichkeit, „MCS“.....40%
8. Verdauungsprobleme (v.a. Flatulenz, Hyperacidität, Gärungsdyspepsien), Gastritis, ,  
Schleimhautreizungen, „Colon irritabile“  
Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Allergien.....40%
9. Zelluläres Immundefizit, chron. rez. Infektionen.....32%
10. Hautalterationen, -ausschläge, Ekzeme, Xerodermie, Haarausfall, Neurodermitis.....27%
11. Tachykardien, Extrasystolen, Hypertonie.....26%

#### **Tab. 11 Umweltbedingte Krankheiten Symptomverteilung in % bei 1215 Patienten**

Die Umwelt ist heute ubiquitär mit Schadstoffen belastet: Bergschnee aus verschiedenen Höhen Westkanadas wurde auf chlororganische Verbindungen untersucht. Man fand einen 10- bis 100-fachen Anstieg der Organochlorablagerungen (Lindan, Endosulfan, Heptachlor-Epoxyd, PCB's) im Schnee zwischen Höhen von 770 und 3100 m. Aus zwei Gründen: Zum einen der verstärkte Schneefall in größeren Höhen und zum anderen eine Kondensierung von in warmen Gegenden verdampften Schadstoffen durch die Kälte in großen Höhen. Aus diesen Schneeablagerungen in Westkanada stammt das Trinkwasser für größere Städte in der Region, sodaß eine Aufnahme dieser Schadstoffe durch das Trinkwasser gegeben ist (55).

Der perfektionistische Hang zum aseptischen Haushalt, zu Heizkosteneinsparungen (Wärmedämmung) und die unkritische Verwendung von diversen Haushaltschemikalien führen zu Schadstoffkomplexen in hohen Konzentrationen. Durch Inhalation, transdermale und perorale Aufnahme sind insbesondere auch Kinder belastet. Deren Schädigung beginnt schon im Mutterleib! Xenobiotikabelastung und Fehlernährung induzieren Oxidativen Stress. Schwachstellen ihm gegenüber sind vor allem Polyenfettsäuren, Elongasen und Desaturasen. Diese sind beim Menschen ohnehin nicht sehr aktiv und werden nun durch SH-Oxidation inhibiert. Die werdende Mutter verarmt an Omega-3-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) wie zum Beispiel der Docosahexaensäure (6 Doppelbindungen). Speziell diese Fettsäure wird für die Hirnreifung benötigt und findet sich anfänglich in sehr hoher Konzentration in der Muttermilch. 60% der synaptischen Membranphospholipid-Fettsäuren bestehen aus dieser DHFS. Diese bereits intrauterin bestehenden Defizite können bei Kindern dann in weiterer Folge zu Verhaltensstörungen, -auffälligkeiten, Überaktivitäten, Lernbehinderungen und Konzentrationsschwierigkeiten führen. Eine weitere wichtige Ursache für Verhaltensauffälligkeiten und Konzentrationsstörungen beim Kind können weiters Schwermetallbelastungen, insbesondere Blei, Quecksilber und Aluminium sein. Das kindliche Gehirn reagiert besonders empfindlich auf Schwermetalle, aber auch polychlorierte Biphenyle PCB. Einige Umweltchemikalien besitzen eine ausgesprochene Neurotoxizität (56, 57).

Chronische PCB-Belastungen bei Entgiftungsdefiziten und eventuell noch zusätzlicher Kryptopyrrolurie hemmen die Neurotransmittersynthese im ZNS und blockieren deren Rezeptoren. Der Mangel an Pyridoxalphosphat stört den Metabolismus primärer Amine und die Glutathionsynthese. Folgen können massive Störungen im limbischen System und der neuroendokrinen Hypophysenregulation sein. Das limbische System ist für mentale, psychische und vegetative Regulationen verantwortlich, gerade Kinder und Jugendliche sind hierin hochgradig gefährdet.

Auch darin ist eine mögliche Ursache bei „verhaltensauffälligen“ Kindern im Rahmen eines ADHD (Attention Deficiency Hyperactivity Disorder) zu sehen. Die Palette an Symptomen reicht von Konzentrationsschwierigkeiten, Aggressivität über Persönlichkeitsveränderungen bis hin zu schizoiden Zustandsbildern.

