

## Glutathion: Funktionen, Diagnostik, Therapie

Glutathion ist ein Tripeptid, das aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin gebildet wird. Cystein gehört zu den schwefelhaltigen Aminosäuren. Die Biosynthese von Glutathion findet überwiegend in der Leber statt. Glutathion gehört zu den wichtigsten zellulären Antioxidanzien und kommt in fast allen Zellen in vergleichsweise hoher Konzentration vor. Dies gilt vor allem für die Leber, für Blutzellen wie Erythrozyten und für Immunzellen wie Leukozyten.

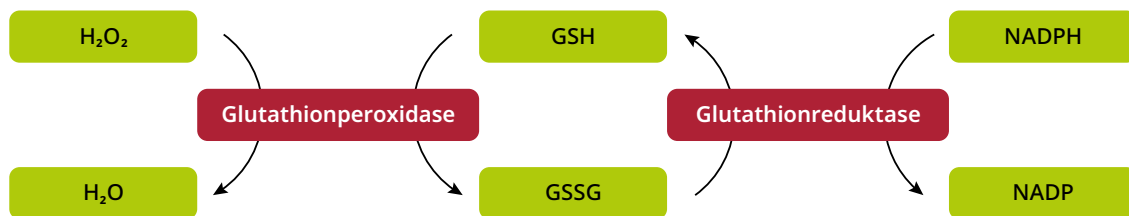


Abbildung 1: Glutathion

Von besonderer Bedeutung ist das reduzierte Glutathion, das Elektronen auf reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) übertragen und diese damit entgiften kann. Dabei wird Glutathion oxidiert und zwei Glutathionmoleküle verbinden sich unter Ausbildung einer Disulfidbrücke zu einem Glutathiondisulfid (GSSG – oxidiertes Glutathion). Durch das Enzym Glutathionreduktase kann aus oxidiertem Glutathion wieder die reduzierte Form gebildet und damit Glutathion regeneriert werden. Zirka 80 bis 90% des Glutathions liegen normalerweise in der reduzierten Form vor. Der Anteil der oxidierten Form kann generell bei oxidativer Belastung erhöht sein, aber auch bei einer ganzen Reihe von Grunderkrankungen:

- Tumorerkrankungen
- Virusinfektionen
- chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis)
- neurogenerativen Erkrankungen (CFS und anderen)
- erhöhtem oxidativem und nitrosativem Stress
- Belastung mit Schwermetallen, anderen Umweltgiften, unter chronischer Einnahme verschiedener Medikamente und bei Rauchern.

Diese Aufstellung gibt auch die Indikationen für eine Glutathionbestimmung wider.

## Funktionen von (reduziertem) Glutathion

Die biochemischen Funktionen von Glutathion sind im wesentlichen auf das reduzierte Glutathion zurückzuführen. Dazu gehören:

- **Antioxidativer Schutz von Zellen und Mitochondrien**, wobei insbesondere die intrazellulären Spiegel von reduziertem Glutathion entscheidend sind.
- **Entgiftung**: reduziertes Glutathion spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Phase-II-Entgiftung, da mit GSH konjugierte Stoffe besser wasserlöslich sind und leichter über die Niere ausgeschieden werden können. Dabei ist Glutathion auch für die Entgiftung von Schwermetallen unerlässlich.
- **Immunmodulatorische Wirkungen**: Glutathion moduliert insbesondere die Th1-Schiene, also diejenigen T-Helferzellen, die vor allem für die antitumorale und antivirale Abwehr erforderlich sind. Auch die effektorischen Wirkungen der zytotoxischen T-Zellen sind unter dem Zeichen eines Glutathionmangels beeinträchtigt.
- **Regulation der Zellteilung**: Die Zellteilung wird durch Gluthion beeinflusst und reduziertes Glutathion spielt eine wichtige Rolle bei der Reparatur veränderter DNA und schützt die Tertiärstruktur von Proteinen.

## Diagnostik

Die Erhebung eines Glutathionstatus sollte nicht nur das Gesamt-Glutathion umfassen, sondern eine getrennte Bestimmung von oxidiertem (ox.) und reduziertem (red.) Glutathion, wobei das Verhältnis red./ox. Glutathion einen zentralen Parameter für die Entgiftungskapazität der Zellen beziehungsweise der aktuellen oxidativen Belastung der Zellen darstellt.

