

Zytoprotektion, Spurenelemente und Elektrolyte in der Tumorthherapie

Herausgegeben von

Jens Büntzel
Klaus Kisters
Oliver Micke
Ralph Mücke

Dustri-Verlag
Dr. Karl Feistle



Zytoprotektion, Spurenelemente und Elektrolyte in der Tumorthherapie

Zytoprotektion, Spurenelemente und Elektrolyte

in der
Tumorthherapie

Herausgegeben von

Jens Büntzel, Klaus Kisters,
Oliver Micke und Ralph Mücke



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle

Dr. med. Jens Büntzel
Südharzkrankenhaus Nordhausen GmbH
Klinik für HNO-Erkrankungen
Dr.-Robert-Koch-Str. 39
99734 Nordhausen

Prof. Dr. med. Klaus Kisters
St. Anna Hospital
Medizinische Klinik I, Allgemeine Innere Medizin
Hospital Straße 19
44649 Herne

Dr. med. Oliver Micke
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Dr. med. Ralph Mücke
Strahlentherapie Wiesbaden
Solmsstr. 15
65189 Wiesbaden

Soweit in diesem Buch eine Dosierung oder eine Applikation angegeben wird, haben Autoren, Herausgeber und Verlag größtmögliche Sorgfalt beachtet. Jeder Leser ist aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen.

In diesem Buch sind Stichwörter, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, als solche nicht immer besonders kenntlich gemacht. Es kann aus der Bezeichnung der Ware mit dem dafür eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, daß die Bezeichnung ein freier Warename ist.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

©2004 by Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen
Satz: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
Druck: A. Butz, München
Printed in Germany
ISBN 3-87185-347-X

Vorwort

Die Literatur zur Lebensnotwendigkeit und Toxizität der Mengen- und Spurenelemente für Mensch und Tier hat in den letzten 2 Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts enorm zugenommen und ist bei einzelnen Elementen fast unübersehbar geworden. Die Fülle von Einzeluntersuchungen verlangt nach interdisziplinärer Zusammenfassung. Das gilt, obgleich weniger umfangreich abgehandelt, auch für die Ultraspurenelemente, welche nahezu nur toxisch in Erscheinung treten. Ihr Vorkommen in der Nahrung ist bedarfsdeckend, so daß ihre Lebensnotwendigkeit nicht als Mangel in Erscheinung tritt.

Die Bedeutung der anorganischen Nahrungsbestandteile für die Kanzerogenese beim Menschen wird gegenwärtig molekularbiologisch mit Hilfe von Zellkulturen untersucht und verlangt gleichermaßen nach zusammenfassender Darstellung der Befunde. Neu in diesem Gesamtkonzept ist, daß verschiedene Spuren- und Ultraspurenelemente bei der Tumorthherapie in bedarfsübersteigenden Mengen eingesetzt, sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen die weitere Entwicklung von Tumoren verschiedener Gewebe zu hemmen vermögen und die Lebenserwartung und das Wohlbefinden bei zahlreichen Patienten mit inoperablen Tumoren entscheidend verbessern und/oder das Immunsystem tumorkrankter Patienten stabilisieren. Zusätzlich greift das Buch die wichtige Problematik der Zytoprotektion auf, die auch mit den Spurenelementen untrennbar verbunden ist. Durch die Einführung der Aminothiolen in die Tumorthherapie ergeben sich interessante neue Aspekte für die Zyto- bzw. Radioprotektion, unter Umständen auch durch die mögliche Kombination mit Spurenelementen wie Selen.

Das vergleichende Buch wird der Problematik voll gerecht und verdient auch deshalb hohe Anerkennung. Es faßt den Wissensstand über die Wirkung anorganischer Nahrungs- und Körperbestandteile auf die Tumorgenese und Tumorthherapie sehr gut zusammen und ermöglicht eine umfassende Information über die Möglichkeiten einer Spurenelementtherapie.

Das Buch "Zytoprotektion, Spurenelemente und Elektrolyte in der Tumorthherapie" erweitert das Wissen über Spuren- und Ultraspurenelemente bei Gesunden und Kranken entscheidend.

Daher wünsche ich dem Buch eine weite Verbreitung und viele interessierte Leser.

Jena, im März 2004

M. Anke

Vorbemerkung der Herausgeber

Freie Radikale spielen sowohl in der Entstehung als auch in der Behandlung bösartiger Tumoren eine entscheidende Rolle. Aus den Blickwinkeln "Zytoprotektion" und "Spurenelemente" wollen wir uns deshalb im vorliegenden Buch dieser Thematik widmen.

Wir haben dabei neben den sehr vielfältigen experimentellen und präklinischen Daten unseren Schwerpunkt auf klinisch Relevantes und Interessantes gelegt, da hier die meisten Unsicherheiten in der täglichen Praxis sowohl bei den Patienten als auch ihren betreuenden Ärzten auftauchen. Primäres Ziel war dabei eine zusammenfassende Darstellung des heute zur Verfügung stehenden Wissens. Zur Vertiefung der Themen verweisen wir auf die ausführlichen Literaturverzeichnisse am Ende eines jeden Beitrags.

