

14

Ergebnisse
landwirtschaftlicher Forschung
an der
Justus Liebig-Universität



SONDERDRUCK

aus

Heft XIII

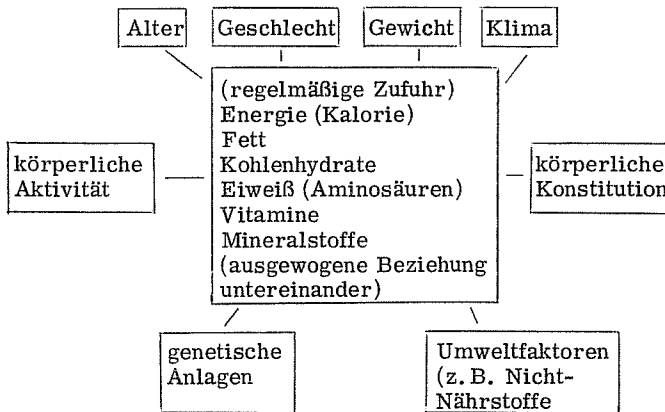
Giessen 1975

Wechselbeziehungen zwischen Ernährung und Arzneimittelwirkung

Dr. U. OLTERS DORF und Dr. R. MILTENBERGER

Man weiß, daß der Nahrungs- bzw. Nährstoffbedarf (des Menschen) keine feststehende Größe ist, sondern daß vielmehr die menschliche Lebenssituation, einschließlich seiner Umweltbedingungen, den Bedarf modifizieren. Die Ernährung muß den Lebensbedingungen angepaßt sein. In Abbildung 1 sind die Faktoren, die den Nährstoffbedarf beeinflussen, schematisch dargestellt.

Abbildung 1: Faktoren, die den NÄHRSTOFF-BEDARF beeinflussen



Zu der Gruppe von Umweltfaktoren ist auch die Aufnahme an all den stofflichen Verbindungen zu sehen, die nicht als Nährstoffe zu qualifizieren sind; sie sollen im folgenden Nicht-Nährstoffe genannt werden. Der Mensch nimmt diese teilweise unbewußt, z. B. durch das Einatmen verschmutzter Luft oder den "Genuß" kontaminierter Lebensmittel, andererseits aber auch bewußt in sich auf, z. B. durch das Rauchen oder die Einnahme von Arzneimitteln. Fast alle aufgenommenen Nicht-Nährstoffe treten an verschiedenen Stellen mit dem menschlichen Organismus in Beziehung. Es können sich im Stoffwechsel auf den verschiedenen Stufen - wie Re-

sorption, stoffliche Umwandlung, extra- und intrazellulärer Transport, Reaktion an Wirkungsorten (Rezeptoren) und Ausscheidung - Wechselwirkungen zwischen dem Metabolismus der Nicht-Nährstoffe mit dem der üblichen körpereigenen Substanzen ergeben. Auch der Metabolismus der Nicht-Nährstoffe wird im Körper durch Enzyme (aufgebaut aus Eiweiß), Coenzyme (von Vitaminen stammend) und Cofaktoren (Mineralstoffe) gesteuert. Allein aus dieser ganz allgemeinen Überlegung heraus, muß man ableiten, daß zwischen der Aufnahme von Nicht-Nährstoffen und der Ernährung eine Beziehung bestehen muß. Der Körper wird zu einem vermehrten Umsatz an diesen Stoffen gezwungen. Damit er diese Aufgabe besser bewerkstelligen kann, sollte die Nährstoffzufuhr erhöht sein. Ebenso gut kann man vermuten, daß durch Fehlernährung die Wirkung der Nicht-Nährstoffe verändert sein kann.

