

Entzündungshemmende Wirkung von Vitamin E und Acetylsalicylsäure*

Neue Forschungsergebnisse der Ernährungswissenschaft
Von Ibrahim Elmadfa, Michael Sobirey und Karin Brandt

Unter dem Begriff „chronische Polyarthrit“ oder „rheumatoide Arthritis“ versteht man eine chronische, durch unspezifische Entzündung der peripheren Gelenke charakterisierte Krankheit, die häufig schwere Gelenkveränderungen mit Funktionsverlust hervorruft. Die Entzündung wird durch verschiedene Mediatoren wie Histamin, Kinine, oxygenierte Arachidonsäuremetaboliten sowie lysosomale Enzyme in Gang gesetzt und unterhalten. Lysosomale Enzyme, die durch Phagozytose im Gelenkraum freigesetzt werden, führen zu Gewebsschädigung bzw. -zerfall sowie Bildung von Autoantigenen, die ein autonomes Fortschreiten der Erkrankung zur Folge haben.

Entzündungsfördernd wirken neben den genannten Mediatoren auch Sauerstoffradikale. Diese entstehen einerseits im Verlauf der bei rheumatoider Arthritis vermehrt auftretenden Arachidonsäureoxygenierung, zum anderen werden sie im phagozytierenden Leukozyten gebildet, von wo sie ins umgebende Medium gelangen (s. Abb. 1). Radikale sind sehr reaktive und damit instabile Verbindungen. Ihre unselektive Reaktionsweise steht im Gegensatz zu den für den Organismus charakteristischen hochspezifischen enzymgesteuerten Reaktionen. So ist für die hier angesprochenen Sauerstoffradikale sowie für Singulett-sauerstoff eine cytotoxische Wirkung bekannt. Diese freien Radikale führen im Gelenk zur Depolymerisierung der Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit, wodurch diese an Viskosität und damit ihre biologischen Eigenschaften verliert. Sie wirken darüber hinaus durch nichtenzymatische Lipidperoxidation und den Abbau von Kollagen entzündungsfördernd. Zur symptomatischen Behandlung der rheumatoiden Arthritis werden neben anderen in großem Umfang nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Aspirin) eingesetzt. Als Wirkungsmechanismus werden neben der Hemmung der Prostaglandinsynthese auch die Herabsetzung der Bildung chemotaktischer Lipoxygenaseprodukte, die Stabilisierung von Lysosomenmembran sowie das Abfangen oder die Hemmung der Bildung freier Sauerstoffradikale angenommen.

Das Abfangen dieser freien, sehr reaktionsfreudigen Radikale kann jedoch auch auf anderen Wegen erfolgen. Zum einen ver-

mindern Enzyme wie Superoxiddismutase die Konzentration an Radikalen durch Disproportionierung von Superoxidanion zu Wasserstoffperoxid und Sauerstoff, zum anderen Antioxidantien durch Reduktion auf nichtenzymatischem Wege.

Radikalfänger und Entzündung

Im Tierversuch zeigten synthetische Antioxidantien wie Propylgallat, DPPD (N,N'-Diphenyl-p-phenylendiamin), MK-447 (2-Aminomethyl-4-t-butyl-iodophenol) und andere, sowie die Enzyme Superoxiddismutase und Katalase antiinflammatorische Wirkungen, die aber je nach Substanz, Entzündungsmodell und Art der Applikation sehr unterschiedlich waren.