Die jetzt vor Ihnen liegende Fassung ist Ergebnis einer sehr fruchtbaren interdisziplinären Zusammenarbeit der Gruppe Zytoprotektion innerhalb der Arbeitsgemeinschaft "Supportive Maßnahmen in der Onkologie" der DKG und des Arbeitskreises "Trace Elements and Electrolytes in Radiation Oncology" (AKTE) der DEGRO.

Ziel beider Gruppen war dabei der Brückenschlag von der weit verbreiteten Selbstmedikation des Patienten zu einer wissenschaftlich fundierten Beeinflussung der freien Radikale, z.B. im Rahmen der Supportivtherapie.

Als Herausgeber möchten wir uns auch im Namen unserer Mitautoren bei den unterstützenden Unternehmen der Pharmaindustrie, insbesondere den Firmen Essex Pharma GmbH (München), Baxter Deutschland GmbH (Unterschleißheim) und biosyn Arzneimittel GmbH (Fellbach) für Ihre Unterstützung bedanken. Ebenso danken wir dem Dustri-Verlag. Ohne deren Hilfe wäre die Verwirklichung unseres Projekts kaum möglich gewesen.

Unser Dank gilt im übrigen auch unseren Familien, für die AKTE während unzählter Arbeitstreffen inzwischen zu einem festen Synonym für hoffentlich produktive Wochenenden geworden ist.

Münster, im Frühjahr 2004

*J. Büntzel, K. Kisters,
O. Mücke und R. Mücke*

Inhalt

Vorwort	V	Amifostin bei hochdosierter Radiojodtherapie: Tierversuche und Patientenstudien . . .	37
Vorbemerkung der Herausgeber	VII	<i>K.H. Bohuslavizki, L. Jenicke, S. Klutmann, J. Mester, E. Henze und M. Clausen</i>	
Autoren	XI		
Anwendung komplementärer Methoden/ Präparate durch onkologische Patienten	1	Amifostin in der simultanen Radiochemotherapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome	55
<i>K.G. Schönekaes und R. Mücke</i>		<i>J. Büntzel, M. Glatzel, R. Weinaug und D. Fröhlich</i>	
Freie Radikale	6	Zytoprotektion unter ökonomischem Blickwinkel. . . .	72
<i>R. Mücke, K.G. Schönekaes und O. Micke</i>		<i>K. Domagk</i>	
Zytoprotektion		Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft "Supportive Maßnahmen in der Onkologie" zur klinischen Anwendung von Zytoprotektiva . . .	88
Experimentelle Grundlagen – Amifostin	13	<i>J. Büntzel, C. Bokemeyer und W. Wagner</i>	
<i>J. Büntzel und F. Bruns</i>		Spurenelemente	
Weitere Zytoprotektiva – pharmakologische und klinische Datenlage	22	Spurenelemente – eine kurze geschichtliche Einführung	99
<i>F. Bruns, M. Miemietz und J. Büntzel</i>		<i>O. Micke und K. Kisters</i>	
Amifostindosis und Applikationsformen	31	Selen	106
<i>W. Wagner</i>		<i>R. Mücke, O. Micke und K.G. Schönekaes</i>	

Zink und Kupfer	120	Weitere Spurenelemente	157
<i>F. Bruns, R. Mücke und J. Büntzel</i>		<i>O. Micke, K. Kisters und F. Bruns</i>	
Mangan	132	Bedeutung der Elektrolyte	
<i>U. Schäfer</i>		in der Tumorthherapie	166
Jod	137	<i>K. Kisters, M. Hausberg, W. Zidek</i>	
<i>A. Horn</i>		<i>und O. Micke</i>	
Eisen und Eisenparameter			
in der Tumorthherapie	150		
<i>F. Matzkies, F. Tokmak, L.C. Rump</i>			
<i>und O. Micke</i>			

Autoren

Anke, Prof. Dr. habil. Manfred
Am Steiger 12
07743 Jena

Bohuslavizki, Prof. Dr. med. Karl H.
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Nuklearmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Bokemeyer, Prof. Dr. med. Carsten
Eberhard-Karls-Universität
Medizinische Klinik II
Abteilung für Hämatologie/Onkologie
und Immunologie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Bruns, Dr. med. Frank
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Strahlentherapie und
spezielle Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Büntzel, Dr. med. Jens
Südharzkrankenhaus Nordhausen
gGmbH
Klinik für HNO-Erkrankungen
Dr.-Robert-Koch-Str. 39
99734 Nordhausen

Clausen, Prof. Dr. med. Malte
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Nuklearmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Domagk, Dr. rer. nat. Karla
Schillerstr. 64
03046 Cottbus

Fröhlich, PD Dr. med. Dietmar
Zentralklinikum Suhl gGmbH
Klinik für Strahlentherapie
Albert-Schweitzer-Str. 2
98527 Suhl

Glatzel, Dr. med. Michael
Zentralklinikum Suhl gGmbH
Klinik für Strahlentherapie
Albert-Schweitzer-Str. 2
98527 Suhl

Hausberg, PD Dr. med. Martin
Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Henze, Prof. Dr. med. Eberhard
Christian-Albrechts-Universität zu
Kiel
Klinik für Nuklearmedizin
Arnold-Heller-Straße 9
24105 Kiel

Horn, Dr. med. Alexander
Klinikum Weiden
I. Medizinische Klinik
Söllnerstr. 16
92637 Weiden/i.d.Opfz.