Die Zahl der Nicht-Nährstoffe ist quasi so groß wie die Zahl der möglichen chemischen Verbindungen, selbst die Zahl der praktisch relevanten Nicht-Nährstoffe hat eine immense Größe - es seien nur einige Gruppen erwähnt: Arzneimittel, Kosmetika, Lebensmittelzusatzstoffe, Pestizide, Lösungsmittel, Spurenelemente, aromatische Kohlenwasserstoffe, Abgase, Farbstoffe, Rauch, Staub. Die Zahl der Nährstoffe beläuft sich auf ca. 50. Stellt man sich eine Matrix der möglichen - auch nur 2seitigen - Wechselbeziehungen vor, die man überprüfen sollte, dann wird jeder erkennen, daß sich eine riesige, unlösbar große Forschungsarbeit auftut. Zudem treten in natürlichen menschlichen Situationen fast ausschließlich multifaktorielle Beziehungen zwischen Nährstoffen und Nicht-Nährstoffen auf.

Betrachtet man den Metabolismus der Nicht-Nährstoffe, so erkennt man, daß der Körper nicht für jeden möglichen Stoff spezifische Reaktionen bzw. Enzyme bereithält, sondern daß die Stoffe von einer relativ kleinen Gruppe von Enzymen umgesetzt werden. Es soll hier nur kurz eingeflochten werden, daß diese Reaktionen nicht etwa relativ neu vom Organismus erworben worden sind. Die Belastung des Körpers durch Nicht-Nährstoffe ist prinzipiell keine Folge unserer modernen Welt (höchstens das gegenwärtige Belastungsmuster). Schon immer nahmen und nehmen Organismen Nicht-Nährstoffe in sich auf, die sie dann auch verarbeiten müssen.

Es zeigte sich, daß alle lipophilen Nicht-Nährstoffe - und das sind die meisten - in der Leber von Enzymen umgesetzt werden, die an kleinen Partikelchen - den Mikrosomen - gebunden sind, so nennt man diese Gruppe von Enzymen: hepatisch mikrosomale Enzyme. Als Modellsubstanzen zum Studium dieser Enzyme werden Arzneimittel eingesetzt. Studiert man die Abhängigkeit der Aktivität dieser Enzyme von der Zufuhr an der verschiedenen Nährstoffen (z. B. im Tiermodell), kann man also Hinweise erhalten, die man auf sehr viele Nicht-Nährstoffe übertragen kann.

Abbildung 2 gibt eine schematische Darstellung über die möglichen Umsetzungen von Nicht-Nährstoffen im Körper wieder. Durch die hepatisch mikrosomalen Enzyme werden diese Stoffe hydrophiler, teilweise bereits inaktiver (B, Entgiftung), aber auch erst wirksam (B', Giftung). (Beispiele für die Giftung gibt Abb. 3).

Abbildung 2: Schematische Darstellung der möglichen Reaktionen von Nicht-Nährstoffen im Körper

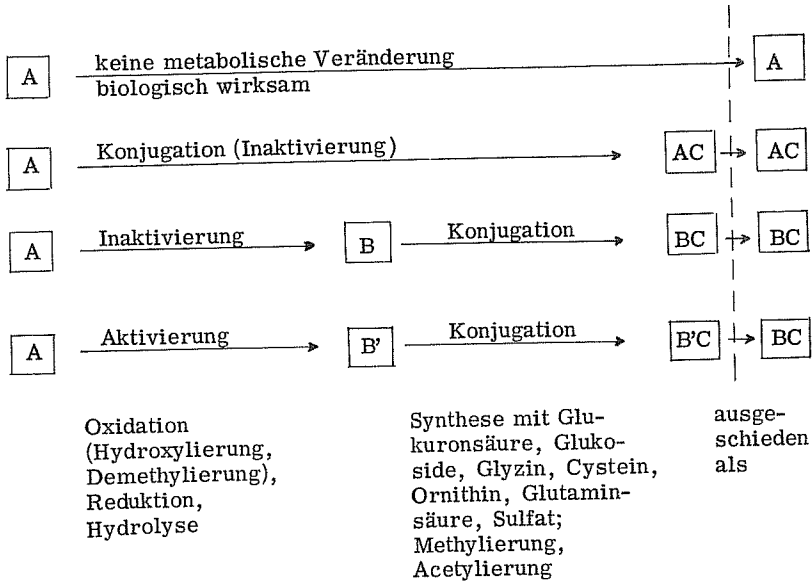
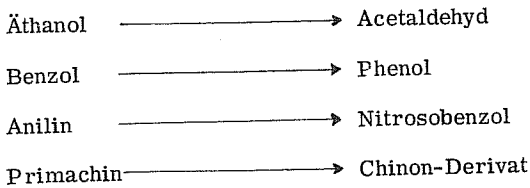