Als primäres Antioxidans kommt in diesem Zusammenhang Vitamin E (Tocopherol) in Frage, welches die im Verlauf einer Entzündung vermehrt auftretenden Sauerstoffradikale abfangen könnte. Tocopherole sind außerdem in der Lage, durch Stabilisierung von Lysosomenmembranen die Freisetzung lysosomaler Enzyme zu vermindern, und können möglicherweise auch die Prostaglandinsynthese beeinflussen. Die bisherigen Befunde über eine antirheumatische Wirkung von Vitamin E sind widersprüchlich. Im Tierversuch zeigte α -Tocopherol einen hemmenden Effekt auf die Granulom- und Exsudatbildung, wenn es mit Beginn einer carrageenininduzierten Entzündung verabreicht wurde. Bei Gabe ab dem dritten Tag der Entzündung verstärkte es jedoch die Granulombildung. Injektionen von α -Tocopherol führten zu einer Hemmung der carrageenin- und dextraninduzierten Ödembildung bei der Ratte. Vitamin-E-Mangelratten entwickelten im Vergleich zu normalversorgten Tieren eine stärker ausgeprägte Adjuvansarthritis, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Während in der Literatur auch eine Hemmung der Adjuvansarthritis der Ratte durch intraperitoneale Injektion von DL- α -Tocopherolacetat, bzw. DL- α -Tocopherol beschrieben wurde, konnte in anderen Untersuchungen

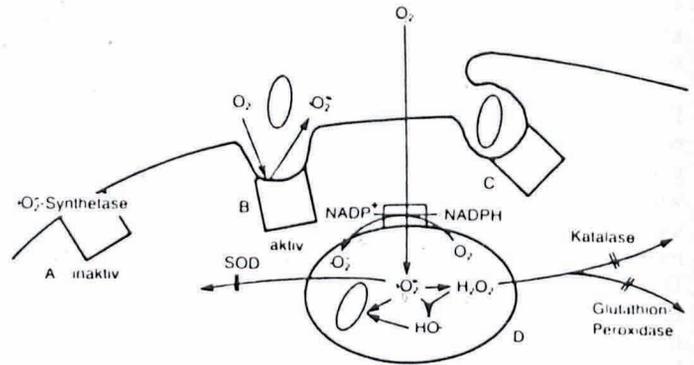


Abb. 1: Bildung von O_2^- in Phagozyten nach Sies (1982).

keine Wirkung von Tocopherol auf die Adjuvansarthritis der Ratte festgestellt werden.

Vitamin E und Antiphlogistika

Studien über mögliche synergistische Effekte zwischen Tocopherol und nichtsteroidalen Antiphlogistika zeigten, daß durch die Injektion von α -Tocopherol die indomethacininduzierte Hemmung der Prostaglandinsynthase (in Ratten-Samenbläschen) erhöht und der antiinflammatorische Effekt von Acetylsalicylsäure und Indomethacin (Carrageeninödem der Ratte) verstärkt werden kann.

Nachdem wir im Rahmen einer früheren Studie feststellten, daß der Tocopherolverorgungszustand des Rattenorganismus (Tocopherolmangel im Vergleich zu Normalversorgung) keine Auswirkungen auf die Entwicklung einer experimentellen Entzündung hatte, war es das Ziel weiterer Untersuchungen, den Einfluß der oralen Verabreichung pharmakologischer Tocopherolmengen allein und in Kombination mit Acetylsalicylsäure bzw. Indomethacin auf die Entwicklung der Adjuvansarthritis der Ratte zu ermitteln. Bei der Adjuvansarthritis der Ratte handelt es sich um ein Entzündungsmodell, das bezüglich der Pathogenese und Symptomatik viele Gemeinsamkeiten mit der rheumatoiden Arthritis des Menschen aufweist und daher in der Rheumaforschung zur Klärung komplexer Mechanismen und zur Prüfung antiphlogistischer Wirkstoffe eingesetzt wird.

Entzündungshemmende Wirkung

Der Wirkungsgrad der verabreichten Substanzen wurde neben dem Albumin/Protein-Quotienten, dem relativen Milzgewicht

* Diese Arbeit wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Forschung und Technologie gefördert

und dem roten Blutbild an Hand der Messung der Hinterpfotenschwellung durch Wägung der verdrängten Wassermenge beim Eintauchen der Pfote bestimmt. Die in der Sekundärphase der Adjuvansarthritis zu beobachtende Schwellung der nichtinjizierten Hinterpfote – sie zeigt deutlich den Schweregrad der Entzündung und die größte Gemeinsamkeit mit der rheumatoiden Arthritis des Menschen – trat bei den meisten Gruppen zwischen dem 9. und 11. Tag nach der Adjuvansinjektion auf und war am stärksten bei der mit Tocopherol alleine behandelten Gruppe ausgeprägt.