Jenicke, Dr. med. Lars
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Nuklearmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Kisters, Prof. Dr. med. Klaus
St. Anna Hospital
Medizinische Klinik I
Allgemeine Innere Medizin
Hospital Str. 19
44649 Herne

Klutmann, Dr. med. Susanne
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Nuklearmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Matzkies, Dr. med. Fritz K.
Nephrologische Praxisklinik im
Medical Center
Düsbergweg 128-130
48151 Münster

Mester, Prof. Dr. med. Janos
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Nuklearmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Micke, Dr. med. Oliver
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie – Radioonkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Miemietz, Michael
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Strahlentherapie und
spezielle Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Mücke, Dr. med. Ralph
Strahlentherapie Wiesbaden
Solmsstr. 15
65189 Wiesbaden

Rump, Prof. Dr. med. Lars Christian
Ruhr Universität Bochum
Marienhospital Herne
Medizinische Klinik I
Hölkeskampring 40
44625 Herne

Schäfer, PD Dr. med. Ulrich
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie – Radioonkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Schönekaes, Dr. med. Klaus G.
Praxis für Strahlentherapie
am Klinikum Minden
Portastr. 9a
32423 Minden

Tokmak, Dr. med. Faruk
Ruhr Universität Bochum
Marienhospital Herne
Medizinische Klinik I
Hölkeskampring 40
44625 Herne

Wagner, Prof. Dr. med. Wolfgang
Paracelsus-Strahlenklinik Osnabrück
Lürmannstr. 38/40
49076 Osnabrück

Weinaug, Dr. med. Ronald
HNO-Praxis
Schloßparkpassage 6
98646 Hildburghausen

Zidek, Prof. Dr. med. Walter
Medizinische Klinik IV
Charité Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Anwendung komplementärer Methoden/Präparate durch onkologische Patienten

K.G. Schönekaes und R. Mücke

Über die zunehmende Bedeutung und Popularität von ergänzenden alternativen Therapieformen besonders bei Tumorkranken wird sowohl in der medizinischen Fachpresse als auch in der Laienpresse berichtet. Dies ist begründet in der Schwere der Erkrankung, aber auch in Vorbehalten gegenüber einer technischen Medizin und Wissenschaft sowie dem aktuellen Zeitgeist.

Unter dem Begriff – **Complementary/Alternative Medicine (CAM)** wird eine große Anzahl verschiedenster Produkte und Therapien zusammengefaßt. Dazu zählen Vitamin-, Mineralpräparate, Immunstimulanzien wie Mistel- oder Thymuspräparate, die Homöopathie, die große Gruppe der Roboranzien, Enzympräparate, Weihrauch- oder Ölkapseln, die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) mit speziellen Praktiken wie Akupunktur, verschiedene Diäten, Tees (z.B. Mate, Lapacho), Kräutertherapien, Tierextrakte (z.B. Haifischprodukte), die Aromatherapie, physikalische Therapien (z.B. Yoga), spirituelle Praktiken (wie Gebet oder Meditation), Klang-, Aroma- und Farbtherapien bis zu völlig undefinierbaren Substanzen/Therapien.

Das National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) (<http://nccam.nih.gov/health/>

whatiscam) in den USA definiert komplementäre und alternative Medizin als eine Gruppe diverser medizinischer oder Gesundheitsfürsorgesysteme, Praktiken und Produkte, die gegenwärtig nicht als Teil der konventionellen Medizin gelten, insbesondere wegen ihres nicht-medizinischen Charakters oder des Fehlens eines zuverlässigen Wirkungsnachweises. Komplementäre Medizin wird zusammen mit konventioneller Medizin benutzt, insbesondere um Symptome zu kontrollieren oder die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Im Gegensatz dazu wird alternative Medizin anstelle einer konventionellen Therapie gebraucht.

Der Anteil der Patienten, welcher allein einer Alternativbehandlung vertraut, wird in der Literatur auf etwa 10% geschätzt [12]. Angaben über den Prozentsatz onkologischer Patienten, die eine komplementäre Therapie durchführen, sind in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich. Für England wird er mit 25% beziffert, für Deutschland und Frankreich mit ca. 50%, für die USA mit 45 – 70% [2, 14].

In einer eigenen Untersuchung mit 250 onkologischen Patienten, welche vor Beginn der Strahlentherapie befragt wurden, lag der Anteil bei 54% [25].