Abbildung 3: Beispiele für GIFTUNGS-REAKTIONEN



Der genaue Reaktionsmechanismus der einzelnen Nicht-Nährstoffe umsetzende Enzyme, soll hier nicht im Detail erläutert werden. Doch summarisch soll erwähnt werden, daß sie zur Entfaltung ihrer vollen Funktion Cofaktoren wie FAD (Flavin-Adenin-Dinukleotid), NAD (Nikotin-Adenin-Dinukleotid), Eisen-Porphyrine wie Cytochrom P-450, Magnesium-Ionen, Tetrahydrofolsäure, ATP (Adenosintriphosphat), usw. - also alles Stoffe, die entweder selbst Nährstoffe sind, oder aus ihnen gebildet werden - benötigen. Eine wichtige Eigenschaft der hepatisch mikrosomalen Enzyme ist zu betonen. Ihre Aktivität paßt sich dem Nicht-Nährstoff-Angebot an - wie übrigens fast alle Enzyme durch die Konzentration ihrer Substrate oder Umsetzungsprodukte gesteuert werden. Gelangt eine größere Menge an Nicht-Nährstoffen in den Körper, so werden mehr hepatisch mikrosomale Enzyme bereitgestellt. Dieser Effekt wird Induktion genannt. Man merkt ihn z. B. daran, daß der Körper sich an ein Arzneimittel oder an eine Droge gewöhnt. Zur Erzielung der gleichen Wirkung wird mit der Dauer der Einnahme die Dosis erhöht werden müssen. Die Auswirkung der verschiedenen Ernährungsformen bzw. Formen von Fehlernährung auf die Aktivität der mikrosomalen hepatischen Enzyme ist schon von verschiedenen Seiten untersucht worden. Abb. 4 stellt in knapper Form die Ergebnisse der vorliegenden bekannten Untersuchungen vor.

Abbildung 4: Wechselwirkungen zwischen Nährstoffen und der Aktivität der hepatisch mikrosomalen Enzyme sowie einigen Arzneimitteln.

	Energie	Eiweiß A	D	E	B ₁	B ₂	B ₆	B ₁₂	C	Niacin	Folsäure	Mg	Ca	Cu	Fe
hepatisch mikrosomale Enz.	±	+ (+)		(+)	±	+	(+)	(+)	+	(+)	(+)	+	+	(±)	(-)
Orale Kontrazeptiva		(o) -		(-)			+	+	+		+	(-)	(+)	-	-
Antibiotika				(+)	(+)	(-)	(+)	(+)		+	(+)		(+)	(+)	

Anm.: o - Es wurde keine Wechselwirkung beobachtet.

+ - Durch Nährstoffmangel verringerte sich die Enzymaktivität bzw. steigerte sich die Wirkung der Arznei, Arzneizufuhr erhöhte den Nährstoffbedarf.

- - Es wurde der umgekehrte Effekt (bezogen auf die Beschreibung bei +) beobachtet.

± - Es liegen unterschiedliche, sich widersprechende Untersuchungen vor.

() - Aussage stützt sich auf eine geringe Zahl von Untersuchungen.

Die Erkenntnisse sind insbesondere noch lückenhaft hinsichtlich des Einflusses von Vitaminen der B-Gruppen auf die Aktivität der hepatisch mikrosomalen Enzyme. So wurden von uns an männlichen Wistar-Ratten (einer Albinoform), die verschiedene Mengen an Vitamin B₁, B₂ und B₆ erhielten, die Wirkung von Arzneimitteln und die Aktivität von mischfunktionellen Oxidasen, einer Gruppe von hepatisch mikrosomalen Enzymen, geprüft. Hauptziel der Studien war, den Effekt auf die Gewöhnung an Arzneimittel (Induktion) zu ermitteln. Die mischfunktionellen Oxidasen führen Oxidationsreaktionen aus, wie sie in den Beispielen für Pentobarbital (Abb. 5), Zoxazolamin (Abb. 6) und Aminopyrin (Abb. 7) dargestellt sind.

Abbildung 5: Metabolismus von PENTOBARBITAL

(Nembutal)
(Schlafmittel)

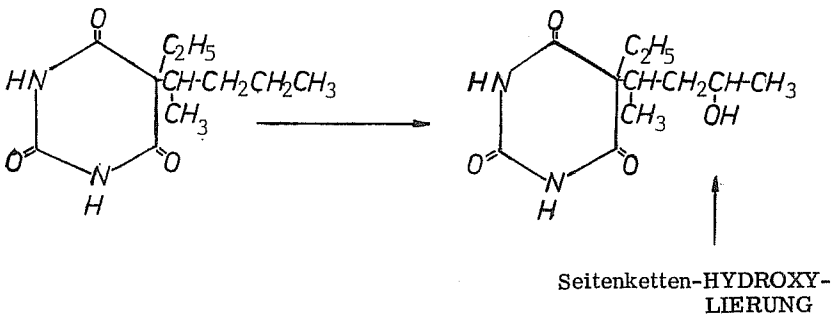


Abbildung 6: Metabolismus von ZOXAZOLAMIN

(Flexin, 2-Amino-5-chlorbenzoxazol)
(Muskelrelaxans)

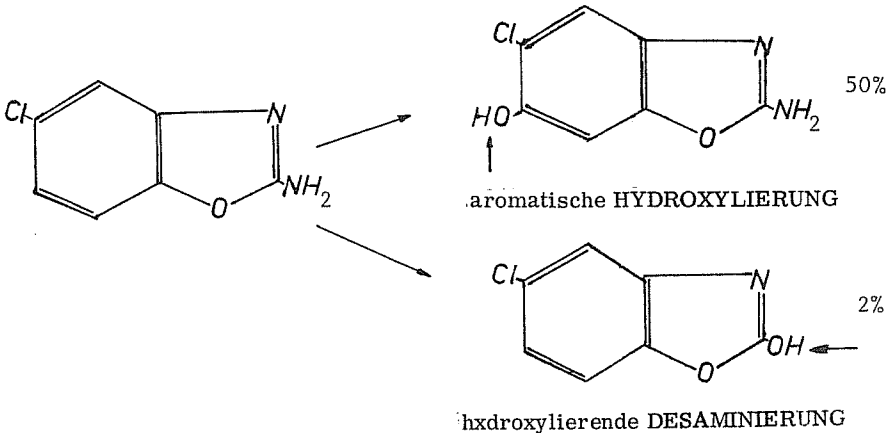
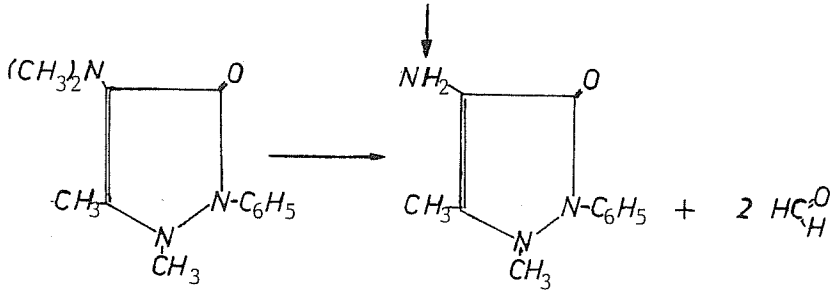


Abbildung 7: Metabolismus von AMINOPYRIN (Antipyrin, Pyramidon, 2,3-Dimethyl-4-dimethylamino-5-oxo-1-phenylpyrazolin) (Antipyretica, Analgetica remedia)



Die Ratten wurden mit verschiedenen Kostformen ernährt, die gewährleisten, daß sich ihre Ernährung nur durch die Vitaminaufnahme unterschied. Alle Tiere bekamen eine gleiche, begrenzte Menge an Futter (equal feeding). Die Tiere der Kontrollgruppen (K) ein Futter mit ausreichendem Gehalt an allen Nährstoffen, die der verschiedenen Mangelgruppen (M) erhielten entweder ein Futter, das insgesamt nur ca. 50% des Bedarfs an den Vitaminen B₁, B₂, und B₆ enthielt (MA), bzw. isoliert nur eines der angegebenen Vitamine im selben Maße fehlte (M₁, M₂, M₃), im übrigen aber die gleiche Nährstoff-Zusammensetzung hatte.

Als Modellsubstanzen wurden Pentobarbital und Zoxazolamin intraperitoneal (in das Bauchfell) appliziert, und zwar je eine Dosis an 4 aufeinander folgenden Tagen. Die Wirkung wurde mit Hilfe der Schlafzeit bzw. Relaxationszeit gemessen. Am 5. Tag wurden die Tiere abgetötet, die Leber entnommen und auf die zu untersuchenden Enzyme aufgearbeitet.

Das Resultat der gesamten Untersuchungen (3 Versuchsreihen) soll hier nur beispielhaft und zusammenfassend dargestellt werden.

Durch einen Mangel an den Vitaminen B₁, B₂ und B₆ vermindert sich die Aktivität der mischfunktionellen Oxidasen. Dadurch verzögert sich der Umsatz vieler Arzneimittel, ihre Wirkung wird verlängert bzw. verstärkt. Der Effekt der Gewöhnung an Arzneimittel bleibt zwar erhalten, die prozentuale Veränderung (PTI - prozentualer Toleranz-Index) ist teilweise sogar stärker, doch letztlich bleibt im Mangelzustand der Metabolismus vermindert gegenüber dem Vergleichszustand. Die Hauptwirkung der drei untersuchten B-Vitamine geht eindeutig von Riboflavin aus. Zur Belegung dieses Ergebnisses sollen die folgenden Abbildungen dienen.

Abb. 8: Prozentualer Toleranz-Index (PTI) - Kontrolle - allg. Mangel (Wirkungsdauer 1. Tag/Wirkungsdauer 2. Tag) x 100

PTI bei Behandlung mit	Kontroll- tiere (K_E)	Tiere mit allg. Vit. B-Mangel (M_A)
Pentobarbital	141	146
Zoxazolamin	129	151

Abb. 9: Schlafzeitverlauf - Pentobarbital; Kontrolle (K_E), Isolierter Mangel an Vitamin B_1 , B_2 u. B_6 .

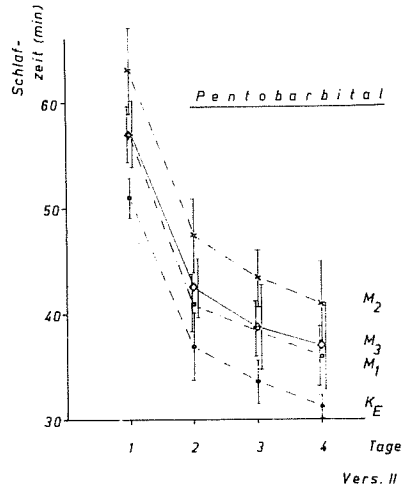


Abb. 10: Aktivität des Pentobarbital-umsetzenden mikrosomalen Leberenzym.

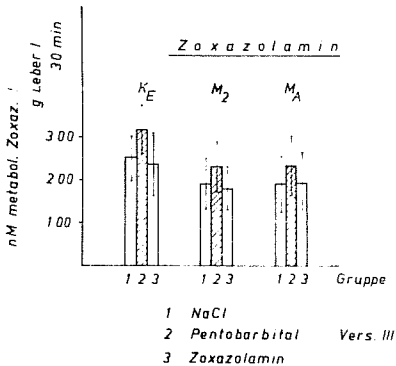
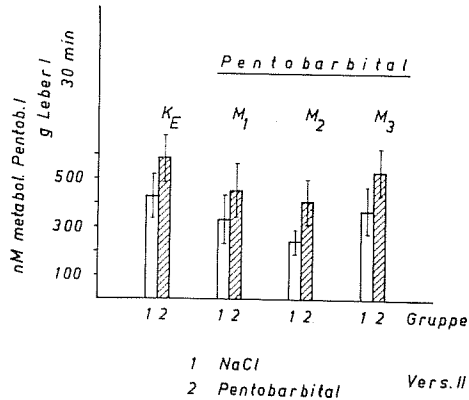


Abb. 11: Aktivität des Zoxazolamin-umsetzenden mikrosomalen Leberenzym.



Als Fazit ergibt sich: Durch den Mangel an B-Vitaminen, insbesondere an Riboflavin, wird der Arzneimittelmetabolismus, allgemein der Nicht-Nährstoff-Metabolismus, vermindert. Das führt in den Fällen, in denen das Ausgangsprodukt die Wirkform des Stoffes ist, zu einer erhöhten Wirkung, z. B. auch der Toxizität. In den Fällen jedoch, in denen ein Metabolit das eigentlich wirkende Agens ist, kann der Nährstoffmangel zu einer verminderten Toxizität führen. Dies ist nicht so häufig der Fall, wie die erste Möglichkeit. Darüberhinaus muß man in Erwägung ziehen, daß ein Mangel an einem Nährstoff - also die Fehlernährung - auch aus anderen Gesichtspunkten als nur dem des Einflusses auf die Nicht-Nährstoff-Wirkung zu sehen ist.

So kann man insgesamt trotz aller Vorsicht - z. B. auch der Problematik der Übertragbarkeit der Resultate von Tier auf Mensch - behaupten: Die Belastung durch Arzneimittel oder allgemein durch Nicht-Nährstoffe erhöht tendenziell den Nährstoffbedarf. Und man muß bei Fehlernährung mit veränderten Arzneimittelwirkungen rechnen. Quantitative Beziehungen - exakte Nährstoff-Empfehlungen kann man bis auf Ausnahmen noch nicht angeben. Die Wechselbeziehung zwischen Nährstoffen und Nicht-Nährstoffen ist am meisten für die Nährstoffe: Eiweiß, Vitamin A, E, B₂, B₆, C, Folsäure und Calcium zu beachten. Die Berücksichtigung dieser Tatsachen ist vielleicht für die Gesamtbevölkerung nicht von sehr hoher Relevanz. Doch einige Gruppen - wie z. B. Frauen, die regelmäßig orale Kontrazeptiva benutzen - sollten darüber aufgeklärt werden. Bei diesen Frauen ist der Vitamin B₆-Bedarf stark erhöht (bis zu 20 mg Vitamin B₆/Tag statt 2mg/Tag).

Literaturverzeichnis

1. MILTENBERGER, R. : Vitamine der B-Gruppe und hepatisch mikrosomale Enzyme bei der Ratte. Dissertation, FB 19, JLU Giesen, 1975.
2. OLTERS DORF, U. MILTENBERGER, R., CREMER, H.-D. : Interactions of non-nutrients with nutrients. World Reviews of Nutrition and Dietetics (im Druck, 1976).
3. OLTERS DORF, U., MILTENBERGER, R. : Erhöhter Nährstoffbedarf durch Umweltbelastung? Umschau in Wissenschaft und Technik 75: 508 - 509 (1975).