Giftige Schwermetalle stellen aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens eine besonders problematische Schadstoffgruppe dar. Sie werden mit einer Vielzahl von Symptomen und Krankheiten in Verbindung gebracht (58).

Eine Blei- und/oder Cadmiumbelastung kann die Ursache einer Hypertonie sein bzw. begünstigend wirken. Vitamin C besitzt eine nachgewiesene Schutzwirkung gegen die Toxizität von Blei. Simon et al. konnten in einer Studie, publiziert 1999 im JAMA, an 19578 Personen (4213 Jugendliche, 15365 Erwachsene) zeigen, daß ein hoher Vitamin C- Spiegel im Blut hochsignifikant mit einem niedrigen Spiegel an Blei korreliert. Sie folgerten unter anderem, daß die (ausreichende) Einnahme von Vitamin C für die Volksgesundheit von Bedeutung ist in Hinblick auf dessen Schutzwirkung vor Schädigungen durch Bleibelastungen (59).

Auch in der Behandlung der Hypertonie ist Vitamin C von Bedeutung. Bemerkenswert ist dabei, daß der (molekular-zelluläre) Wirkmechanismus von Vitamin C über eine Anhebung des endothelialen NO -Spiegels geht, was zu Vasodilation und konsekutiver Blutdrucksenkung führt (60, 61).

Immer mehr junge Paare bleiben ungewollt kinderlos. Beachtet werden muß, daß die Zeugungsfähigkeit bei Frau und Mann durch bestimmte Xenobiotika wie Benzpyrene, Polychlorierte Biphenyle PCB, Quecksilber und Blei negativ beeinflusst werden kann (62, 63). Cadmium gehört zu den giftigsten Schwermetallen überhaupt, und wird in Zusammenhang gebracht mit Karzinomen, Nephropathien, Fehlgeburten und endokrinologischen Störungen (Hypophyse, Ovar, Schilddrüse).

Schon geringe Cadmiumbelastungen führen über eine erhöhte Calciumausscheidung im Harn zu Demineralisationen der Knochen mit einem erhöhten Risiko von Knochenfrakturen (64). Eine Untersuchung auf Cadmium sollte daher im Rahmen der Osteoporose-Diagnostik nicht fehlen!

Toxische Schwermetalle gehören zu den wichtigsten zellulären Streßfaktoren, verbunden mit starker Zunahme von Oxidativem Streß und Verbrauch bzw. Hemmung antioxidativer Schutzmechanismen. Neben dem bereits mehrfach erwähnten Glutathionsystem sind die ebenfalls Metall-induzierbaren Proteinfamilien der Metallothioneine MT, Hemoxygenasen HO sowie die Hitze-Schock-Proteine HSP bedeutende Schutzsysteme. MT-I gilt z. B. als wichtigster Sensor für die Regulation der Zinkhomöostase. MT's sind darüber hinaus maßgeblich an der Detoxifikation von Schwermetallen beteiligt. MT-Gene werden nach Bindung von Spurenelementen oder Schwermetallionen wie Arsen, Cadmium, Quecksilber, Gold, Nickel oder Platin an Metallothionein-Transkriptionsfaktoren (MTF) verstärkt induziert. MT-Induktoren wie Cadmium können die zelluläre MT-Expression bis zu 100-fach steigern. Die Metallresistenz von Zellen korreliert also eng mit ihrer Fähigkeit, Metallothioneine zu bilden. Voraussetzung auch hierbei ist aber eine ausreichende Verfügbarkeit von Cystein.

Klinisch relevant ist weiters die östrogenartige Wirkung von einigen Xenobiotika (xenoöstrogene Wirkung). Bekannt ist dies von Kunststoffbestandteilen wie Alkylphenole, Phthalate und

Bisphenol A, dem Desinfektionsmittel Chlorkresol sowie den Pestiziden Aldrin, Dieldrin, Endosulfan und Methoxychlor (65).