Die jährlichen Aufwendungen der Patienten für entsprechende Therapien wurden für die USA auf über 30 Mrd. \$ beziffert [13]. In einer kanadischen Studie, welche komplementäre Maßnahmen von Patientinnen mit Brustkrebs untersuchte, lag der monatliche Durchschnittsbetrag bei 70 Can\$ pro Patientin (ca. 50 Euro) [5]. In Deutschland wird zur Zeit ein Teil dieser Kosten noch von den Krankenkassen übernommen. Nach Analysen von Grothey und Mitarbeitern beträgt dieser Anteil ca. 60% [17]. Dabei unterliegt diese Übernahme der Kosten vor dem Hintergrund des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen einer andauernden Diskussion [6].

Die Erwartungen, welche die Patienten an komplementäre Maßnahmen haben, sind groß. Sie reichen von allgemeiner Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Immunabwehr, Erhöhung der Heilungsrate bis hin zur Vermeidung/Linderung der Nebenwirkungen [8]. Eine ebenfalls in vielen Untersuchungen genannte Begründung ist, daß Patienten von sich aus etwas tun wollen. Man will durch die ergänzende Therapie zusätzliche Kontrolle über die Krankheit gewinnen und vertraut dabei nicht mehr dem Arzt alleine. Von einigen Autoren wird dieses Verhalten als Teil der heutigen Krankheitsbewältigung gesehen. Der Patient will demzufolge "Handelnder" und nicht ausschließlich "Behandelter" sein [21].

Die Forderung des Wirksamkeitsnachweises, wie sie an die Schulmedizin gestellt wird, gilt dabei für die komplementäre Medizin nicht in gleichem Maße. Der Beweis der Wirksamkeit in Form fundierter kontrollierter Studien liegt zum jetzigen Zeitpunkt für keine komplementäre Methode vor [22].

Welche Therapien/Substanzen werden von den Patienten eingesetzt?

In den meisten Studien werden Vitamin- und Mineralienpräparate als erstes von den Patienten genannt [5, 17, 25, 26]. Dies ist nicht überraschend, denn diese Präparate sind leicht zu bekommen, nicht nur in Apotheken und Drogerien, sondern auch in jedem Kaufhaus. Des weiteren wirbt die Industrie für diese Produkte unverhältnismäßig stark, wodurch große Hoffnungen geweckt werden.

Bei den verwendeten Vitaminpräparaten handelt es sich meist um Kombinationspräparate. Bei den Mineralienpräparaten wird Selen häufig genannt. Im deutschsprachigen Raum ist die Misteltherapie, besonders bei Patientinnen mit Mammakarzinom, weit verbreitet. Sie ist in diesem Indikationsgebiet in der onkologischen Begleitmedizin fest etabliert. Dagegen ist sie im amerikanischen Raum fast unbekannt. Hier haben zahlreiche andere Verfahren und Produkte, wie Diäten, Tees, Tierextrakte und Kräuter, einen hohen Stellenwert. Außerdem wurden in der amerikanischen Literatur auch spirituelle Maßnahmen in den Analysen erfragt, und spielen im Rahmen der komplementären Maßnahmen für die Patienten eine große Rolle [8, 23].

Ein Großteil der Patienten führt nicht nur eine Therapieart durch, in vielen Fällen wird eine Kombination aus 2 oder mehreren Therapieformen durchgeführt.

Analysen über "den Nutzer" komplementärer Maßnahmen zeigen unterschiedliche Ergebnisse. In vielen Studien wurde analysiert, daß es sich bei diesen Patienten um jüngere [1, 8, 14,

25], gebildete, besser verdienende Patienten mit höherem sozioökonomischen Status handelt [5, 10, 11, 23]. Frauen sollen häufiger komplementäre Maßnahmen durchführen als Männer [19, 23, 24, 25]. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien keine Abhängigkeit von Geschlecht, Schulbildung, Einkommen und Alter auf die Entscheidung für oder gegen den Einsatz komplementärer Maßnahmen festgestellt [3, 4, 17]. Einige Autoren führen aus, daß Patienten, welche komplementäre Therapien durchführen, optimistischer und selbstsicherer sind [28, 29]. Dagegen wird in anderen Studien berichtet, daß Depression, Angst, Unsicherheit und das Gefühl einer schlechten Lebensqualität ursächlich für den Einsatz komplementärer Maßnahmen seien [7, 27]. Weitgehende Übereinstimmung findet sich aber in der Feststellung, daß eine deutliche Korrelation mit dem Verlauf der Tumorerkrankung besteht, indem Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf oder auftretenden Metastasen eher zur Anwendung komplementärer Maßnahmen tendieren, als Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf [17, 23]. Ebenfalls besteht Übereinstimmung in der Feststellung, daß Patientinnen mit Brustkrebs eine hohe Affinität zu komplementären Maßnahmen besitzen [15, 20, 25, 26]. Ursächlich hierfür dürfte die – wie schon angesprochen – im deutschsprachigen Raum häufig praktizierte Misteltherapie sein, die gerade für Patientinnen mit Mammakarzinom ein fester Bestandteil der begleitenden Tumorthherapie ist.

