

Vitamine bei hochdosierter Chemo- und Strahlentherapie

M. R. Clemens, C. I. Müller-Ladner und K. F. Gey*

Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin II, Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

*Universität Bern, Institut für Biochemie und Molekulare Biologie, Bern, Schweiz

Vitamins and high dose chemo- and radiotherapy

Zusammenfassung: Bei insgesamt 22 Patienten, die sich einer intensiven Chemo-therapie vor Knochenmarktransplantation (KMT) unterzogen, davon bei 18 Patienten in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung, wurden alpha- und gamma-Tocopherol (Vitamin E), die Karotinoide beta-Karotin (Provitamin A) und Lycopin, weiterhin Retinol (Vitamin A) und Ascorbinsäure (Vitamin C) im Plasma bestimmt. Ergänzend wurde der alpha-Tocopherolgehalt von Erythrozytenmembranen gemessen. Während Retinol und Ascorbinsäure mit dem Mehrfachen der empfohlenen Dosis (Deutsche Gesellschaft für Ernährung bzw. Recommended Dietary Allowance) appliziert wurde und dadurch die initialen Plasmakonzentrationen dieser Substanzen gehalten werden konnten, stellte die empfohlene alpha-Tocopheroldosis keine ausreichende Substitution dar. beta-Karotin nahm unter der Konditionierungstherapie vor KMT ebenso wie alpha-Tocopherol ab, wobei für die Zufuhr von beta-Karotin bisher keine Empfehlungen vorliegen. Der Verlust der fettlöslichen Antioxidanzien alpha-Tocopherol und beta-Karotin während der einwöchigen Konditionierungstherapie um 20 bzw. 50 % ist wahrscheinlich auf eine gesteigerte, therapieassoziierte Lipidperoxidation zurückzuführen. Den Befunden kommt in bezug auf Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie besonders an Leber und Lunge Bedeutung zu, bei denen ursächlich freie Radikale in der Pathophysiologie beteiligt sind.

Summary: Plasma from 22 patients was examined for alpha- and gamma-tocopherol (vitamin E), the carotenoids beta-carotene (provitamin A) and lycopene, retinol (vitamin A), and ascorbic acid (vitamin C) before, during and after conditioning chemotherapy for bone marrow transplantation, 18 of these received total body irradiation as well. In addition, alpha-tocopherol in red blood cell membranes was measured. Retinol and ascorbic acid have been applied in multiple of the recommended doses (Deutsche Gesellschaft für Ernährung and Recommended Dietary Allowance, respectively). The chosen doses were sufficient to maintain the initial plasma concentrations of these vitamins. However, alpha-tocopherol (in RDA doses) and beta-carotene (no RDA established) concentrations deteriorated after the conditioning therapy (20 and 50 % loss, respectively). The loss of these lipid-soluble antioxidants has been considered to result from lipid peroxidation. On the basis of the presented results we propose intervention studies to investigate the effect of high dose antioxidant administration on the toxicity (mainly of liver and lung) of intensive antineoplastic therapy protocols.

Schlüsselwörter: Antioxidanzien, Vitamine, Chemotherapie, Strahlentherapie, künstliche Ernährung

Key words: Antioxidants, vitamins, chemotherapy, radiotherapy, clinical nutrition

