

## DISKUSSION

zu dem Beitrag

## Guter Stress, schlechter Stress – die feine Balance in Blutgefäßen

von Dr. rer. nat. Kirstin Wingler, Prof. Dr. med. Harald H. H. W. Schmidt  
in Heft 42/2009

Dr. med. Udo Böhm

Kruchenhausen 35, 83246 Unterwössen  
E-Mail: Agg-uw@kabelmail.de

### Interessenkonflikt

Der Autor bot früher während seiner aktiven Tätigkeit als niedergelassener Arzt als privatärztliche Leistung eine präventiv orientierte Beratung zu Lifestyle-Medizin und vollwertiger Ernährung einschließlich Optimierung der Versorgung mit Mikronährstoffen sowie eine Therapie mit individuell rezeptierten hoch dosierten Mikronährstoffen (inklusive Antioxidanzien) an.

### Von der Natur optimal organisiert

Die Autoren des Artikels (1) schreiben, dass „Antioxidanzien nicht wirken“. Das stimmt nicht. Es sind in der klassischen Fachliteratur eine große Anzahl verschiedener enzymatischer und nichtenzymatischer Antioxidanzien beschrieben, die in einem Netzwerk synergistisch sehr wirksam zusammenarbeiten und auch dort verfügbar sind, wo sie gebraucht werden – das hat die Natur optimal organisiert (2). Interessanterweise bestätigen auch Wingler und Schmidt an anderer Stelle des Artikels die Wirksamkeit antioxidativer Enzyme und nichtenzymatischer Antioxidanzien aus der Gruppe der sekundären Pflanzenstoffe in Tee, dunkler Schokolade und roten Trauben.

Zu Vitamin C und Vitamin E führen sie leider eine einseitig negative Auswahl von Studien an, deren Qualität in Fachkreisen stark angezweifelt wird. Sowohl Studiendesign als auch Ergebnisse entsprechen nicht den heutigen Anforderungen (zum Beispiel Bjelakovic [Literaturstelle e16 im Artikel] und Ristow [Literaturstelle 10 im Artikel]).

Es stimmt auch nicht, dass die „überwiegende Zahl von Studien“ zu Antioxidanzien negativ verlief. Die Autoren erwähnen viele positiv verlaufene Studien nicht, die nach EbM-Kriterien durchgeführt wurden und einen signifikanten und physiologisch begründbaren Nutzen von Antioxidanzien bei den unterschiedlichsten Krankheiten belegen (3, 4).

Ergänzend sei erwähnt, dass es sehr wohl verschiedene Marker für oxidativen Stress gibt, zum Beispiel Hydroperoxide, Malondialdehyd, Desoxyguanosin, – und diese können heute schon in der Praxis oder im Labor problemlos gemessen werden.

DOI: 10.3238/arztebl.2010.0224a

### LITERATUR

1. Wingler K, Schmidt H: Good stress, bad stress—the delicate balance in the vasculature [Guter Stress, schlechter Stress: Die feine Balance in Blutgefäßen]. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(42): 677–84.
2. McEligot AJ, et al.: Redox regulation by intrinsic species and extrinsic nutrients in normal and cancer cells. Annual Review of Nutrition 2005; 25: 261–95.
3. Khaw, et al.: EPIC-Norfolk prospective study. Lancet 2001; 357: 657–63.
4. Peters U, et al.: Vitamin E and selenium supplementation and risk of prostate cancer in the Vitamins and lifestyle (VITAL) study cohort; Cancer Causes Control 2008; 19: 75–87.

### Umstrittene Metaanalysen

Es soll hier nicht versucht werden, Studien mit den „alten“ Antioxidanzien krampfhaft zu rehabilitieren. Indes, zwei der von Wingler und Schmidt in ihrem ansonsten sehr lesenswerten Beitrag zitierten Metaanalysen (1) wurden äußerst heftig kritisiert. Das Hauptergebnis von Bjelakovic et al. (2007) lautete: Die Einnahme der fünf inkriminierten Mikronährstoffe (Vitamin E, Vitamin C, Vitamin A, Betakarotin und Selen) hatte in der Gesamtanalyse aller achtundsechzig Studien keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (relatives Risiko [RR]: 1,02). Nur wenn sie die achtundsechzig Studien nach eigenen Kriterien in 47 mit niedrigem und 21 mit hohem Bias einteilten, fanden die Autoren für die Studien mit niedrigem Bias eine diskret erhöhte (RR: 1,05), und für jene von „niedriger“ Qualität eine verminderte Sterblichkeit (RR: 0,91).