Ebenfalls ist ein Großteil dieser Patientinnen in Selbsthilfegruppen organisiert, wo Erfahrungen mit komplementären Maßnahmen thematisiert werden.

Hauptinitiator einer komplementären Therapie ist nach Ergebnissen vieler Studien überraschenderweise ein Arzt [15, 17, 22, 25, 26]. Dabei handelt es sich meist um den Hausarzt oder einen behandelnden Facharzt (Internist, Gynäkologe etc.). Mag für den Wunsch nach komplementären Maßnahmen ein Vorbehalt oder Mißtrauen gegenüber der Schulmedizin ursächlich sein, zeigt dieses Ergebnis jedoch, daß ein Großteil der Patienten bei der Auswahl der Therapien nicht gänzlich auf ärztlichen Rat verzichten möchte. Ob aus diesen Ergebnissen geschlossen werden kann, daß komplementäre Therapien auch in Schulmedizinerkreisen fest etabliert sind [22], oder als Gründe für den Einsatz komplementärer Therapien von seiten der Ärzte das Gefühl nicht oder nicht genug helfen zu können, erlebte Unzulänglichkeit eigenen Handels, eigenes Wunschdenken und finanzielle Aspekte ursächlich seien, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [16, 26].

Als weitere Informationsquellen werden Mitpatienten, Selbsthilfegruppen, Familienangehörige, aber auch das Selbststudium mittels Büchern oder Internet angegeben [25]. Der Medieneinfluß auf die Durchführung komplementärer Therapien wird mit 29% bis zu 92% in den verschiedenen Untersuchungen angegeben [26]. Der Einfluß der Laienpresse mit Berichten über Wunderheilungen und neue Tumortherapiestrategien ist im Hinblick auf die Meinungsbildung der Patienten nicht zu unterschätzen.

Das Interesse an weiteren Informationen ist groß. In der eigenen Untersuchung gaben 71% der Befragten an, daß sie mehr über komplementäre Therapien wissen möchten [25]. Vielfach wird der Wunsch geäußert, daß komplementäre

täre Therapien Teil der Standardtherapie sein sollten [9].

Das setzt aber voraus, daß ein wissenschaftlich fundierter Wirksamkeitsnachweis erbracht werden sollte. Viele der eingesetzten Substanzen sind bisher nicht geprüft. Es gibt kaum Ergebnisse und nur wenige Erfahrungen über Effekte bei der Kombination mit Chemo- und/oder Radiotherapie. Möglicherweise könnte durch den gleichzeitigen hochdosierten Einsatz von Antioxidanzien (Vitamine, Selen usw.) der eigentliche onkologische Haupttherapieerfolg gemindert werden [18]. Auch könnten durch Überdosierungen oder falsche Anwendungen Nebenwirkungen hervorgerufen werden, die eine Unterbrechung der Haupttherapie notwendig machen würden.

Die Tatsache, daß ein Patient sich aktiv mit seiner Erkrankung und Situation auseinandersetzt, ist sicherlich zu begrüßen. Auch kann durch den kontrollierten Einsatz von Präparaten wie Tees, Vitaminen, Mineralien etc. eine Verbesserung der Ernährungssituation des Patienten erreicht werden.

Für den onkologisch tätigen Arzt bedeutet es, daß er den möglichen Einsatz einer komplementären Therapie im Rahmen des Gesamtkonzepts beachten muß. Die Dokumentation von komplementären Therapien muß Teil der Routedokumentation sein. Dies gilt besonders für Studienpatienten. Nur so können mögliche Interaktionen und Nebenwirkungen erkannt werden.

Der Arzt muß aber auch im Gespräch mit dem Patienten diesem die Möglichkeiten und besonders die Grenzen der eingesetzten Präparate und Therapien vermitteln können. Dafür ist es notwendig, daß detaillierte Informationen über den Nutzen, die Nebenwirkungen, Ef-

ektivität und Sicherheit der Präparate und Therapien erarbeitet werden sollten. Nur so wird ein sinnvoller Einsatz von komplementären Maßnahmen in der Onkologie gewährleistet und gleichzeitig verhindert, daß Patienten übertriebenen oder falschen Versprechungen vertrauen.