Einleitung

Während einer intensiven Chemotherapie ist die enterale Ernährung oft durch Emesis, Mucositis und Diarrhoeen in bezug auf Quantität und Absorption gestört. Fundierte Empfehlungen für die parenterale Zufuhr von Vitaminen bei diesen Patienten liegen bisher noch nicht vor. Besondere Beachtung verdienen hierbei eine Reihe natürlicher Antioxidanzien, die normalerweise in der Nahrung vorkommen und den Organismus gegen „oxidativen Stress“ schützen. Im einzelnen handelt es sich um Tocopherole (Vitamin E) und Karotinoide (β -Karotin als Provitamin A, Lycopin) als lipidlösliche Substanzen und Ascorbinsäure (Vitamin C) als wasserlösliches Vitamin (2, 7, 8, 12). Die Kenntnis des Status dieser Antioxidanzien ist von Bedeutung, da Zytostatika unterschiedlicher chemischer Struktur bei ihrer enzymatischen Aktivierung freie Radikale bilden. Besonders bei Anthracyclinen (z. B. Adriamycin), Mitomycin C und Etoposid kann man heute davon ausgehen, daß die zytotoxische Wirkung zu einem großen Teil durch freie Radikale und deren schädigende Folgen an Membranen, Proteinen, Enzymen und DNS bedingt ist (16). Andere Zytostatika wie Cyclophosphamid führen zu einer erheblichen Reduktion von intrazellulärem Glutathion vorwiegend in Leber und Lunge (5, 9, 15), Nitrosoharnstoffe wie BCNU zur Inhibition der Glutathionreduktase. Als Folge der dadurch stark verminderten intrazellulären antioxidativen Kapazität der Zellen kann es zu einer ausgeprägten Lipidperoxidation kommen (3, 13). Reduktion des Glutathions durch Cyclophosphamid, Inhibition der Glutathionreduktase durch BCNU, Entstehung freier Radikale bei der metabolischen Aktivierung von Etoposid und durch Bestrahlung sind Fakten, die freien Radikalen in der Pathophysiologie der Leber- und Lungentoxizität einer antineoplastischen Therapie besondere Bedeutung zukommen läßt (10, 11). Der zusätzliche Einsatz von Wachstumsfaktoren (z. B. GM-CSF und G-CSF) kann zur Ausschüttung aktiverter Granulozyten und Monozyten führen, die Superoxid-, Hydroxylradikale, Wasserstoffperoxid und unterchlorige Säure freisetzen und einen „oxidativen Stress“ bewirken. Mit der vorliegenden Studie sollten beispielhaft Anhaltspunkte für die Dosierung von Antioxidanzien bei Patienten gewonnen werden, die einer besonders intensiven Chemotherapie vor einer Knochenmarktransplantation, zum Teil in Kombination mit einer Strahlentherapie als sogenannte Konditionierungsbehandlung, unterzogen werden.

Patienten, Materialien und Methoden

Patientendaten, Diagnosen und Konditionierungstherapie

Es wurden 22 Patienten (9 Männer und 13 Frauen) mit verschiedenen hämatologischen Grundkrankheiten, die einer Knochenmarktransplantation unterzogen wurden, untersucht. Das Alter lag zwischen 13 und 50 Jahren (Mittelwert 28,7 und Median 26,5 Jahre). Alle 22 Patienten wurden hochdosiert zytostatisch behandelt. 18 Patienten wurden zusätzlich einer Ganzkörperbestrahlung unterzogen (2mal täglich 2 Gy an den Tagen -7, -6 und -5, partielle Lungenausblockung nach 10

Gy). Die Phase der hochdosierten Chemotherapie, ggf. in Kombination mit der Ganzkörperbestrahlung, wird als Konditionierungstherapie bezeichnet und erstreckt sich auf den Zeitraum von Tag -7 bis -3. Die zytostatische Therapie bestand jeweils aus 60 mg/kg Körpermengen Cyclophosphamid an Tag -4 und -3 (Tag 0 ist Transplantationstag). 9 Patienten bekamen zusätzlich 30 mg/kg Körpermengen Etoposid an Tag -4. Um Unterschiede zwischen den verschiedenen Konditionierungsprotokollen erkennen zu können, wurden die 4 ausschließlich mit Cyclophosphamid behandelten Patienten (Gruppe: RT -), die an schwerer aplastischer Anämie litten, den 18 Patienten gegenübergestellt, die eine Ganzkörperbestrahlung neben der zytostatischen Therapie (Cyclophosphamid mit und ohne Etoposid) erhielten (Gruppe RT +). Von den Patienten der Gruppe RT + litten 4 an einer akuten lymphatischen, 3 an einer akuten myeloischen und 9 an einer chronisch myeloischen Leukämie. Je ein Patient hatte ein Evans-Syndrom und ein myelodysplastisches Syndrom.

Ernährung der Patienten

Bei allen Patienten wurde am Tag -7 eine parenterale Ernährung begonnen, die in der Regel bis 6 Wochen nach Transplantation fortgeführt wurde. Die enterale Nahrungszufuhr war im Beobachtungszeitraum weitgehend unmöglich. Neben Elektrolyt-, Kohlenhydrat- und Aminosäurenlösungen wurden den Patienten 500 ml einer 10%igen Lipidlösung (Intralipid 10%) täglich intravenös über einen zentralen Venenkatheter zugeführt. Diese Lipidlösung enthält hauptsächlich Sojaöl mit durchschnittlich 26 g Linolsäure, 4 mg alpha-Tocopherol, 30 mg gamma-Tocopherol und 15 mg delta-Tocopherol. Zusätzlich wurden den wässrigen Infusionslösungen Multivitaminpräparate (Multibionta® und Soluvit®) mit insgesamt 5 mg alpha-Tocopherolacetat, 3 mg Retinol (Vitamin A), 35 mg Pantothensäure und 530 mg Ascorbinsäure (Vitamin C) als 24-Stunden-Dosis von Tag -7 bis zum Ende der parenteralen Ernährung (in der Regel 6 Wochen nach Transplantation) eingesetzt.