Untersuchung	Ergebnis	Vorwert	Referenzbereich	Einheit	
<b>Oxidativer Stress / Entgiftung</b>					
Glutathion (gesamt)	718▼		765 - 1200	µmol/l	
Glutathion, oxidiert	265▲		140 - 220	µmol/l	
Glutathion reduziert	188▼		670 - 970	µmol/l	
Glut.-red./ges.-x100	26.2▼		> 81	%	

Abbildung 2: Glutathion-Status mit Gesamt-, oxidiertem und reduziertem Glutathion bei einem Patienten mit metastasierendem Colon-Carcinom

Das Befundbeispiel zeigt den Glutathionstatus bei einem 54-jährigen Patienten mit einem metastasierenden Colon-Carcinom. Zwar zeigt sich hier nur eine leichtgradige Verminderung von Gesamt-Glutathion, doch ist das oxidierte Glutathion über die Norm erhöht und das reduzierte Glutathion substantiell vermindert. Demgemäß ergibt sich ein mit 68% deutlich erniedrigter Relativanteil des reduzierten Glutathions (Normalbereich 81 bis 93%). Die durch Glutathion vermittelte antioxidative Kapazität ist damit stark eingeschränkt ebenso wie die Glutathion-abhängige Phase-II-Entgiftung.

## Therapeutische Konsequenzen

Bei nachgewiesenem Glutathionmangel beziehungsweise einem verminderten Anteil an reduziertem Glutathion sollte versucht werden, das Glutathion, insbesondere den reduzierten Anteil zu erhöhen. Entsprechende Veränderungen sind unter den oben genannten Grunderkrankungen häufig nachweisbar ebenso wie bei Belastung mit Umweltgiften und Schwermetallen sowie unter chronischer Einnahme verschiedener Arzneimittel. Dazu kommen folgende Möglichkeiten in Frage:

### 1. Orales Glutathion

Die orale Gabe von reduziertem Glutathion erscheint als problematisch, da reduziertes Glutathion relativ rasch zu oxidiertem Glutathion (GSSG) oxidiert wird. Bei nicht-magensaftresistenten Präparaten muss davon ausgegangen werden, dass das Tripeptid Glutathion unter den sauren Bedingungen des Magensaftes in die drei enthaltenen Aminosäuren zerlegt wird. Selbst bei Gabe magensaftresistenter Präparate dürfte reduziertes Glutathion als Tripeptid wenig membrangängig sein. Es müsste daher vor der Aufnahme in die Zelle in seine Aminosäurebestandteile abgebaut und im Zellinneren wieder aufgebaut werden.

Wir konnten vor Jahren eine Anwendungsbeobachtung labordiagnostisch begleiten, bei der mit Cyclodextrin verkapseltes Glutathion in einer Dosierung von mehreren Gramm oral gegeben wurde. Blutentnahmen nach 30, 60, 120, 240 und 480 Minuten ergaben keinerlei Veränderung der Glutathionkonzentrationen im Vollblut. Ob Glutathionderivate wie z. B. S-Acetyl-Glutathion signifikant bessere Ergebnisse liefern, bedarf weiterer Beweise.

### 2. Gabe von Glutathionvorstufen

Aufgrund der Problematik hinsichtlich der Bioverfügbarkeit bei oral verabreichtem Glutathion kann es sinnvoll sein, die Aminosäuren, aus denen Glutathion aufgebaut wird, zu geben, also die Aminosäuren Glutaminsäure (bzw. Glutamin), Cystein und Glycin. Dabei dürfte dem Cystein eine besondere Bedeutung zukommen, da der Einbau von Cystein den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Biosynthese von Glutathion darstellen dürfte. Cystein wird dabei meist in Form von Acetylcystein (N-Acetyl-Cystein) aufgrund der besseren Stabilität gegeben. Inzwischen stehen auch Produkte zur Verfügung, in denen neben den Grundbausteinen des Glutathions zusätzliche Mikronährstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe zur Förderung der endogenen Glutathionsynthese enthalten sind.

### 3. Parenterale Gabe

Eine zuverlässige Erhöhung der Glutathionkonzentrationen kann durch Infusionen von reduziertem Glutathion erreicht werden. Ein entsprechendes Produkt (Tationil®-Roche Pharma AG) ist in Italien zugelassen, kann jedoch über jede deutsche Apotheke importiert werden. Eine Flasche à 4 ml enthält 600 mg reduziertes Glutathion.

### Einsendehinweis

Die Erhebung des Glutathionstatus erfordert spezielle Gefäße mit ACD (Becton Dickinson) beziehungsweise CPDA (Sarstedt) als Stabilisator. Entsprechende Probengefäße senden wir Ihnen gerne zu (Anforderungsbogen liegt bei). Probenmaterial: 3 ml Vollblut.