Literatur

- [1] Adler S.R., J.R. Foskett: Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: a qualitative study in women with breast cancer. *J. Fam. Pract.* 48, 453-458 (1999).
- [2] Astin J.A.: Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 279, 1548-1553 (1998).
- [3] Begbie S.D., Z.L. Kerestes, D.R. Bell: Patterns of alternative medicine use by cancer patients. *Med. J. Aust.* 165, 545-548 (1996).
- [4] Berger D.P., J. Obrist, J.P. Obrecht: Tumorpatient und Paramedizin. Versuch einer Charakterisierung von Anwendern unkonventioneller Therapieverfahren in der Onkologie. *Dtsch. Med. Wschr.* 114, 323-330 (1989).
- [5] Boon H., M. Stewart, M.A. Kennard et al.: Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J. Clin. Oncol.* 18, 2515-2521 (2000).
- [6] Bundesärztekammer: Arzneibehandlung im Rahmen besonderer Therapierichtungen. Deutscher Ärzteverlag, Köln 1993.
- [7] Burstein H.J., S. Selber, E. Guadagnoli, J.C. Weeks: Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 340, 1773-1779 (1999).
- [8] Burstein H.J.: Discussing complementary therapies with cancer patients: what should we be talking about. *J. Clin. Oncol.* 18, 2501-2504 (2000).
- [9] Coss R.A., P. McGrath, V. Caggiano: Alternative care: patient choices for adjunct therapies within a cancer center. *Cancer Pract.* 6, 176-181 (1998).

- [10] *Cunningham A.J., C.V.I. Edmonds, G.P. Jenkins et al.*: A randomized controlled trial of the effects of group psychological therapy on survival in women with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 7, 508-517 (1998).
- [11] *Downer S.M., M.M. Cody, P. McClusky et al.*: Pursuit and practice of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment. *Brit. Med. J.* 309, 86-89 (1994).
- [12] *Drings P., G. Brittinger, G. Gaedicke et al.*: Die moderne Krebsbehandlung: Wissenschaftlich begründete Verfahren und Methoden mit unbewiesener Wirksamkeit. *Onkologie* 18, 158-162 (1995).
- [13] *Eisenberg D.M., R.B. Davis, S.L. Ettner et al.*: Trends in alternative medicine use in the United States 1990 – 1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280, 1569-1575 (1998).
- [14] *Fischer P., A. Ward*: Complementary medicine in Europe. *Br. Med. J.* 309, 107-111 (1994).
- [15] *Fuhljohn C., G. Trams*: Komplementäre Behandlungsmethoden in der gynäkologischen Onkologie. *Frauenarzt* 40, 1035-1038 (1999).
- [16] *Glöser S.*: Pulsierende Signal-Therapie. Alternativmethode als "finanzielles Zubrot". *Dtsch. Ärztebl.* 36, 1820 (1994).
- [17] *Grothey A., J. Döppe, A. Hasenburg, R. Voigtmann*: Anwendung alternativmedizinischer Methoden durch onkologische Patienten. *Dtsch. Med. Wschr.* 123, 923-929 (1998).
- [18] *Labriola D., R. Livingston*: Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 13, 1003-1008 (1999).
- [19] *Lerner I.J., B.J. Kennedy*: The prevalence of questionable methods of cancer treatment in the United States. *CA Cancer J. Clin.* 42, 181-191 (1992).
- [20] *Münsteredt K., K. Kirsch, W. Milch et al.*: Unconventional cancer therapy – survey of patients with gynecological malignancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 258, 81-88 (1996).
- [21] *Nagel G.A.*: Naturheilkunde als Metapher. *Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis)* 83, 735-739 (1993).
- [22] *Petru E., P. Schmied, C. Petru*: Komplementäre Maßnahmen bei Patienten mit gynäkologischen Malignomen unter Chemo- und Hormontherapie – Bestandsaufnahme und kritische Überlegungen für die Praxis. *Geburtsh. Frauenheilk.* 61, 75-78 (2001).
- [23] *Richardson M.A., T. Sanders, J.L. Palmer et al.*: Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J. Clin. Oncol.* 8, 2505-2514 (2000).
- [24] *Risberg T., E. Lund, E. Wist et al.*: The use of non-proven therapy among patients in Norwegian oncological departments: a cross-sectional national multicenter study. *Eur. J. Cancer* 31A, 1785-1789 (1995).
- [25] *Schönekaes K., P. Schüller, O. Micke et al.*: An analysis of complementary/alternative medicine (CAM) use by radiotherapy patients. *Trace Elem. Electrolytes* 18, 181-185 (2001).
- [26] *Sehouli J., M. David, B. Kaufmann et al.*: Unkonventionelle Methoden in der Krebsmedizin – Postoperative Nutzung durch Patienten mit gynäkologischen Malignomen. *Geburtsh. Frauenheilk.* 60, 147-154 (2000).
- [27] *Verhoef M.J., N. Hagen, G. Pelletier et al.*: Alternative therapy use in neurologic diseases: use in brain tumor patients. *Neurology* 52, 617-622 (1999).
- [28] *Weis J., H. Bartsch, F. Hennies*: Complementary medicine in cancer patients: demand, patients' attitude, and psychological belief. *Onkologie* 21, 144-149 (1998).
- [29] *Wyatt G.K., L.L. Friedman, C.W. Given et al.*: Complementary therapy use among older cancer patients. *Cancer Pract.* 7, 136-144 (1999).