Material und Methoden

Untersuchungsmaterial waren Erythrozyten, Blutplasma und Serum. Zur Gewinnung des Materials wurden den nüchternen Patienten 10 ml Ammoniumheparinblut und 5 ml Vollblut zur Präparation des Serums abgenommen. Blut wurde am Tag -8 (Ausgangswert vor Konditionierung), am Tag 0 (vor Knochenmarktransfusion nach Konditionierung), am Tag +11 nach KMT und für zahlreiche Bestimmungen zusätzlich bis Tag +28 und Tag +56 untersucht.

Das Serumcholesterin wurde enzymatisch mit der Jodid-Methode (Fa. Merck, Darmstadt, Nr. 14167) mittels Photometer bestimmt.

Für die Messungen von alpha- und gamma-Tocopherol, beta-Karotin, Retinol und Lycopin wurden 2 ml des zentrifugierten Ammoniumheparinblutes sofort nach der Blutentnahme mit Trockeneis eingefroren. Die Proben wurden nach Extraktion mit Aqua bidest., Ethanol und Hexan hochdruckflüssigkeitschromatographisch quantitativ analysiert (4, 18). Die Quantifizierung von gamma-Tocopherol wurde dem alpha-Tocopherol und das Lycopin dem beta-Karotin entsprechend vorgenommen, wofür die angegebene Methodik nicht geändert werden mußte. Für die Ascorbinsäurebestimmung wurden 0,5 ml Heparinplasma durch Zugabe von 4,5 ml 5%ige Metaphosphorsäure stabilisiert. Nach gründlicher Mischung wurden die Proben sofort auf Trockeneis eingefroren und nach Vuilleumier und Keck (19) mit Hilfe eines Cobas-Bio-Zentrifugen-Analysers auf den Ascorbinsäuregehalt untersucht. Für die Messung des alpha-Tocopherolgehaltes in Erythrozytenmembranen wurden 2 ml Heparinblut mit einem Stabilisator (NaCl-Tris-Glukose-Puffer pH 7,4, bestehend aus 8,5 g NaCl p.a., 2,4 g Tris p.a., 1,0 g Glukose p.a. in 800 ml bidest. Wasser gelöst, mit 1 M Salzsäure ad pH 7,4 titriert und ad 1,01 mit bidest. Wasser

aufgefüllt, dann 100 mg EDTA p.a. und 100 mg Trolox zugegeben; Trolox zuerst in 1 ml Ethanol gelöst) vermischt, die Suspension 10 min bei 2000 Upm zentrifugiert, Überstand und oberste Erythrozytenschicht einschließlich „Buffy layer“ abge-

Tab. 1. Antioxidanzien im Plasma der Gruppen RT- und RT+. Mittelwerte \pm Standardabweichungen.

	Tag	Gruppe RT-	Gruppe RT+	Varianzanalyse
alpha-Tocopherol (mg/l)	-8	9,1 \pm 1,0	10,4 \pm 3,3	
	0	6,1 \pm 1,5	7,2 \pm 2,9	n.s.
	+11	7,6 \pm 2,0	8,2 \pm 4,0	
	OW	n.s.	p < 0,05	
	+28	10,9 \pm 4,3	9,4 \pm 3,8	
	+56	14,0 \pm 4,3	10,8 \pm 3,8	
beta-Karotin (μ g/l)	-8	433 \pm 436	311 \pm 237	
	0	419 \pm 296	153 \pm 120	p < 0,01
	+11	264 \pm 60	109 \pm 89	
	OW	n.s.	p < 0,01	
	+28	278 \pm 121	115 \pm 155	
	+56	822 \pm 818	298 \pm 365	
gamma-Tocopherol (mg/l)	-8	0,07 \pm 0,07	0,12 \pm 0,09	
	0	0,15 \pm 0,13	0,24 \pm 0,14	n.s.
	+11	0,44 \pm 0,39	0,53 \pm 0,36	
	OW	n.s.	p < 0,01	
	+28	0,30 \pm 0,22	0,64 \pm 0,41	
	+56	0,11 \pm 0,09	0,32 \pm 0,28	
Ascorbinsäure (mg/dl)	-8	0,64 \pm 0,27	0,85 \pm 0,41	
	0	0,62 \pm 0,16	0,87 \pm 0,86	n.s.
	+11	1,28 \pm 0,34	0,90 \pm 0,51	
	OW	p < 0,02	n.s.	
	+28	0,94 \pm 0,42	0,76 \pm 0,45	
	+56	0,77 \pm 0,30	0,74 \pm 0,34	
Retinol (μ g/l)	-8	521 \pm 67	571 \pm 155	
	0	510 \pm 68	639 \pm 173	n.s.
	+11	891 \pm 259	717 \pm 279	
	OW	p < 0,02	n.s.	
	+28	1059 \pm 55	1021 \pm 339	
	+56	876 \pm 109	1245 \pm 280	
Lycopin (μ g/l)	-8	116 \pm 18	93 \pm 70	
	0	70 \pm 13	53 \pm 34	p < 0,01
	+11	250 \pm 142	41 \pm 31	p < 0,001
	OW	n.s.	p < 0,02	(TWA)
	+28	169 \pm 152	59 \pm 75	
	+56	246 \pm 115	76 \pm 70	

OW Signifikanz der One-way-Analyse zwischen den Tagen -8 bis +11.
TWA Signifikanz der Two-way-interaction-Analyse zwischen den Tagen -8 bis +11.

Gruppe RT-: Patienten ohne Radiotherapie

Gruppe RT+: Patienten mit Radiotherapie

Werte vor Konditionierungstherapie (Tag -8), am Tage der Knochenmarktransplantation (Tag 0) und 11, 28 und 56 Tage nach Knochenmarktransplantation (Tag +11, +28 und +56).

saugt. Die verbliebenen Erythrozyten wurden mit 0,5 ml Stabilisationslösung vermischt und langsam auf Trockeneis eingefroren. Die alpha-Tocopherol-Konzentrationen in Erythrozytenmembranen wurden nach Vuilleumier et al. (18) bestimmt und auf das Membrancholesterol bezogen, das mittels eines enzymatischen Testsystems (Cholesterin-Test-Kit enzymatisch „Roche“, Art. Nr. 710687) quantifiziert wurde.

Alle Proben wurden bis zur Messung bei -78°C aufbewahrt.

Die Daten wurden in einer Datenbank (dBase III+) erfaßt. Zur statistischen Auswertung wurde das SPSS-Computerprogramm (SPSS Inc., Chicago) eingesetzt. Berechnet wurden zu allen Abnahmepunkten Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Patientengruppen. Bei der Auswertung an den Tagen $-8,0$ und $+11$ wurden folgende weiterführende statistische Testmethoden angewandt. 1. Zur Erfassung einer signifikanten Veränderung des Mittelwertes einer Gruppe im Beobachtungszeitraum wurde der One-way-Test durchgeführt. 2. Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen wurden mittels Varianzanalyse auf Signifikanz getestet. 3. Schließlich wurde die Two-way-interaction-Analyse verwendet, um Unterschiede zwischen zwei Gruppen bei signifikant unterschiedlichen Meßwerten im Untersuchungszeitraum aufzuzeigen. Die Normalverteilung wurde stichprobenartig überprüft. Neben den absoluten Konzentrationen an alpha- und gamma-Tocopherol und beta-Karotin wurden auch die lipidstandardisierten Werte in bezug auf das Serumcholesterin bestimmt (17). Die alpha-Tocopherolwerte der Erythrozytenmembranen wurden als Quotient zum Membrancholesterin angegeben.

Ergebnisse

alpha-Tocopherol: Bei beiden Patientengruppen (RT- und RT+) fielen die absoluten Plasmakonzentrationen des alpha-Tocopherols bis Tag 0 ab. Sie stiegen anschließend wieder bis Tag $+11$ an. Bei der Gruppe RT+ unterschieden sich die Werte der Tage $-8, 0 +11$ bei der One-way-Analyse signifikant (Tab. 1). Die lipidstandardisierten Werte (alpha-Tocopherol/Cholesterin) unterschieden sich bei der Gruppe RT+ zwischen den Tagen

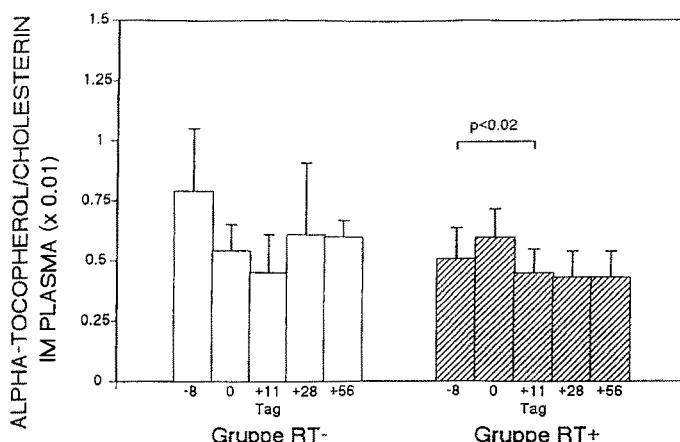


Abb. 1. Quotient alpha-Tocopherol/Cholesterin im Plasma (mg/mg), Mittelwerte und Standardabweichungen.