In Tabelle 1 ist die prozentuale Hemmung der Pfortenvolumenzunahme bei der nichtinjizierten Pfote dargestellt. Die kombinierte Behandlung mit Tocopherol und Acetylsalicylsäure führte im Vergleich zu den übrigen Behandlungsarten zur stärksten Hemmung der Pfortenschwellung und zu einem stark verzögerten Eintritt in die Sekundärphase (14.–16. Versuchstag). Es ist bemerkenswert, daß DL- α -Tocopherol, trotz seiner Unwirksamkeit bei alleiniger Verabreichung – es verstärkte sogar noch die Pfortenzunahme um 27% – in der Kombination mit Acetylsalicylsäure deren antiinflammatorische Wirkung in der Sekundärphase der Adjuvansarthritis um das Doppelte zu steigern vermochte (38% gegenüber 75%). In Verbindung mit Indomethacin war eine solche Wirkungsverstärkung hingegen kaum vorhanden, was möglicherweise durch den ohnehin starken antiinflammatorischen Effekt des Indomethacins im Vergleich zu Acetylsalicylsäure zu erklären ist. Bei einer niedrigeren Indomethacinodosis wäre eine solche Wirkung durchaus denkbar.

Versuche zur Optimierung

Die Verstärkung der entzündungshemmenden Wirkung der Acetylsalicylsäure durch Vitamin E ermutigte uns, in einer weiteren Untersuchung, ebenfalls bei der Adjuvansarthritis der Ratte, festzustellen, ob sich die Dosis an Acetylsalicylsäure (jeweils um ein Drittel) bei gleichzeitiger Verabreichung von DL- α -Tocopherol reduzieren läßt, um die gleiche antiphlogistische Wirksamkeit wie die der Ausgangsdosis (250 mg/kg Körpergewicht) alleine zu erzielen. Weiterhin interessierte uns, ob auch eine geringere Tocopheroldosis (Reduzierung jeweils um ein und zwei Drittel) zu einer Steigerung der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure bei 167 mg/kg Körpergewicht führte. Zur Beurteilung der Entzündungsintensität bzw. der Wirkung der verabreichten Substanzen wurde auch in dieser Versuchsreihe neben anderen Kriterien wieder die Schwellung der Hinterpfoten herangezogen.

In Abb. 2 ist die Entwicklung der Schwellung von injizierter und nichtinjizierter Hinterpfote über die gesamte Versuchsdauer von 21 Tagen graphisch dargestellt. Erwart-

Tabelle 1: Einfluß verschiedener Behandlungsarten aus DL- α -Tocopherol, Acetylsalicylsäure und Indomethacin sowie Kombinationen aus den Antiphlogistika mit DL- α -Tocopherol auf die prozentuale Hemmung der Pfortenvolumenzunahme der nichtinjizierten Hinterpfote (n=7-8)

Behandlung	Dosierung in mg/kg Körpergewicht	Hemmung der Pfortenvolumenzunahme (in %)
Ohne	NaCl (0,9%)	0
DL- α -Tocopherol	250	-27
Indomethacin	0,5	67
DL- α -Tocopherol/Indomethacin ^a	250/0,5	70
Acetylsalicylsäure	250	38
DL- α -Tocopherol/Acetylsalicylsäure ^a	250/250	75

^a Die Verabreichung des Tocopherols erfolgt 1 Stunde nach Applikation des Antiphlogistikums

tungsgemäß zeigte die Gruppe ohne Behandlung eine starke Zunahme des Volumens der injizierten Pfote vom Tag der Adjuvansinjektion an, die bis zum 11. Tag leicht und danach mit Eintritt in die Sekundärphase wieder sehr stark zunahm. Die behandelten Gruppen 3-8 zeigten in den ersten Versuchstagen eine ähnlich starke Schwellung der injizierten Pfote. Bis zum Versuchsende fand aber mit Ausnahme der Gruppe 6, die sich durch die niedrigste Acetylsalicylsäuredosis (83 mg/kg Körpergewicht) bei gleichzeitiger Verabreichung von 250 mg/kg Körpergewicht DL- α -Tocopherol auszeichnete, kein wesentlicher Anstieg im Pfortenvolumen mehr statt. Die Schwellung der nichtinjizierten Hinterpfote und damit die sekundäre Phase der Adjuvansarthritis begann zwischen dem 9. und 14. Tag und ist ebenfalls in Abb. 2 zu verfolgen. Alle behandelten Gruppen wiesen eine

geringere Schwellung im Vergleich zur Kontrollgruppe 2 auf. Die mit der Kombination aus je 250 mg/kg Körpergewicht Acetylsalicylsäure und DL- α -Tocopherol behandelte Gruppe 4 zeigte wiederum einen stark verzögerten Beginn der Sekundärphase (13.–14. Tag gegenüber 9.–10. Tag), und bestätigt damit deutlich die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchung (s.o.). Auch war die Schwellung der injizierten Pfote in dieser Gruppe im Vergleich zu allen anderen Gruppen am geringsten. Die Gruppe 5, deren Acetylsalicylsäuredosis im Vergleich zu Gruppe 4 von 250 mg/kg Körpergewicht um ein Drittel auf 167 mg/kg Körpergewicht reduziert wurde, zeigte ebenfalls einen geringeren Anstieg des Pfortenvolumens wie die Gruppe 3, die nur mit Acetylsalicylsäure behandelt wurde. Die Effekte der unterschiedlichen Behandlungsarten werden deutlicher, wenn man

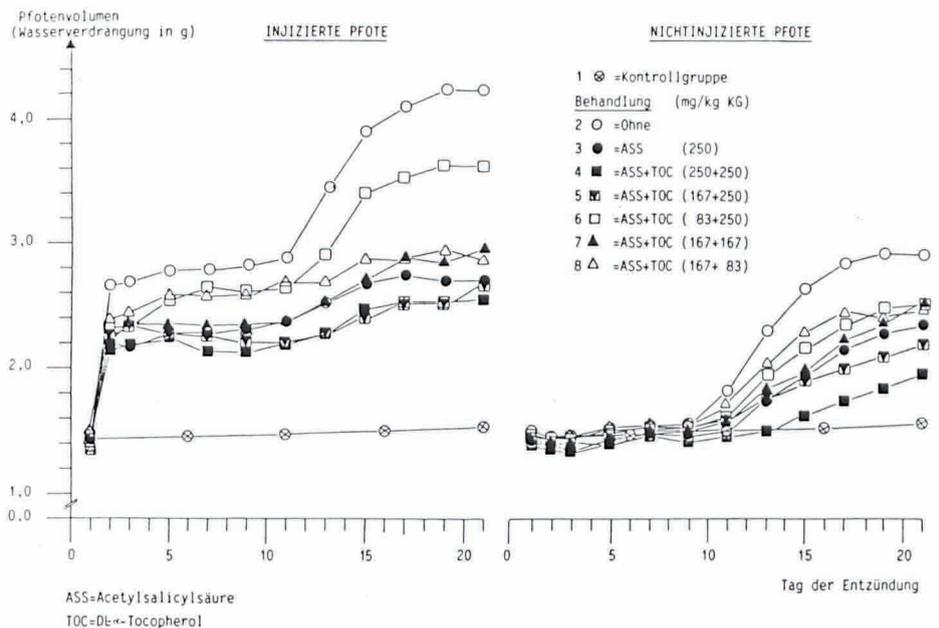


Abb. 2: Einfluß verschiedener Behandlungsarten auf das Pfortenvolumen männlicher Wistar-Ratten mit Adjuvansarthritis, ermittelt nach 21 Versuchstagen (\bar{x} ; n=6-8).

die in Tabelle 2 aufgeführten Werte der prozentualen Hemmung der Pfotenvolumenzunahme der nichtinjizierten Hinterpfote betrachtet. Die Messungen zeigen, daß Gruppe 4 (jeweils 250 mg/kg Körpergewicht Acetylsalicylsäure und DL- α -Tocopherol) und Gruppe 5 (167 mg/kg Körpergewicht Acetylsalicylsäure bei gleicher Tocopherolzufuhr) eine bessere antiphlogistische Wirkung als die alleinige Verabreichung von Acetylsalicylsäure (68% bzw. 56% gegenüber 45%) aufwiesen und bestätigen damit die Ergebnisse aus dem Verlauf des Pfotenvolumens. Innerhalb der Gruppen 4-6, die mit der gleichen Tocopherolmenge aber unterschiedlichen Dosierungen an Acetylsalicylsäure behandelt wurden, ist die dosisabhängige Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure deutlich erkennbar. Auch die verstärkende Wirkung des zusätzlich verabreichten Tocopherols auf die entzündungshemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure scheint von der Tocopherolmenge abzuhängen. Betrachtet man die Volumenzunahme der nichtinjizierten Pfoten der Gruppen 5, 7 und 8, die sich durch die Behandlung mit gleichbleibender Acetylsalicylsäure- und geringer werdender Tocopheroldosis auszeichnen, so stellt man fest, daß sich durch die gleichzeitige Verabreichung der höchsten Menge an DL- α -Tocopherol der beste Effekt erzielen ließ (56% Hemmung). Die beiden anderen Kombinationen unterschieden sich in ihrer Wirkung nicht voneinander (37% bzw. 38% Hemmung). Offenbar vermag DL- α -Tocopherol in dem von uns untersuchten Entzündungsmodell nur in den gegebenen sehr hohen Dosen die antirheumatische Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure zu verstärken.

Ausblick

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß im Vergleich zu der Behandlung mit Acetylsalicylsäure per se kein Verlust an Wirksamkeit in den verabreichten Dosen eintritt, wenn die Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Gabe von Tocopherol um ein Drittel reduziert wird.

Die beobachteten Effekte könnten mit einer Verstärkung des Vitamin E bei der durch die Acetylsalicylsäure induzierten Hemmung der Prostaglandinsynthese zusammenhängen. Es wäre auch denkbar, daß Vitamin E einerseits in der Arachidonsäureoxygenierung z. B. die Leukotrienbildung beeinflusst, während andererseits Acetylsalicylsäure weiterhin ihre bekannte Wirkung auf die Prostaglandinbildung ausübt. Andere Mechanismen, wie das Abfangen von entzündungsfördernden Sauerstoffradikalen und die Stabilisierung von Lysosomenmembranen, könnte die Verstärkung der antirheumatischen Wirkung von Acetylsalicylsäure durch Vitamin E erklären.

Tabelle 2: Einfluß verschiedener Behandlungsarten aus Kombinationen von DL- α -Tocopherol mit Acetylsalicylsäure auf die prozentuale Hemmung der nichtinjizierten Hinterpfote ($n=7-8$)

Behandlung	Gruppen Nr. ^a	Dosierung in mg/kg KG (Mischungsverhältnis Tocopherol + Acetylsalicylsäure)	Hemmung der Pfotenvolumenzunahme (in %)
Ohne	2	NaCl (0,9%)	0
Acetylsalicylsäure	3	250	45
DL- α -Tocopherol/Acetylsalicylsäure ^b	4	250/250 (1 + 1)	68
	5	250/167 (1 \pm 2/3)	56
	6	250/ 83 (1 + 1/3)	35
	7	167/167 (2/3 + 2/3)	37
	8	83/167 (1/3 + 2/3)	38

^a Bei Gruppe 1 handelt es sich um die Kontrollgruppe ohne Entzündung und Behandlung

^b Die Verabreichung des Tocopherols erfolgte 1 Stunde nach Applikation des Antiphlogistikums