Bjelakovic et al. haben weitere fundamentale Prinzipien der Metaanalytik verletzt, etwa indem sie vier physiko-chemisch vollkommen unterschiedliche Moleküle sowie ein Spurenelement als „Antioxidanzien“ zwangskollektivierten und Studien mit Beobachtungszeiträumen zwischen einem Tag und zwölf Jahren inkludierten. Bei zwei Studien verwendeten sie falsche Mortalitätszahlen und mussten erst auf Nachfrage des Verfassers dieses Kommentars beim JAMA ein umfangreiches Erratum publizieren (2). Die vermeintlich erhöhte Gesamtmortalität in der Subgruppe der „methodisch guten“ Studien schmolz um ein weiteres Prozent. Getrieben waren die Ergebnisse zudem von den negativen Ergebnissen bekannter Studien zum Betakarotin und Vitamin A bei rauchenden Männern mit hohem Alkoholkonsum. Auch die zitierte „Miller-Studie“ zu Vitamin E wurde detailliert untersucht und nahezu entwertet (3).

Es wäre noch zu fragen, warum darauf verzichtet wurde, die wichtigen Verbindungen zwischen  $\gamma$ -Tocopherol und dem NO-Stoffwechsel zu beleuchten, böte die Verdrängung des  $\gamma$ -Tocopherol (durch  $\alpha$ -Tocopherol) auch eine Erklärung für das Versagen der Jahrzehnte langen  $\alpha$ -Tocopherol-Monomanie (4).

DOI: 10.3238/arztebl.2010.0224b

### LITERATUR

1. Wingler K, Schmidt H: Good stress, bad stress—the delicate balance in the vasculature [Guter Stress, schlechter Stress: Die feine Balance in Blutgefäßen]. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(42): 677–84.

2. Bjelakovic, et al.: Erratum zu: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 299(7): 756–6.
3. Bell SJ, Grochoski GT: How safe is vitamin E supplementation? Crit Rev Food Sci Nutr 2008; 48, 760–74.
4. Ohrvall M, Sundlof G, Vessby B: Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. J Intern Med 1996; 239: 111–7.

**Dr. med. M. P. Look**  
 Clemens-August Straße 39, 53115 Bonn  
 E-Mail: drlook@drlook.de

**Interessenkonflikt**

Der Autor bietet als privatärztliche Leistung eine Beratung zur Supplementierung von Mikronährstoffen, inklusive Antioxidanzien, an, und hat gegen Honorar Hersteller (Orthomol GmbH und Vitamin Shop Direct Inc.) von Nahrungsergänzungsmitteln und balanzierten Diäten in wissenschaftlichen Fragen beraten.

**Klare wissenschaftliche Analyse**

In dieser klaren wissenschaftlichen Analyse (1) wird belegt, dass Antioxidanzien die angestrebte Wirksamkeit nicht haben. Wegen möglicher negativer Effekte sollte vor einer regelmäßigen Einnahme von antioxidativen Nahrungsergänzungsmitteln die aktuelle Studienlage beachtet werden. Als Beispiel für schädigende Effekte dient die Multivitamin-Studie der American Association of Retired People bei Prostatakarzinom (PK): Von 295 344 Männern, die im Mittel 5 Jahre regelmäßig untersucht wurden, entwickelten 10 241 ein Pk; 1 476 in fortgeschrittenen Stadium. Wurden > 7 Multivitamin-tabletten pro Woche eingenommen, dann stieg das relative Risiko (RR) des fortgeschrittenen PK um 32 %; eine Beziehung zum lokalen PK zeigte sich aber nicht. Die Einnahme von > 7 Multivitamin-tabletten pro Woche steigerte die Inzidenz des PK im Vergleich zum Verzicht auf Multivitaminpräparate von 113,4 auf 143,8 pro 100 000 Personen-Jahre.

Wurde täglich 200 µg Selen zusätzlich zu > 7 Multivitamin-tabletten pro Woche eingenommen, dann stieg das RR des PK linear: 1,01 bei ein- bis sechstägiger, 1,23 bei siebentägiger und 1,39 bei > siebentägiger Einnahme (2). Möglicherweise haben „reactive oxygen species“ (ROS) die Aufgabe, vorgeschädigte – auch präkanzeröse – Zellen zu reduzieren. Auch eine PK-Prävention ist weder mit Selen (200 µg/d) allein, noch in Kombination mit Vitamin E (400 IU/d) möglich. Dies wurde in der prospektiven, randomisierten SELECT-Studie an 35 533 Männern nachgewiesen (3).

Bemerkenswert ist die gesundheitliche Wirkung von Rotwein – jenseits des „französischen Paradoxons“. Eine seiner bioaktiven Substanzen ist das Stilben Resveratrol (Rotwein enthält eine etwa 30-mal höhere Konzentration als Erdnüsse), das die Stickoxid-Produktion stimuliert, die NADPH-Oxidase und den wichtigen Transskriptionsfaktor NF-kappa B hemmt. Es resultiert eine Herunterregulation des prostataspezifischen Antigens (PSA) (4). Entsprechend konnte in einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt werden, dass Rotwein selbst zur Primärprävention geeignet ist.

DOI: 10.3238/arztebl.2010.0225a

**LITERATUR**

1. Wingler K, Schmidt H: Good stress, bad stress—the delicate balance in the vasculature [Guter Stress, schlechter Stress: Die feine Balance in Blutgefäßen]. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(42): 677–84.
2. Lawson KA, Wright ME, Subar A, et al.: Multivitamin use and risk of prostate cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. J Natl Cancer Inst 2007; 16: 754–64.
3. Lippman SA, Klein EA, Goodman PJ, et al.: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009; 301: 39–51.
4. Aggarwal BB, Bhardiway A, Aggarwal RS, et al.: Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. Anticancer Res 2004; 24: 2783–840.

**Prof. Dr. Jens E. Altwein**

Urologische Abteilung  
 Chirurgische Klinik München – Bogenhausen  
 Denninger Straße 44  
 81679 München  
 E-Mail: Altwein.Muenchen@t-online.de

**Interessenkonflikt**

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

**Schlusswort**

Die drei Zuschriften spiegeln wider, wie schwierig es selbst in Kollegenkreisen ist, dieses Thema Evidenz-basiert zu diskutieren. Der Glaube an Antioxidanzien ist tief verwurzelt. Es klingt ja auch so plausibel: Radikale und oxidativer Stress – das muss doch schädlich sein; Antioxidanzien – das muss doch gesund sein. Fundierte wissenschaftliche Studien zeigen jedoch, dass supplementierte Antioxidanzien für die Gesamtbevölkerung wirkungslos, in einigen Fällen (Vitamin E, oder β-Carotin bei Rauchern) sogar schädlich sind. Wie Kollege Altwein richtig schreibt, gilt dieses Risiko auch für Multivitamin-Präparate im Zusammenhang mit Prostatakarzinomen. Einige redoxaktive Substanzen, wie sie zum Beispiel in dem von Kollege Altwein und uns erwähnten Rotwein vorkommen (Resveratrol), könnten durchaus gesundheitsfördernd sein, jedoch nicht über antioxidative Wirkungen, sondern zum Beispiel über die Beeinflussung von Genexpressionen.

Die Kritik an den Metaanalysen zu Vitamin E war uns bekannt. Daher zitierten wir mit Dotan et al. (2009; Referenz 8 in unserem Artikel [1]) auch eine neuere Analyse, die mit einem anderen statistischen Modell operiert und zum gleichen Ergebnis kommt, nämlich dass eine generelle Supplementierung mit Vitamin E eher schadet als nützt.

Es gibt keine kommerziellen diagnostischen Assays, die reproduzierbar und mit akzeptabler Variabilität „oxidativen Stress“ messen können. Auch korrelieren die Messergebnisse dieser Assays (zum Beispiel Plasma-Lipidperoxide und Malondialdehyd) oft nicht miteinander (2). Oxidativer Stress ist kein einheitliches, den ganzen Körper betreffendes Phänomen. Es erscheint nahezu naiv anzunehmen, man könne durch die Einnahme von Antioxidanzien im gesamten Körper Radikale entgiften und quasi das Redoxpo-