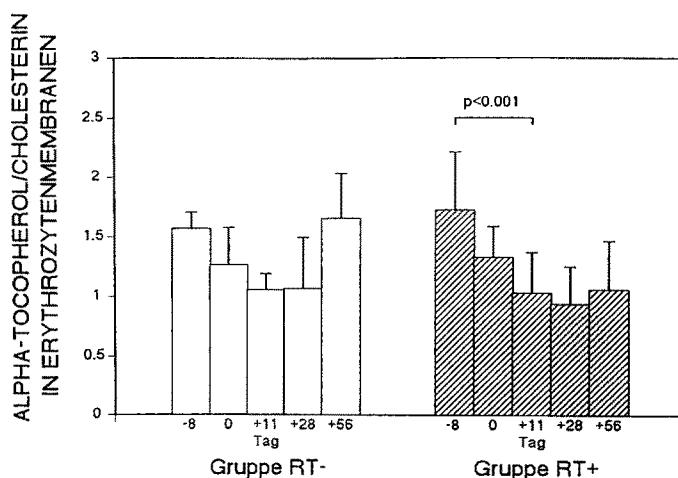


Abb. 2. alpha-Tocopherol in Erythrozytenmembranen, bezogen auf das Membrancholesterin (ng/μg). Mittelwerte und Standardabweichungen.

–8 und +11 signifikant ($p < 0,02$) (Abb. 1). Der initiale Anstieg bei Gruppe RT+ zwischen den Tagen –8 und 0 war durch einen starken Abfall des Serumcholesterins bedingt (Abb. 5), wodurch der Quotient alpha-Tocopherol/Cholesterin rechnerisch erheblich beeinflußt wurde. Das alpha-Tocopherol in Erythrozytenmembranen nahm in Gruppe RT+ zwischen den Tagen –8 und +11 signifikant ($p < 0,001$) ab (Abb. 2). Insgesamt fiel somit sowohl das absolute als auch das membranständige alpha-Tocopherol im Beobachtungszeitraum bis Tag +11 ab.

gamma-Tocopherol: Bei beiden Patientengruppen (RT– und RT+) stiegen die absoluten Plasmakonzentrationen des gamma-Tocopherols bis

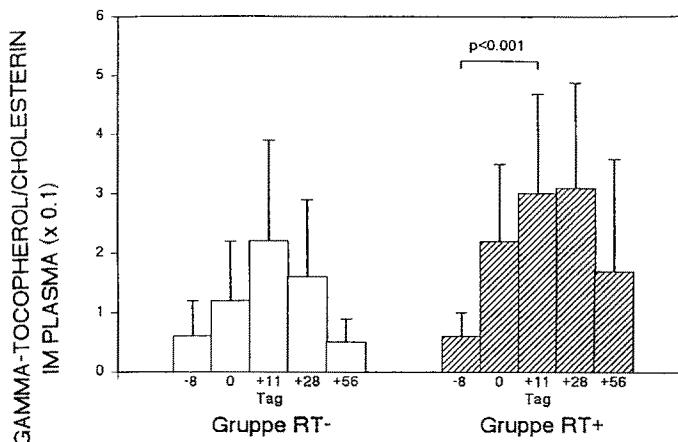


Abb. 3. Quotient gamma-Tocopherol/Cholesterin im Plasma (μg/mg), Mittelwerte und Standardabweichungen.

Tag +11 an. Bei der Gruppe RT+ unterschieden sich die Werte der Tage -8, 0 und +11 bei der One-way-Analyse signifikant (Tab. 1). Die lipidstandardisierten Werte (gamma-Tocopherol/Cholesterin) unterschieden sich bei der Gruppe RT+ zwischen den Tagen -8 und +11 signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 3). Insgesamt stiegen somit die absolute und die lipidstandardisierte gamma-Tocopherolkonzentration im Beobachtungszeitraum bis Tag +11 erheblich an, wobei der Quotient gamma-Tocopherol/Cholesterin ebenfalls durch den Abfall des Serumcholesterins beeinflußt wurde (vgl. Abb. 5).

beta-Karotin: Bei beiden Patientengruppen (RT- und RT+) fielen die absoluten Plasmakonzentrationen des beta-Karotins bis Tag +11 ab, bei der Gruppe RT+ signifikant (One-way-Analyse, $p < 0,01$) (Tab. 1). Die beiden Gruppen unterschieden sich beim Wertevergleich (Tage -8, 0 und +11) (Varianzanalyse) signifikant ($p < 0,01$) (Tab. 1). Die lipidstandardisierten Werte (beta-Karotin/Cholesterin) unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen (RT- und RT+) an allen Abnahmetagen bei der Varianzanalyse signifikant ($p < 0,01$), wobei der Vergleich der RT+-Werte zwischen den Tagen -8 und +11 mit der One-way-Analyse ebenfalls signifikant war ($p < 0,01$) (Abb. 4). Insgesamt fiel somit sowohl die absolute als auch die lipidstandardisierte beta-Karotinkonzentration im Beobachtungszeitraum bis Tag +11 deutlich ab, wobei der Quotient beta-Karotin/Cholesterin ebenfalls durch den Abfall des Serumcholesterins beeinflußt wurde (Abb. 5).

Retinol: Die Plasmakonzentrationen des Retinols unterschieden sich beim Vergleich der beiden Gruppen (RT- und RT+) nicht. Bei der Gruppe RT- stiegen die Werte von Tag -8 bis +11 bei der One-way-Analyse signifikant an ($p < 0,02$) (Tab. 1).

Lycopin: Die Plasmakonzentrationen des Lycopins unterschieden sich beim Vergleich der beiden Gruppen (RT- und RT+) signifikant (Varianzanalyse $p < 0,01$; Two-way-interaction-Analyse $p < 0,001$) (Tab. 1). Beim

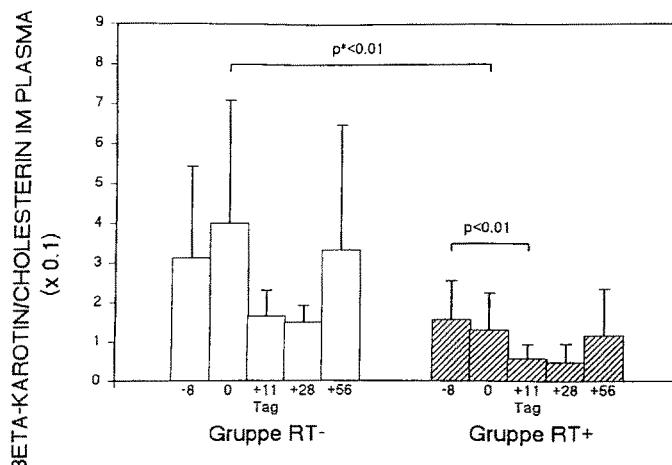


Abb. 4. Quotient beta-Karotin/Cholesterin im Plasma (ng/µg), Mittelwerte und Standardabweichungen.

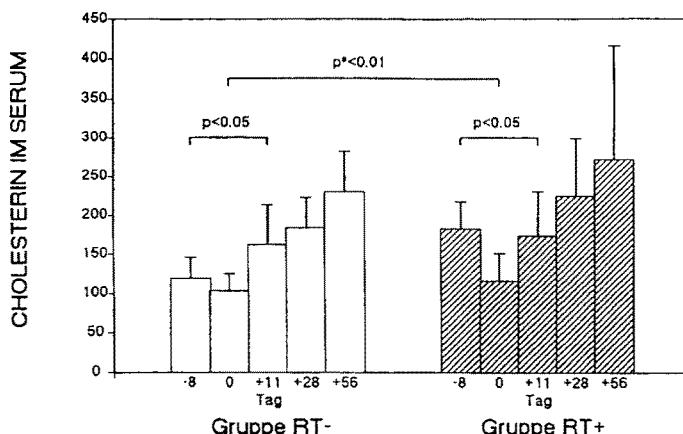


Abb. 5. Serumcholesterin (mg/dl).

Wertevergleich der Tage -8 und +11 war die Abnahme (One-way-Analyse) signifikant ($p < 0,02$).

Ascorbinsäure: Die Plasmakonzentrationen der Ascorbinsäure unterschieden sich beim Vergleich der beiden Gruppen (RT- und RT+) nicht. Bei der Gruppe RT- stiegen die Werte von Tag -8 bis +11 (One-way-Analyse) signifikant an ($p < 0,02$) (Tab. 1).

Zusammenfassend waren somit bei Retinol und Ascorbinsäure unter der gewählten Substitution keine Veränderungen der Plasmakonzentrationen im Beobachtungszeitraum bis Tag +11 zu beobachten. Im Gegensatz dazu nahmen beide gemessenen Karotinoide (beta-Karotin und Lycopin) im Beobachtungszeitraum bis Tag +11 ab, bei Patienten mit Ganzkörperbestrahlung (Gruppe RT+) stärker als bei ausschließlicher Chemotherapie. Die bei alleiniger Chemotherapie gemessene Abnahme des alpha-Tocopherols in Plasma und Erythrozytenmembranen wurde durch die Ganzkörperbestrahlung nicht verstärkt.

Diskussion

Die Ernährung von Patienten, die einer intensiven Chemo- und/oder Strahlentherapie unterzogen werden, stellt eine besondere Herausforderung an den Therapeuten dar. Dies trifft im besonderen Maß für Patienten zu, die sich einer Konditionierungstherapie vor Knochenmarktransplantation unterziehen. Die Konditionierung führt zu Übelkeit und Erbrechen, später gefolgt von Mukositis und Beeinträchtigungen der Verdauungs- und Absorptionsleistung des gesamten Magen-Darm-Traktes. Durch die Kombination von Mukositis mit immunsuppressiver Therapie und Thrombozytopenie (Blutungs- und Infektionsgefahr im Nasen-Rachen-Raum) ist eine gastrale oder intestinale Sondenernährung nicht angezeigt, so daß in der Regel eine „totale“ parenterale Ernährung erforderlich ist. Diese parenterale Ernährung ist ohne Vitamine unvollständig. Bei der Vitamindosierung kann man sich bisher nicht auf harte Daten stützen,

sondern nur auf Einzelbefunde und auf theoretische Überlegungen (1). Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) (6) und die „Recommended Dietary Allowances“ (RDA) (14) gelten ausschließlich für gesunde Menschen ohne besondere Belastungen. Den Vitaminbedarf bei verschiedenen Krankheiten kennt man nicht. Man nahm jedoch an, daß Kranke einen gesteigerten Bedarf haben, was durch die hier vorgelegten Befunde belegt werden konnte.

Vitamin E (alpha-Tocopherol)

Für Vitamin E liegt die RDA bei 8 bzw. 10 mg (Frauen bzw. Männer) täglich. Bei Ernährung mit Fettmilksäuren, die einen hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren enthalten, muß – wie in vorliegender Studie – mit einem Mehrbedarf an alpha-Tocopherol von 0,5–1,0 mg je g Linolsäure gerechnet werden (20). Hinzu kommen der durch Cyclophosphamid gestörte Glutathionmetabolismus und die Bildung freier Radikale beim Etoposidmetabolismus und bei der Ganzkörperbestrahlung, wodurch eine gesteigerte Lipidperoxidation entsteht (3, 13). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die parenterale Zufuhr an alpha-Tocopherol mit einer Dosierung in Höhe der RDA nicht ausreicht, das vor der Konditionierungstherapie gemessene Niveau der Plasma- und Erythrozytenmembrankonzentrationen zu halten. Die hohe Zufuhr an gamma-Tocopherol, dem nur zwischen 5 und 10 %, und an delta-Tocopherol, dem nur 1 % der biologischen Aktivität des alpha-Tocopherols zugeschrieben wird, wirkt hier offenbar nicht kompensatorisch.

Karotinoide

Die Karotinoide können wie die Tocopherole mit freien Radikalen reagieren und somit als Radikalfänger dienen. Ihre Haupteigenschaft liegt jedoch eher in der Entschärfung elektronisch angeregter Zustände des Sauerstoffs, insbesondere des Singulett-Sauerstoffs (7, 12). Dieser wird durch Übertragung seiner Energie auf das Karotinoid in den Grundzustand gebracht, worauf das Karotinoid die übernommene Energie als Wärme abgibt. Diese Befunde belegen, daß beta-Karotin über seine Funktion als Vorstufe von Vitamin A hinaus eine eigenständige Bedeutung hat. Es liegen jedoch weder eine RDA noch Empfehlungen der DGE zur Aufnahme von Karotinoiden vor. Die hier vorgelegten Ergebnisse weisen eindeutig darauf hin, daß die wohl wichtigsten Karotinoide beim Menschen – beta-Karotin und Lycopin – im Rahmen einer intensiven antineoplastischen Therapie abnehmen. Es ist davon auszugehen, daß die Kombination einer 20–30%igen Abnahme des alpha-Tocopherols mit einer mehr als 50%igen Abnahme der Karotinoide das antioxidative Potential des menschlichen Organismus erheblich schwächt.

Retinol (Vitamin A) und Ascorbinsäure (Vitamin C)

Die Wirkung der Ascorbinsäure als Antioxidans (11) beruht auf einer Reaktion mit Peroxyradikalen im wässrigen Milieu. Weiterhin erfüllt sie die Funktion eines Co-Antioxidans durch Wechselwirkung mit alpha-Tocopherol. Die Aktivität der wasserlöslichen Ascorbinsäure zur Regeneration und Einsparung von alpha-Tocopherol ist biologisch wichtig. Die

bei den hier untersuchten Patienten applizierte Menge beträgt mehr als das Fünffache der empfohlenen Dosis, wodurch der leichte Anstieg während und nach der Konditionierungstherapie erklärt werden kann. Retinol, dem kaum antioxidative Kapazität zugewiesen wird, das jedoch für Zelldifferenzierung und Schleimhautfunktion bedeutsam ist, steigt unter der gewählten Substitution ebenfalls eher an und wurde somit in ausreichender Dosierung zugeführt.

Schlußfolgerungen

Bei einer Reihe von pathophysiologischen Vorgängen im Zusammenhang mit einer intensiven antineoplastischen Therapie kommt freien Radikalen mit großer Wahrscheinlichkeit Bedeutung zu. Gleichzeitig ist die bisher praktizierte Substitution von Antioxidantien nicht ausreichend, um die alpha-Tocopherol- und beta-Karotin-Konzentrationen auf dem Ausgangsniveau vor Chemo- und Strahlentherapie zu halten. Es sollte zukünftig geprüft werden, ob eine den Verlust kompensierende Substitution von Antioxidanzien die Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie mildern kann.

Danksagung

Für technische Assistenz danken wir Herrn E. Bühler, Herrn H. Georgi, Frau U. Janssen und Herrn Dr. W. Schüep, für hilfreiche Diskussionen Herrn Dr. U. Moser und Herrn Dr. R. Muggli.

Literatur

1. Bäßler KH (1990) Die Bedeutung der Vitamine in der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 17:19–23
2. Clemens MR, Waller HD (1987) Lipid peroxidation in erythrocytes. Chem Phys Lipids 45:251–268
3. Clemens MR, Ladner C, Schmidt H, Ehninger G, Einsele H, Gey KF, Waller HD (1989) Decrease of alpha-tocopherol and beta-carotene by high-dose radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. Ann NY Acad Sci 570:431–434
4. Clemens MR, Ladner C, Ehninger G, Einsele H, Renn W, Bühler E, Waller HD, Gey FK (1990) Plasma vitamin E and β -carotene concentrations during radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. Am J Clin Nutr 51:216–219
5. Cooper JA jr, Merrill WW (1989) Modulation of endoperoxide product and cyclophosphamide-induced injury by glutathione repletion. J Appl Physiol 67:2316–2322
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1986) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. 4. Aufl, Umschau, Frankfurt/Main
7. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H (1989) Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys 274:532–538
8. Einsele H, Clemens MR, Remmer H (1985) Effect of ascorbate on red blood cell peroxidation. Free Radic Res Commun 1:63–67
9. Gurtoo HL, Hipkens JH, Sharma SD (1980) Role of glutathione in the metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of cyclophosphamide. Cancer Res 41:3584–3591
10. Jackson RM (1990) Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen-induced lung injury. Clin Chest Med 11:73–86

11. Jacobson JM, Michael JR, Jafri MH jr, Gurtner GH (1990) Antioxidants and antioxidant enzymes protect against pulmonary oxygen toxicity in the rabbit. *J Appl Physiol* 68:1252–1259
12. Krinsky NI (1989) Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radic Biol Med* 7:617–635
13. Ladner C, Ehninger G, Gey KF, Clemens MR (1989) Effect of etoposide (VP 16–213) on lipid peroxidation and antioxidant status in a high-dose radiochemotherapy regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 25:210–212
14. National Research Council, Food and Nutrition Board (1980) Recommended dietary allowances. 9th rev ed National Academy, Washington, DC
15. Patel JM (1990) Metabolism and pulmonary toxicity of cyclophosphamide. *Pharmacol Ther* 47:137–146
16. Sinha BK (1989) Free radicals in anticancer drug pharmacology. *Chem Biol Interact* 69:293–317
17. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD, Davis M (1986) The use of different lipids to express serum tocopherol: Lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem* 23:514–520
18. Vuilleumier JP, Keller HE, Gysel D, Hunziker F (1983) Clinical chemical methods for the routine assessment of the vitamin status in human populations. *Int J Vit Nutr Res* 53:265–272
19. Vuilleumier JP, Keck E (1988) Fluorimetric assay of vitamin C in biological materials using a centrifugal analyser with fluorescence attachment. *J Microanal Anal* 5:25–34
20. Weber F, Weiser H, Wiss O (1963) Bedarf an Vitamin E in Abhängigkeit von der Zufuhr an Linolsäure. *Z Ernährungswiss* 64:245–253

Eingegangen 19. Dezember 1991
akzeptiert 24. Januar 1992

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. M. R. Clemens, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik,
Otfried-Müller-Str. 10, D-W-7400 Tübingen 1