Freie Radikale

R. Mücke, K.G. Schönekaes, J. Büntzel und O. Micke

Allgemeines

Schon seit Mitte des 19. Jahrhunderts beschäftigen sich die medizinischen Wissenschaften mit den Wirkungen des molekularen Sauerstoffs und seiner Reaktionsprodukte auf den menschlichen Organismus [15]. Im Jahr 2000 konnten wir den 100. Jahrestag der Entdeckung von freien Radikalen durch Gomberg begehen. Nicht nur unter Ärzten war bekannt, daß eine zu hohe Sauerstoffsättigung sowohl extra- als auch intrazelluläre Schäden hervorrufen kann, unter anderem auch dadurch, daß aus molekularem Sauerstoff die gefährlichen Superoxid- und Hydroxylradikale entstehen und sowohl oxidierend als auch reduzierend wirken können. Sauerstoff stellt hinlänglich die größte Radikalquelle im menschlichen Organismus dar [53]. Radikale allgemein und insbesondere freie Sauerstoffradikale haben die Basisstruktur auf der Erde entscheidend beeinflusst [19].

Definition und Entstehung (allgemein)

Als freie Radikale bezeichnet man Moleküle oder molekülähnliche Substanzen, die über ein oder mehrere ungepaarte Elektronen in ihrer äußeren Hülle verfügen und unabhängig existieren können. Ihre Überlebenszeit beträgt

ca. 10^{-9} – 10^{-5} Sekunden. Sie werden ubiquitär im Organismus gebildet [19].

In Übereinstimmung mit der Nomenklatur der IUPAC werden sie mit einem hochgestellten Punkt gekennzeichnet [24]. Normalerweise enthalten alle chemischen Bindungen 2 Elektronen. Diese Bindungen können sowohl homolog als auch heterolog aufbrechen. Aus beiden Reaktionen entstehen Radikale mit freien Elektronen in der äußeren Hülle. Diese Reaktionsstufen der Radikalbildung gelten für die organische und anorganische Chemie gleich [41].

I. Initiation: Produktion des aktiven Radikals

II. Propagation: Bildung einer subsequenten Form des Radikals

III. Termination: Reaktion des Radikals mit anderen Radikalen oder Radikalfängern zur stabilen Form [21]

Schon 1930 stellte Michaelis fest, daß die Entstehung freier Radikale eine Folge von Prozessen mit Elektronenübergängen ist [9]. Moleküle, die wegen eines Elektronenmangels anderen Molekülen Elektronen entziehen, nennt man Oxidanzien, und solche, die Elektronen abgeben, Reduktanzien [41]. Elektronendonator $\leftrightarrow$ Elektronenakzeptor + Elektron

Oxidation: Elektronenabgabe

Reduktion: Elektronenaufnahme

Oxidationsmittel: Elektronenakzeptor

Reduktionsmittel: Elektronendonator

Oxidation ist also Elektronenentzug und Reduktion Elektronenaufnahme. Elektronenübergänge vollziehen sich in einem Redoxsystem immer zwischen 2 Reaktionspartnern. In lebenden Systemen führen Oxidationen zur Bereitstellung von kinetischer Energie im Sinne einer Katabolie (Entropievermehrung) und Reduktionen zur Bereitstellung von potentieller Energie im Sinne der Anabolie (Entropieverminderung) [41].

Entstehungsquellen freier Radikale

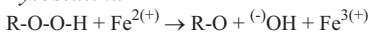
Endogene Quellen für freie Radikale sind die Atmungskette, die Prostaglandinsynthese, das Zytochrom-P450-System und die Phagozytose. Exogene Quellen sind u.a. ionisierende Strahlen, Medikamente und Herbizide [19, 53].

Folgende grundlegende Entstehungsquellen freier Radikale durch Bindungsbrüche sollten genannt sein [41]:

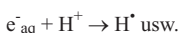
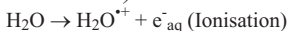
I. Bindungsspaltung durch mechanische Energie (Mechanochemie): z.B. *Ultraschall*

II. Bindungsspaltung durch Wärmeenergie (Thermolyse): z.B. *Pyrolyse, Verbrennungen*

III. Radikalbildung durch Redoxprozesse (chemische Energien): z.B. *Zytostatika*



IV. Bindungsspaltung durch Strahlungsenergie (Radiolyse): z.B. *Indirekte Strahlenwirkung durch Radiolyse des Wassers (ca. 4/5 des menschlichen Organismus bestehen aus Wasser)*



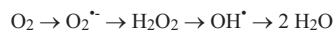
Freie Radikale und ihre wichtigsten Reaktionen