Lederwaren aus fernöstlichen Ländern enthalten oft Pentachlorphenol (PCP) und Chromsalze. Vor einigen Jahren hat bereits Bauer, zusammen mit der Universität Heidelberg, die Wirkungen des PCP auf das Immunsystem untersucht. Sie fanden eine unerwartet große Zahl von Effekten auf zellulärer und molekularer Ebene im Sinne einer Schädigung bzw. Immunsuppression (66). Inzwischen werden Pyrethroide aller Art als „Nachfolgesubstanzen“ für das PCP verwendet. Auch für diese Gruppe wurden immunschädigende Effekte nachgewiesen. Eine Immunsuppression ist weiters nachgewiesen bei Permethrin, Cypermethrin und auch Deltamethrin. Pyrethroide verändern unter anderem die Synthese von Cytokinen in Lymphozyten. Cytokine sind in komplexer Form an immunologischen und allergischen Reaktionen beteiligt (67).

Immuntoxische Effekte von Xenobiotika können sich prinzipiell als Immunsuppression (z. B. rezidivierende Infekte) oder als Immunstimulation (z. B. „Allergie“, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Hautirritationen) äußern. Wenn heute bei etwa 25 - 30% der Kinder Allergien auftreten, können nicht Antigene und Milben, sondern nur ein gestörtes Immun- und Glutathionsystem die Ursachen sein (68, 69, 70, 71). Nicht Allergenkarrenz, Medikamente und Gentechnologie bieten deshalb die Lösung, sondern das Erkennen der tieferen Ursachen, die diese Immunstörung ausgelöst haben. Auch muß bei der Suche nach den Ursachen für Krebserkrankungen verstärkt der Umweltfaktor beachtet werden (72, 73).

- **Die Gabe von Anti-Oxidantien und anderer Mikronährstoffe ist eine wichtige, zumindest ergänzende Therapieform**
- **Unabdingbare Voraussetzungen sind medizinisches Hintergrundwissen, genaue Kenntnis der biochemischen Zusammenhänge sowie exakte Laboranalysen**
- **Für den Therapieerfolg entscheidend ist immer die individuell optimale Kombination**

## LITERATUR

1. Esterbauer, H., G. Waeg, H. Puhl. Chemistry of oxydation of low density lipoprotein. *Free Radical Biol. Med* 1990; 9: 65.
2. D'Agostini F, Balansky RM, Camoirano A, De Flora S. Interactions between N-acetylcysteine and ascorbic acid in modulating mutagenesis and carcinogenesis. *Int J Cancer* 2000; 88: 702-707.
3. Katoh T, et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphism and susceptibility to smoking related epithelial cancer; oral, lung, gastric, colorectal und urothelial cancer. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 165-169.

4. Levy RD, et al. Glutathione-linked enzymes in benign and malignant oesophageal tissue. *BrJCancer* 1999; 80: 32-37.
  
5. Mannervik, B., M. Widersten. Human glutathione transferases. classification, tissue distribution and functional properties. In: Pacifi, G.M., G.N. Fracchia (eds.): *Advances in drug metabolism in man*. European Commission, Luxemburg 1995: 407 - 459
  
6. Winter S, Strik H, Rieger J, Beck J, Meyermann R, Weller M. Glutathione S-transferase and drug sensitivity in malignant glioma. *J Neurol Sci* 2000; 179: 115-121.
  
7. Flohe, L., R. Brigelius-Flohe, C. Saliou et al. Redox regulation of NFkB activation. *Free Radical Biol. Med.* 1997; 22: 1095 – 1126.
  
8. Klöne, A., U. Weidner, R. Hußnätter et al. Decreased expression of the glutathione-S-transferases alpha and pi genes in human renal carcinoma. *Carcinogenesis* 1990; 11: 2179 – 2183.
  
9. Nakachi, K., K. Imai, S. Hayashi et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res.* 1993; 53: 2994 – 2999.
  
10. Goto, I., S. Yoneda, M. Yamamoto et al. Prognostic significance of germ line polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase genes in patients with non small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1996; 56: 3725 – 3730.
  
11. Kanbal O, Ozdemirler G, Bulut T, Yamaner S, Aykac-Toker G, Uysal M. Mitochondrial Lipid Peroxides and Antioxidant Enzymes in Colorectal Adenocarcinoma Tissues. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91:1258-1263.
  
12. WHO: International Program on Chemical Safety (IPCS): Environmental Health Criteria 155, Biomarkers and risk assesment, Concept and Principles. Chapter 8: Biomarkers of susceptibility. Geneva 1993; 59 -63
  
13. Kuklinski B. Glutathion-Transferasen und Krankheit. *Z. UmwMed* 1999; 1:39 -45
  
14. Andersen, H. R., J. B. Nielsen, F. Nielsen et al.: Antioxidant enzyme activities in human erythrocytes. *Clin. Chem.* 1997; 43/4: 562 - 8
  
15. Guemori, L., Y. Artur, B. Heberten et al.: Biological variability of superoxid dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin. Chem.* 1991; 37/11: 1932 - 7

16. Kiyohara C: Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of colorectal cancer. *J Epidemiol* 2000; 10/5: 349-60
17. Smoot D. T. , T.B. Elliott, H.W. Verspaget et al.: Influence of *Helicobacter pylori* on reactive oxygen-induced gastric epithelial cell injury. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2091 - 5
18. Beil W, Obst B, Sewing KF, Wagner S: *Helicobacter pylori* reduces intracellular glutathione in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2000; 45/9: 1769-73
19. Johansson N, Ahonen M, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57:5-15.
20. Hehr T, Hoffmann W, Bamberg M. Role of sodium selenite as an adjuvant in radiotherapy of rectal carcinoma. *Med Klin* 1997; 92/3:48-49.
21. Husain K, Scott RB, Whitworth C, Somani SM, Rybak LP. Dose response of carboplatin-induced hearing loss in rats: antioxidant defense system. *Hear Res* 2001; 151:71-78.
22. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 438-444.
23. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1213-1218.
24. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E and risk of stroke in male smokers. *Stroke* 2000; 31:2301-2306.
25. Nicolodi M, Sicuteri F. L-5-hydroxytryptophan can prevent nociceptive disorders in man. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467:177-182.
26. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466 - 470.
27. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000; 356:1573-1574.

28. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association Between alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Selenium, and Subsequent Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:2018-2023.
29. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321:1445-1449.
30. Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. Ginkgo extract EGb 761 (tenobin)/HAES versus naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. A randomized study of therapy of sudden deafness. *Laryngorhinootologie* 1994;73:149-152.
31. Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. 1: *Clin Otolaryngol* 1999;24:164-167.
32. Seidman MD. Glutamate Antagonists, Steroids, and Antioxidants as Therapeutic Options for Hearing Loss and Tinnitus and the Use of an Inner Ear Drug Delivery System. *Int Tinnitus J* 1998;4:148-154.
33. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope* 1998;108:305-310.
34. Cooper MB, Jones DA, Edwards RH, Corbucci GC, Montanari G, Trevisani C. The effect of marathon running on carnitine metabolism and on some aspects of muscle mitochondrial activities and antioxidant mechanisms. *J Sports Sci* 1986;4:79-87.
35. Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch Biochem Biophys* 1990;282:78-83.
36. Rokitzki L, Logemann E, Sagredos AN, Murphy M, Wetzel-Roth W, Keul J. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand* 1994;151:149-158.
37. Balakrishnan SD, Anuradha CV. Exercise, depletion of antioxidants and antioxidant manipulation. *Cell Biochem Funct* 1998;16:269-275.
38. Schroder H, Navarro E, Tramullas A, Mora J, Galiano D. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. *Int J Sports Med* 2000;21:146-150.

39. Liu ML, Bergholm R, Makimattila S, Lahdenpera S, Valkonen M, Hilden H, Yki-Jarvinen H, Taskinen MR. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. *Am J Physiol* 1999;276:83-91.
40. Pezzoli G, Canesi M, Antonini A, Righini A, Perbellini L, Barichella M, Mariani CB, Tenconi F, Tesi S, Zecchinelli A, Leenders KL. Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55:667-673.
41. Syburra C, Passi S. Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *WMJ* 1999; 71:112-115.
42. Johnson S. The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2000; 55:239-241.
43. Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1056-1064.
44. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:143-149.
45. Verhoeven NM, Jakobs C, ten Brink HJ, Wanders RJ, Roe CR. Studies on the oxidation of phytanic acid and pristanic acid in human fibroblasts by acylcarnitine analysis. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:753-760.
46. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999; 45:1000-1010.
47. Moser HW. Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:279-280.
48. Pour RB, Stockler-Ipsiroglu S, Hunneman DH, Gahr M, Korenke GC, Pabst W, Hanefeld F, Peters A. Enhanced lymphocyte proliferation in patients with adrenoleukodystrophy treated with erucic acid (22:1)-rich triglycerides. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23:113-119.
49. Moorthy B, Randerath K. Pentachlorophenol enhances 9-hydroxybenzo(a) pyrene-induced hepatic DNA adduct formation in vivo and inhibits microsomal epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase activities in vitro: likely inhibition of epoxide detoxification by pentachlorophenol. *Arch. Toxicol.* 1996; 70: 696 - 703.

50. Kuklinski B. Oxidativer Stress in einer Computerzentrale. *Z. UmwMed* 1997; 1: 42 - 4
51. Kuklinski, B, Priebes H. Xenobiotika im Wohnbereich - was macht krank?. *Z. UmwMed* 1997; 4: 42 - 4
52. Campbel JAH etal. Immunohistologic localisation of alpha, mu and pi class glutathione-s-transferases in human tissues. *Cancer* 1991; 67:1608-1613.
53. Pasantes-Morales H, Fellmann JH. Taurine and hypotaurine and membrane lipid oxidation. In: Miguel J., A.T. Quintanilha, H. Weber (eds), *Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine. Vol II*, CRC - Press, Boca Raton 1989; 105 - 119
54. Spark JI, Chetter IC, Gallavin L, Kester RC, Guillou PJ, Scott DJ. Reduced total antioxidant capacity predicts ischaemia-reperfusion injury after femorodistal bypass. *Br J Surg* 1998; 85:221-225.
55. Blais JM, Schindler DW, Muir DCG, Kimpe LE, Donald DB, Rosenberg B. Accumulation of persistent organochlorine compounds in mountains of western Canada. *Nature* 1998; 395: 585-588
56. Rice DC. Parallels between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Behavioral Deficits Produced by Neurotoxic Exposure to Monkeys. *Environ Health Perspect* 2000; 108:405-408.
57. Eppright TD, Sanfacon JA, Horwitz EA. Attention deficit hyperactivity disorder, infantile autism, and elevated blood-lead: a possible relationship. *Mo Med* 1996; 93:136-138.
58. Bieger WP. Oxidativer Stress durch Quecksilberverbindungen. *Z. UmwMed* 1998; 2: 93-97
59. Simon JA, Hudes ES. Relationship of ascorbic acid to blood lead levels. *JAMA* 1999; 24: 2289-2293.
60. Galley HF, Thornton J, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *ClinSci* 1997; 9: 361-365.
61. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension, *Circulation* 1998; 97: 2222-2229.
62. Sallmen M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K.

Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 2000; 2: 141-7.

63. Gerhard I, Monga B, Waldbrenner A, Runnebaum B. Heavy metals and fertility. *J. Toxikol. Envir. Health* 1998; A54: 593-611.

64. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 1999; 353:1140-1144.

65. Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, Kelce WR. The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicol Ind Health* 1999; 1-2: 37-47.

66. Daniel V, Huber W, Bauer K, Opelz G. Impaired in vitro lymphocyte responses in patients with elevated Pentachlorophenol blood levels. *Arch. Env. Health* 1995; 50: 287 - 292.

67. Diel F, Detscher M, Schock B, Ennis M. In vitro effects of the pyrethroid S-bioallethrin on lymphocytes and basophils from atopic and nonatopic subjects. *Allergy* 1998; 53: 1052 - 1059.

68. Lackmann T, Göen T, Töllner U, Schaller KH, Angerer J. PCBs and HCB in serum of fullterm German neonates. *Lancet* 1996; 348: 1035.

69. Ginsburg CM, Lowry W, Reisch J. Absorption of lindane (gamma benzene hexachloride) in infants and children. *J. Pediat.* 1977; 91: 998 - 1000.

70. Tekin D, Sin BA, Mungan D, Misirligil Z, Yavuzer S. The antioxidative defense in asthma. *J Asthma* 2000;37:59-63.

71. Fryer AA, Bianco A, Hepple M, Jones PW, Strange RC, Spiteri MA. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1437-1442.

72. Hemminki K, Lonnstedt I, Vaittinen P, Lichtenstein P. Estimation of genetic and environmental components in colorectal and lung cancer and melanoma. *Genet Epidemiol* 2001; 20:107-116.

73. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.