Hier sind vor allem das Superoxidanion ($\text{O}_2^{\cdot-}$), das Hydroxylradikal ($\text{OH}^{\cdot}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu nennen. Superoxidanionen entstehen z.B. dadurch, daß molekularer Sauerstoff ein einzelnes Elektron als Produkt von Oxidase- und Peroxidaserreaktionen u.a. beim mitochondrialen Elektronentransport aufnimmt [2]. Das Hydroxylradikal wird durch Reaktionen von Wasserstoffperoxid mit zweiwertigem Eisen (Fenton-Reaktion), mit dem Superoxidanion (Haber-Weiss-Reaktion) oder als Zwischenprodukt der Lipidperoxidation gebildet. Wegen der Kurzlebigkeit dieser beiden freien Radikale ist ihre Wirksamkeit lokal begrenzt, wobei das Hydroxylradikal wesentlich aggressiver als das Superoxidanion ist. Wasserstoffperoxid als Zwischenprodukt beim Superoxidradikalabbau ist zwar kein freies Sauerstoffradikal, jedoch als Generator für das Hydroxylradikal ebenfalls sehr gefährlich [9]. Folgende wichtige Reaktionen sollten genannt sein [26]:

I. Reduktion von Sauerstoff im Zytochromoxidase-Komplex



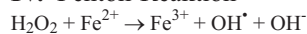
II. Nichtenzymatische Reduktion von Sauerstoff



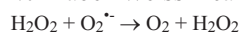
III. Superoxiddismutation



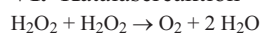
IV. Fenton-Reaktion



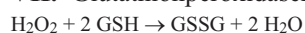
V. Haber-Weiss-Reaktion



VI. Katalasereaktion



VII. Glutathionperoxidaserreaktion



Biologische Wirkung freier Radikale

Bezüglich der Wirkung muß zwischen physiologischen und schädigenden Wirkungen unterschieden werden. Physiologisch sind freie Radikale an Enzyminduktionen beteiligt, spielen eine entscheidende Rolle im Rahmen der unspezifischen zellulären Abwehr durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen, erleichtern die Glykogenspeicherung und regulieren die Biogenese von Mitochondrien und Zellen. Andererseits sind freie Radikale an der Pathogenese einer Vielzahl von Krankheitsprozessen beteiligt. Das Superoxidradikal kann Hyaluronsäure und Kollagen zerstören. Bei der Pankreatitis verstärken freie Radikale die Autodigestion des Pankreas durch ihre Mitwirkung an der Zerstörung intrazellulärer Organellen, insbesondere der Lysosomen, aus denen dann proteolytische Enzyme freigesetzt werden. Bei der Setzung ischämischer Schäden, direkt und auch nach Reperfusion ehemals ischämischer Bezirke, sind sie ebenfalls mitbeteiligt. Charakteristisch ist ihre Fähigkeit, Kettenreaktionen auszulösen, die ihre eigene Produktion verstärken und somit Zerstörungsprozesse potenzieren. Sie können DNA-Strangbrüche provozieren (Basenpaarschaden), sind mitbeteiligt an der Karzinogenese, bei degenerativen Erkrankungen, bei der Ösophagitis und dem Ulcus ventriculi [6, 9, 25, 27, 44]. Im Rahmen der onkologischen Haupttherapie wird ihre schädigende Wirkung jedoch zur Zerstörung von Krebszellen mitgenutzt (Redoxprozesse, Radiolyse des Wassers), die bei einer Radio- und Chemotherapie entstehenden Nebenwirkungen sind jedoch ebenfalls eine biologische Wirkung freier Radikale [51].

Antioxidative Substanzen (Radikalfänger)

Bevor die wichtigsten Antioxidanzien (Scavenger) aufgezählt werden, sollten die Hauptkriterien für ihre Wirksamkeit kurz genannt sein. Erstens muß der Scavenger an den gewünschten Wirkort gelangen, zweitens muß er zur richtigen Zeit am Wirkort sein (Beachtung der Übertrittskinetik) und drittens sollte der Scavenger eine ausreichende Konzentration am Wirkort aufweisen [41].

Hauptprinzip des Einsatzes von Radikalfängern in der Onkologie mit dem Ziel der Minimierung von durch Radio- und Chemotherapie ausgelösten Nebenwirkungen muß es sein, die eigentliche krebszellzerstörende Wirkung freier Radikale nicht zu beeinflussen.

Nichtenzymatische Antioxidanzien

Aus biochemischer Sicht sind die nichtenzymatischen Antioxidanzien niedermolekular und reagieren als direkte Radikalfänger (Scavenger). Hier sind vor allem die Vitamine A, E und C, Ubiquinon, Flavonoide, Glutathion, Zöroluplasmin, Cystein und Harnsäure zu nennen [41]. Vitamin E befindet sich aufgrund seines Löslichkeitsverhaltens in Membranen und schützt so lokal vor Peroxylen, die durch Lipidperoxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren entstehen [6]. Für die Rückführung von Vitamin E-O[•] zu Vitamin E-OH sind insbesondere Vitamin C und reduziertes Glutathion verantwortlich. Vitamin C verstärkt somit die Wirkung von Vitamin E [17, 18]. Als Beispiele seien folgende 3 Reaktionsketten dargestellt [41]: