

## Das Glutathionsystem – Das wichtigste Entgiftungssystem unseres Körpers



von Marlene E. Kunold

Der Mensch ist eine wandelnde Großfabrik, wo unzählige Dinge aufgebaut, abgebaut, umgewandelt, entschärft, verstoffwechselt und entsorgt werden.

Das Glutathionsystem ist dabei ein Gesamtkunstwerk in sich, das uns tagein, tagaus in einer Lebens erhaltenden Balance hält. Das chemische Element, das hier am meisten auffällt, ist der Schwefel.

### **Thiole**

Bei allen Thiolen spielt Schwefel eine tragende Rolle zusammen mit Wasserstoff. Schwefel bildet zusammen mit Wasserstoff eine sogenannte Thiolgruppe, auch SH-Gruppe genannt. In der Natur erkennen wir Thiole am Geruch.

Sie stinken nämlich. Vornehmer ausgedrückt: sie riechen unangenehm. Und manche davon nicht gerade wenig. Der „Faule-Eier-Geruch“ kann bisweilen sehr penetrant werden. Thiole kommen beispielsweise vor im Drüsensekret des Stinktiers. Oder in Stinkbomben. Da ergreift jeder die Flucht. Wenn etwas fault, entstehen Thiol-haltige Gase. Wenn stehendes Gewässer brodelnd vor sich hindünstet, sind oft auch Thiole mit im Spiel. Aber auch der von manchen Menschen als unangenehm empfundene Geruch von „Stinkekäse“, Zwiebeln oder Knoblauch verdankt den Odeur den Thiolgruppen, den SH-Gruppen.



Verschiedene Obst- und Gemüsesorten enthalten sogar natürliches Glutathion. Dazu gehören Avocados, Wassermelonen, Spargel, Kartoffeln, Orangen, Tomaten, Broccoli, Zucchini und Spinat.

Berüchtigt aber auch beliebt ist die asiatische „Stinkfrucht“ Durian. Für Kenner eine

Delikatesse, die allerdings so einen intensiven schwefeligen Geruch verströmt, dass sie in öffentlichen Verkehrsmitteln nicht transportiert, und auch in Hotels nicht serviert werden darf. Aus eigener Erfahrung weiß ich, dass auch Unternehmen wie FedEx, UPS oder DHL nicht willens sind, Durianfrüchte zu transportieren. Dies übrigens erst seit einigen Jahren. Auch bei der Stinkfrucht spielen Schwefelwasserstoffe eine Rolle, genauer: Dithiohalbacetale.



Stinkfrucht/Durian

Bekannt ist der gesundheitsfördernde Effekt schwefelhaltiger Nahrungsmittel. Man weiß um die Heilkraft von Schwefelbädern und -quellen. Und genaugenommen liefe in unserem Körper eine gewaltige Mülllawine auf, gäbe es nicht die schwefelige Reinigungs-Verarbeitungs- und Entsorgungstruppe.

Eine besondere Eigenschaft der Thiole kommt immer mehr zum Tragen, nämlich dass Thiole leicht Komplexe mit Quecksilber bilden, sowie mit einigen anderen Schwermetallen.

Im Organismus wird die hohe Affinität vieler Schwermetall-Ionen zu Thiol-Gruppen daher ausgenutzt. Spezielle Cystein-reiche Peptide wie beispielsweise Glutathion (Cystein enthält eine Thiol-Gruppe in der Seitenkette) binden durch Komplexierung die Schwermetall-Ionen und ermöglichen damit erst eine Ausscheidung. Bei stärkerer Belastung reicht das körpereigene Entgiftungssystem aber leider nicht aus.

Zu diesen Cysteinreichen Peptiden gehören u. a. Homocystein, Cystein, Acetylcystein, Glutathion oder Coenzym A, wobei dem Glutathion eine Schlüsselrolle zukommt.

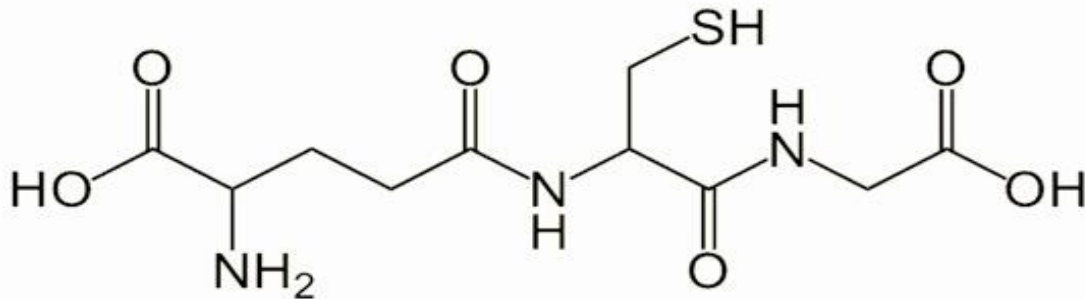
## **Glutathion, GSH und GSSG**

Das schwefelhaltige Tripeptid Glutathion ist das quantitativ bedeutendste intrazelluläre Thiol. Im Inneren der Zelle findet die Glutathionsynthese statt. Peptide sind übrigens kleine Eiweiße, Proteine, die aus Aminosäuren, den Eiweißbausteinen zusammengesetzt sind. Peptide finden sich überall, wo biologische Reaktionen stattfinden. Ein Tripeptid besteht aus 3 Aminosäuren.

Glutathion wird in großer Menge in der Leber aus den drei Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin gebildet. In seiner aktiven Form wird es GSH genannt, wobei „SH“ die Schwefel-Wasserstoffgruppe bzw. die Thiolgruppe meint..

Die vollständige chemische Formel liest sich so: C<sub>10</sub>-H<sub>17</sub>-N<sub>3</sub>-O<sub>6</sub>-S

Die Strukturformel so:



Körperzellen haben die Fähigkeit, Glutathion herzustellen und müssen dies auch, da Glutathion die Zellmembranen so einfach nicht passieren kann. Dies geschieht mit Hilfe des extrazellulären Enzyms  $\gamma$ -Glutamyltransferase. GSH selbst kann die Zellmembran nicht überwinden, also überträgt das Enzym den Glutamyl-Rest von GSH auf Peptide oder Aminosäuren oder spaltet das Glutamat direkt ab. Das dabei entstehenden L-Cysteinylglycin kann dann in die Zelle transportiert werden und kann dort wieder zu GSH aufgebaut werden.

Will man also Glutathion in der Zelle haben, bzw. den intrazellulären Glutathionspiegel erhöhen, MUSS das Glutathion in der Zelle gebildet werden.

Glutathion kann als Molekül nicht ausreichend über den Darm ins Blut aufgenommen werden. Ob nun die einzelnen Aminosäuren des Tripeptids bei der Verdauung aufgebrochen werden, ist nicht klar. Vieles deutet nach heutigem Kenntnisstand allerdings darauf hin, dass die Resorption von Glutathion über das Dipeptid Glutamyl-Cystein (Glu-Cys) geschieht: Im Darm wird die relativ labile Bindung zum Glycin abgetrennt, wobei das relativ stabile Glutamyl-Cystein übrig bleibt. Dies wird als Dipeptid vermutlich effektiv resorbiert und als Dipeptid von den Körperzellen und Geweben angenommen.

Jedoch weiß man, dass der Löwenanteil des Glutathion im Zellinneren benötigt wird. Der störungsfreie Ablauf der intrazellulären Glutathionsynthese ist daher ein wichtiger Faktor, um den intrazellulären Gehalt an GSH stabil hoch zu erhalten, der 1000mal höher ist als der extrazelluläre Gehalt an Glutathion. Die Synthese bedingt das Vorhandensein von Glycin, und den aneinander gebundenen L-Cystein und Glutamin, und wird über Enzyme katalysiert.

Außerdem werden Methionin, Magnesium, Vitamin B6 (Pyridoxin) und Folsäure benötigt für die Neusynthese von Glutathion.

In den Geweben wird Glutathion ebenfalls aus dem Dipeptid Glutamin-Cystein gebildet, indem Glycin „angehängt“ wird.

Glutathion wird tatsächlich in fast allen Zellen des Körpers synthetisiert, wie in verschiedenen Studien nachgewiesen wird. In den gesunden Zellen unseres Organismus ist GSH darum in hoher Konzentration enthalten.

Der Glutathiongehalt der verschiedenen Gewebe- und Zelltypen variiert. Besonders hoch ist er in Leukozyten, Erythrozyten, Leber, Gehirn, Milz, Niere und Dünndarmmukosa.

Den überwiegenden Teil des intrazellulären Glutathion macht das **reduzierte Glutathion (GSH)** aus. In einer gesunden Zelle liegt Glutathion zu 90% als GSH vor und zu weniger als 10% als GSSG (**oxidiertes Glutathion**). Sollte das Verhältnis von GSH und GSSG zugunsten von GSSG ausfallen, dann finden wir einen deutlich erhöhten oxidativen Stress.

Die Mitochondrien, unsere Zellkraftwerke selbst besitzen ein eigenes Glutathionsystem, das allerdings nicht ganz so ausgefeilt ist wie das System unserer Zellen. Das mitochondriale Glutathion stammt aus dem Cytosol, also dem Zellplasma der Zelle und gelangt in die Mitochondrien hinein über energieabhängige Transportmechanismen.

GSH (SH meint dabei die freie, reaktionsfreudige SH-Gruppe) übernimmt wichtige Funktionen in verschiedenen Stoffwechselwegen, bei der Aktivierung und Hemmung von Enzymen und Transportproteinen aber auch beim Transport von Aminosäuren. Es trägt vor allem zur Aufrechterhaltung eines reduzierenden (also antioxidativen) intrazellulären Milieus bei. Unter optimalen Voraussetzungen liegt nur ein sehr kleiner Anteil des Glutathions als oxidiertes **Glutathiondisulfid (GSSG)** vor, wobei „SS“ hierbei die Disulfidbrücke meint zwischen den beiden oxidierten Glutathionmolekülen G.

Die chemischen Eigenschaften des Glutathion basieren auf seiner Zusammensetzung (aus den drei Aminosäuren Glutamat/Glutaminsäure, Glycin und Cystein).

Die reaktivste Gruppe des Glutathion ist die Sulfhydrylgruppe (SH-Gruppe oder Thiolgruppe) der Cysteinyl-Seitenkette. Sie kann als Fänger freier Sauerstoffradikale dienen. Radikalfänger binden an reaktive Sauerstoffspezies (ROS), also Sauerstoffradikale. Sie werden Antioxidanzien oder Reduktoren oder Elektronendonatoren genannt.

Oxidation steht der Reduktion in der Natur und der Biochemie gegenüber. Eine Reaktion bedingt die andere. Das Leben ist Balance.

Weder ist es sinnvoll, ganz viele und nur Antioxidanzien zu schlucken, noch ist es sinnvoll, den Sauerstoffradikalen gänzlich das Feld zu überlassen.

Die Umwandlung des oxidierten GSSG erfolgt über das Enzym **Glutathionreduktase (GR)** und der reduzierten Komponente des Glutathion GSH durch das Enzym **Glutathionperoxidase (GPx)**.

Die freie SH-Gruppe des Cysteins wird bei der antioxidativen Reaktion oxidiert und verbindet sich mit der SH-Gruppe (bzw. dem Schwefelrest S) eines weiteren Glutathionmoleküls über eine Disulfidbrücke. Und so entsteht **GSSG**.

## Die Rolle der Enzyme

### 1. Glutathionperoxidase

Die **Glutathionperoxidase (GPx)** ist ein Selen-Protein, d.h. ein Enzym, das zum Ausführen seiner Funktion Selen benötigt. GPx katalysiert die Reduktion von Wasserstoffperoxid und anderen Hydroperoxiden und macht diese dadurch unschädlich. Dabei entsteht wie bereits erwähnt aus **GSH** das **GSSG**, also aus dem aktiven Glutathion das oxidierte Glutathiondisulfid.

Die Glutathion-Peroxidase schützt den Organismus vor oxidativen Schäden. Im Menschen gibt es verschiedene Glutathion-Peroxidasen, die jeweils in bestimmten Kompartimenten der Zellen zu finden sind. Von den selenhaltigen Glutathionperoxidasen sind bisher vier bekannt. Sie alle sind antioxidative Enzyme, die schädliche Peroxidradikale wie Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxide neutralisieren.

GPx1 beispielsweise ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Integrität aller Zellmembranen gegenüber Schädigungen durch oxidativen Stress. So werden vor allem Erythrozyten durch die zelluläre Glutathion-Peroxidase vor oxidativen Sauerstoffspezies geschützt.

Die höchste GPx-Aktivität zeigt sich im Blut und in der Leber. Lunge, Nieren und Herz sind ebenfalls sehr reich an GPx. In der Schilddrüse wird besonders viel GPx benötigt, da für die Synthese der Schilddrüsenhormone (Jodierungsreaktion) große Mengen an Wasserstoffperoxid benötigt werden.

Die besonders hohe Konzentration des Enzyms GPx in der Leber deutet an, dass diese vor Sauerstoffradikal-Schädigungen, bedingt durch den hohen Gehalt an Oxidasen und letztlich an Eisen, besonders geschützt sein muss.

Das Enzym besitzt, wie schon erwähnt, einen Selen-Cofaktor (daher hat ein Selenmangel nachhaltige Auswirkungen) und katalysiert z.B. folgende Reaktion:



Also 2 Moleküle reduziertes Glutathion + 1 Molekül Wasserstoffperoxid  
mit Hilfe des enzymatischen Katalysators Glutathion-Peroxidase

---

ergeben

1 Molekül oxidiertes Glutathion, also GSSG und 2 Moleküle Wasser.

Anders ausgedrückt: Reduziertes Glutathion entschärft mit Hilfe von GPx die in jeder Zelle ständig gebildeten Wasserstoff- und Lipidperoxide. Der intrazelluläre Spiegel an reduziertem Glutathion ist daher entscheidend für den Schutz der Zell- und Mitochondrienmembranen vor der Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS).

Genau so elementar ist das Vorhandensein und die volle Funktionsfähigkeit der Glutathionperoxidasen. Ein sogenannter genetischer Snip (Genpolymorphismus), ein Austausch einer Aminosäure im genetischen Code des Enzyms setzt die Funktionsfähigkeit der GPx herab. Diesen „Snip“ tragen heute ca. 30% der nordeuropäischen Bevölkerung.

## 2. Glutathionreduktase (GSHR)

In der oxidierten Form des Glutathions (GSSG oder Glutathiondisulfid) sind nun also zwei dieser oxidierten Glutathionmoleküle über eine Disulfid-Brücke verbunden. Dieser übrigbleibende „Rest“ GSSG wird mittels des Enzyms **Glutathionreduktase** wieder in GSH zurückverwandelt. Die Reduktion durch das Enzym Glutathionreduktase stellt den Ausgangszustand des Glutathion wieder her. Und so entsteht in diesem Kreislauf immer wieder GSH mit der intakten SH-Gruppe.

Beim Menschen können mehrere Varianten des Enzyms entstehen, die sich durch ihre Lokalisierung (mitochondrial, zytosolisch) unterscheiden.

Genetische Mutationen führen beispielsweise zu verringerter Enzymaktivität in den Erythrozyten mit hämolytischer Anämie.

Dieses empfindliche und deutlich zugunsten des GSH ausgerichtete Gleichgewicht wird durch das Enzym Glutathionreduktase, das sich immerhin aus 479 Aminosäuren zusammensetzt, garantiert.

Bei andauerndem oxidativen Stress und Entstehung zu vieler ROS (reaktive Sauerstoff Spezies) verschiebt sich allerdings dieses Gleichgewicht und zieht ernsthaften Zellstress nach sich.

## 3. Die Glutathion-S-Transferasen (GST)

Die Glutathion-S-Transferasen (GST) katalysieren die Konjugation von Glutathion mit verschiedenen exogenen Verbindungen, zum Beispiel Medikamenten, Mykotoxinen, Schwermetallen und Umweltchemikalien. Den einzelnen Glutathion-S-Transferasen kommen dabei unterschiedliche Aufgaben zu. Man unterscheidet die folgenden Untergruppen:

<b>GSTM1</b>
<b>GSTM3</b>
<b>GSTT1</b>
<b>GSTP1</b>

Der Metabolismus der Glutathion-S-Konjugate ist an das Zusammenspiel mehrerer Organe gekoppelt wie der Leber, den Nieren und dem Dünndarm.

GSH ist an vielen Entgiftungsprozessen beteiligt, vor allem an Phase II der Biotransformation von Schadstoffen (auch Entgiftungsphase II der Leber genannt). Dabei wird - stark vereinfacht - ein Großteil der bekannten Schadstoffe (Xenotoxine) über das Entgiftungsenzym Glutathion-S-Transferase mit GSH konjugiert. Solcherart mit Glutathion konjugierte Stoffe sind besser wasserlöslich und können dann über die Nieren ausgeschieden werden. Durch die Glutathion-S-Transferasen (GST) werden diese genotoxischen (Erbgut schädigend), oft fettlöslichen Reaktionsprodukte mit Glutathion konjugiert und inaktiviert und dadurch für die Weiterverarbeitung und die Ausscheidung vorbereitet. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass sich die Enzyme für die Glutathionsynthese ( $\gamma$ -Glutamylcystein-Synthetase und GSH-Synthetase) in besonders großen Mengen in Leber und Nieren finden.

Da viele Fremdstoffe, Toxine, die der Mensch über die Nahrung zu sich nimmt, fettlöslich sind, werden sie leicht im Verdauungstrakt aufgenommen. Dort können sie aber nur unter bestimmten Bedingungen ausgeschieden werden, nämlich, indem sie wasserlöslich gemacht werden, um dann über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden werden zu können. Der erste Schritt hierbei ist die Phase I Entgiftung in der Leber über die Cytochrom-P 450 Enzyme. (Bei genauerem Hinsehen tut sich hier ein weiteres Universum auf, was Menschen zu „guten Entgiftern“/Fast Metabolizer oder „schlechten Entgiftern“/Slow Metabolizer macht.)

Phase I und II müssen gut zusammenarbeiten, da es sonst zu hochgiftigen Abbau-Staus und Zwischenstoffwechselprodukten kommt, vor allem deshalb, weil manche Abbauprodukte aus der Phase I toxischer als ihre Ausgangsstoffe sind.

Ein genetisch bedingter Mangel an Glutathion-S-Transferasen bedeutet eine Einschränkung vitaler Zellfunktionen sowie eine größere Disposition für Krebserkrankungen.

Fehlen einzelne dieser Enzymaktivitäten der Konjugationsenzyme GSTM1, GSTM3, GSTT1 und GSTP1 kann dies zu Problemen im Körperstoffwechsel führen, da Stoffwechselzwischenprodukte aus der Phase I der Leberentgiftung dann in Phase II der Entgiftung (Glutathiontransfer/-konjugation) zum Teil nur langsam weiter abgebaut werden und daher überdurchschnittlich lange im Körper verweilen können. Eine starke Toxinbelastung führt zu einem Rückstau an oxidiertem GSSG, was zelltoxisch wirkt und die Zellfunktionen supprimiert. Außerdem wird die intrazelluläre Aufnahme an neuen, notwendigen

Aminosäuren blockiert. Das hohe Aufkommen oxidativer Metabolite oxidiert weiterhin das GSH, also das reduzierte Glutathion.

GSSG wird mit Hilfe der Glutathionreduktase wieder zu GSH zurück reduziert. Doch dafür sind außerdem bei toxischer Belastung mehr Vitamin B2 (Riboflavin) und Vitamin B3 (Niacin) notwendig. Eine durchschnittliche Mischkost vermag diese Mengen nicht zu liefern.

## **Evolutionsgeschichtliches und (Epi)Genetik**

Im Laufe der vergangenen Generationen, aber auch evolutionsgeschichtlich haben sich genetische „Snips“ eingeschlichen. Das sind minimale Genveränderungen, genetische Polymorphismen, die den Träger je nach Ausprägung beispielsweise zu einem guten oder schlechten Entgifter machen. Wird am Genom der Entgiftungsenzyme eine Aminosäure vertauscht, verändert sich das gesamte Erscheinungsbild des Enzyms und kann unter Umständen zu einem kompletten Funktionsverlust führen. Zumindest ist jedoch die Funktion eingeschränkt. Die genetischen „Snips“ können verschiedene Enzyme wie beispielsweise die Glutathionperoxidase oder die Glutathion-S-Transferasen betreffen. Doch auch die Enzyme der Phase I Entgiftung, die Cytochrom P-450-Enzyme, können Genpolymorphismen unterliegen, also „Snips“ haben. Gibt es diese genetischen Veränderungen, so betrifft das die dem Enzym entsprechenden Bereiche der Entgiftung. Die Labortests, die die genetisch geprägte Enzymaktivität der Entgiftungsenzyme zeigen, kosten derzeit noch zwischen 150 und 400 €, werden aber nur einmalig durchgeführt, da die Ergebnisse ein ganzes Leben gültig sind und wichtige Hinweise geben können in Sachen Prävention.

Eine genetische Disposition, die mit solchen „Snips“ einhergeht, ist nicht gleichbedeutend mit einer genetischen Erkrankung, also der uns bekannten Erbkrankheiten. Eine Disposition führt nicht dazu, dass eine Krankheit später zwangsläufig ausbrechen wird. Das individuelle Risiko hängt von (weiteren) genetischen und den verschiedensten Umweltfaktoren ab, von denen einige durch persönliches Verhalten günstig beeinflusst werden können und auch sollten. So geht Prävention!

## **Was Glutathion noch so alles kann...**

Die Wichtigkeit von Glutathion erkennt man daran, dass alle Zellen Glutathion herstellen und nutzen. Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen einem hohen Glutathionspiegel und einer guten Gesundheit.

Neben der großen Aufgabe, direkt freie Radikale (ROS) zu neutralisieren, ist es an einer Vielzahl biologischer Stoffwechselfvorgänge beteiligt.



Glutathion sorgt für optimale Arbeitsbedingungen in den Zellen und somit zur Optimierung vieler Funktionen, z. B.:

- Glutathion (GSH), mit freier SH-Gruppe, hält die Cystein-Reste im Hämoglobin bzw. in anderen Erythrozyten-Proteinen im reduzierten Zustand, und ist für die Aufrechterhaltung der Erythrozyten-Struktur essenziell.
- GSH sorgt dafür, dass von außen zugeführte Antioxidantien, wie die Vitamine C und E „recyclet“ und dadurch wieder aktiv werden.
- GSH reguliert und „zähmt“ den NO-Zyklus, mindert nitrosativen Stress.
- GSH entgiftet schädigende Substanzen und Xenobiotika, wie z.B. Medikamente, Chemikalien etc., aber auch Aflatoxine (Schimmelpilze) und Exotoxine von Bakterien (Stoffwechselgifte von Bakterien, z. B. von Borrelien)
- GSH schützt das Erbgut vor Strahlenschäden verursacht durch UV- und Röntgenstrahlung und durch zytotoxische Strahlentherapie bei Krebs.
- Schwermetalle können in beschränktem Maße von Glutathion gebunden und eliminiert werden.
- GSH ist an einem Großteil der Stoffwechselprozesse beteiligt, die das Immunsystem betreffen, beispielsweise beeinflusst es die Zytokin-Produktion, ist verantwortlich für die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen.
- Chronische Entzündungsreaktionen, u. a. am Köcheln gehalten von dem Zytokin TNF alpha, werden gehemmt über das Glutathionsystem.
- GSH reguliert den Lymphozytenstoffwechsel und hat somit einen direkten Einfluss auf die Anzahl an T-Helfer-Zellen und die zytotoxische T-Zellaktivität. Damit beeinflusst es die Abwehrleistung des Immunsystems, insbesondere der wichtigen zellulär vermittelten Immunantwort (über T-Helferzellen vom Typ 1). Gesunde Glutathion-Werte in den Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen unterstützen ein gesundes Gleichgewicht zwischen T<sub>H</sub>1-Zellen (zelluläre Immunreaktion) und T<sub>H</sub>2-Zellen (humorale Immunreaktion). Dies sorgt für eine ausgeglichene Immunreaktion.
- GSH hat einen direkten Einfluss auf die Anzahl an CD 8+-Zellen und die zytotoxische T-Zellaktivität.
- Bei der oxidativen Abwehr intrazellulärer Infektionen wird Glutathion benötigt zum Unschädlichmachen (Reduktion) der entstandenen Sauerstoffradikale. Bei chronischen intrazellulären Infektionen erschöpft sich Glutathion (GSH), und so wird als Reaktion die intrazelluläre, oxidative Abwehr gedrosselt.
- GSH ist beteiligt an der DNA-Synthese und deren Reparatur.
- GSH ist beteiligt an der Proteinbiosynthese.
- GSH dient als Steuermolekül bei der **Zellteilung** (für gesundes Wachstum, regelmäßige Gewebserneuerung)
- GSH regeneriert die Funktion von Zellrezeptoren
- GSH ermöglicht und initiiert Enzymreaktionen
- GSH unterstützt die Bildung wichtiger Fettsäuren für Zellwände und Nervenschutzhüllen
- GSH reduziert in den Erythrozyten Methämoglobin, das keinen Sauerstoff mehr transportieren kann, wieder zu funktionsfähigem Hämoglobin. GSH verhindert den Abbau und Zerfall schwefelhaltiger Proteine in der Membranhülle von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und unterstützt so deren Funktionsfähigkeit.

- Das Glutathion-System spielt eine Schlüsselrolle in der Strukturbildung von Proteinen und bei der Reparatur von DNA-Schäden. Die Aktivierung von Enzymen durch GSH ist dabei ein wesentlicher Aspekt.
- GSH ermöglicht über Enzymkoppelungen den Transport von Aminosäuren und Peptiden durch Zellmembranen.
- Besonders bedeutsam ist Glutathion für die Entgiftung von Schimmelpilzgiften (z. B. Aflatoxin). Sie zählen zu den stärksten krebserzeugenden Substanzen der Natur und greifen die Leber an. Hohe Konzentrationen finden sich u. a. in Getreide und Nüssen.

GSH erfüllt noch weitere Aufgaben, die hier möglicherweise nicht aufgeführt sind. Die Erforschung aller Geheimnisse hinter diesem Zaubermolekül ist noch lange nicht in alle Bereiche vorgedrungen.

Dennoch zeigt sich hier bereits die Wichtigkeit einer guten Glutathionversorgung.

Herrscht beispielsweise in der Leber ein GSH-Mangel, kann die Einnahme einer größeren Dosierung Paracetamol zu Leberversagen mit schweren Leberzellnekrosen führen.

Die Lebensumstände, denen wir heute ausgesetzt sind, erfordern ein intaktes Glutathionsystem mehr denn je als „Generalschlüssel“ für einen funktionierenden Organismus.

## **Wer spielt in diesem Orchester außerdem mit?**

Unser Unternehmen Glutathionsystem braucht natürlich noch etwas mehr, um als glückliches Team Hand in Hand arbeiten zu können.

Dem Vitamin C kommt eine wichtige Rolle zu, weil es zum einen die Synthese der Cytochrom-P450-Enzyme (Phase I der Leberentgiftung) stimuliert und diese vor ROS (reaktive Sauerstoff Species) schützt. Vitamin C mindert die Giftigkeit von Schwermetallen, fördert deren Ausscheidung, und es ist das wichtigste wasserlösliche Antioxidans. Die GSH-Synthese und Reduktion stehen in engem Zusammenhang mit einer guten Vitamin-C-Versorgung (Lenton et al. 2003). GSH ist in der Lage, oxidiertes Vitamin C zu regenerieren.

Vitamin B 12, Folsäure, Niacin und Riboflavin sind Teil der Glutathionreduktase, die für die Regeneration von GSH erforderlich ist.

Magnesium ist notwendig, um mit Hilfe von ATP das Tripeptid Glutathion zu bilden. In der Atmungskette der Mitochondrien, also der ATP/Energieproduktion ist eine gute Magnesiumversorgung unabdingbar. Außerdem werden Methionin, Vitamin B6 (Pyridoxin) und Folsäure benötigt für die Neusynthese von Glutathion.

Selen ist Bestandteil der Glutathionperoxidase, und ist darum elementar wichtig für das Glutathionsystem. 1973 wurde entdeckt, dass Selen ein integraler Bestandteil des Enzyms Glutathionperoxidase ist. Selen als Bestandteil der Glutathionperoxidasen entschärft zahlreiche Entzündungsvorgänge und unterstützt Immunfunktionen. Bei Selenunter-

versorgung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass Gewebeschädigungen auftreten. Bei einer unzureichenden Selenzufuhr wird die Funktion der Glutathionperoxidasen eingeschränkt, d.h. die Entgiftungsfähigkeit ist herabgesetzt.

Zink wird in über 300 Enzymreaktionen als Cofaktor benötigt. Immunsystem, Entgiftung, Hormonhaushalt, Nervenkostüm..., überall hat Zink die Finger im Spiel. Es wirkt indirekt im Glutathionsystem bzw. dem Entgiftungssystem mit.

Molybden ist beteiligt am Abbau schwefelhaltiger Verbindungen.

Darüber hinaus spielt die gesamte Bandbreite der Vitamine der B-Gruppe eine wichtige Rolle, aber auch Omega 3 Fettsäuren, Phospholipide und das Coenzym Q10.

S-Adenosyl-L-Methionin (SAME) kann den zellulären GSH-Gehalt steigern.

Knoblauch mit seinen schwefelhaltigen sekundären Pflanzenstoffen aktiviert die Glutathion-S-Transferase. Generell enthalten Zwiebel- und Kohlgewächse (z. B. Brokkoli, Rosenkohl etc.) Pflanzenstoffe, die die Glutathion-Enzyme aktivieren.

Zitrusöl mit hohem Limonengehalt steigert GST-Aktivität in Leber und Dünndarmmukosa.

Monoterpene steigern die GST-Aktivität. Die Monoterpenklasse umfasst etwa 900 Substanzen, die als ätherisches Öl gewonnen werden können. Wichtige Monoterpene sind vor allem Limonen, auch Geraniol,  $\alpha$ -Pinen, Cymole (in Terpentin-, Eucalyptus-, Thymianöl), Cymenole (Cavacrol, Thymol), 3-Carene und Campher. Alle Zitrusöle, mit der Ausnahme von Bergamotte, bestehen zu rund 90% aus Monoterpenkohlenwasserstoffen. R-(+)-Limonen induziert Phase-I-Enzyme und stimuliert Phase-II-Enzyme.

Wassermelonen, Spargel, Kartoffeln, Orangen, Tomaten, Zucchini oder Spinat enthalten – wie bereits eingangs erwähnt- natürlicherweise Glutathion.

Die unten genannten Pflanzenstoffe sind in der Lage, die Synthese von Glutathion-S-Transferasen, ohne die das GSH nur unzulänglich arbeiten kann, zu induzieren und zu unterstützen. Bestimmte Obst- und Gemüsesorten enthalten die empfohlenen Pflanzenstoffe in hoher Konzentration.

Pflanzliche Sulfide: in frischem Knoblauch, Zwiebeln, Lauch, Spargel, Porree, Schalotten (Sulfide sind stark flüchtig, daher ist der rohe, rasche V erzehr empfohlen)

Glukosinolate (z. B. Sulforaphan) : in Kreuzblütlern, besonders hohe Konzentration in Gartenkresse, Kohlrabi, Rosenkohl, Rotkohl, Brokkoli (hitzeempfindlicher Wirkstoff 35-60% Verlust)

Phenolsäuren (Gerbsäuren): z.B. Ellagsäure (hoher Gehalt in Walnüssen und Himbeeren) induziert u. a. GSTT1, GSTM1. Vorkommen in verschiedenen Kohlsorten, Radieschen, besonders hoch in Grünkohl, Radieschen, Weißkohl, grüne Bohnen, Paprika, außerdem hoher Anteil in Kaffee (7mg/ Tasse! Es lebe die Kaffekultur), Walnüssen, schwarzer und

grüner Tee, Trauben, Rot- und Weißwein. Der Polyphenolgehalt ist bei Freilandpflanzen höher als bei Pflanzen, die im Gewächshaus gedeihen. Phenolsäuren sind hitzeempfindlich.

Flavonoide: ubiquitär in Obst und Gemüse, besonders hoch in Zitrusfrüchten, roten Trauben, Kirschen, roten Beeren, Äpfeln, Zwiebeln, Auberginen, Tomaten, Rotkohl (höchste Konzentration der Flavonoide: in und unter der Schale von Orangen, Äpfeln)

Erholsamer Tiefschlaf ist ein weitgehend unterschätzter Faktor im Zusammenhang der Glutathionsynthese und –resynthese. Nur im Tiefschlaf haben die regenerierenden Systeme sozusagen die „Ruhe“, ihre volle Leistung zu entfalten. Der „Schönheitsschlaf“ erhält hier seine tiefere Bedeutung, denn auch die Alterung geht einher mit verminderten Glutathionwerten oder –aktivitäten.

Ebenfalls sollte auf die ausreichende Lichtversorgung geachtet werden. Damit ist Sonnenlicht gemeint. Ungefiltert, ohne Brille oder Kontaktlinsen, Fensterscheiben oder gar „Lichtschutzfaktoren“ sollte nur pure Sonne genossen werden. Photonen wirken in biologischen Systemen als Initiator, als Taktgeber sämtlicher biochemischer Reaktionen.

## **Aktuelle Möglichkeiten einer Therapie mit Glutathion**

### **1. Injektion/Infusion**

Als Goldstandard in der Glutathion-Therapie werden derzeit überwiegend Infusionen/Injektionen mit reduziertem Glutathion (GSH) angesehen. Vorteil der parenteralen GSH-Gabe ist, dass durch die Umgehung des Verdauungstraktes und der Leber zuverlässigere Wirkstoff-Spiegel im Plasma erreicht werden können. Durch Infusionen/Injektionen von GSH wird jedoch kein direkter Einfluss genommen auf die intrazelluläre GSH-Synthese. Allerdings kommt das Glutathion bereits an den Gefäßwänden zum Einsatz und im weiteren Verlauf in den unterschiedlichen Geweben.

### **2. Orale Gabe von reduziertem Glutathion**

Auch oral verabreichtes Glutathion ist nicht per se in der Lage, den Gehalt an intrazellulärem GSH zu steigern, allerdings wird es für die vielfältigen Entgiftungsaufgaben im Verdauungstrakt und in der Leber zur Verfügung gestellt. In zweiter Linie kann es dann eventuell auch noch enzymatisch aufgebrochen und als Dipeptid in die Zelle geschleust bzw. als GSH in der Zelle gebildet werden, je nach individueller Verfassung des jeweiligen Organismus.

In einer aktuellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass oral verabreichtes Glutathion den intrazellulären GSH-Spiegel durchaus signifikant zu steigern vermag, und ebenso konnte die zytotoxische Funktion von Natürlichen Killerzellen verbessert werden unter oraler Glutathiongabe. Quelle:

Richie J et al.; Enhanced Glutathione levels in Blood and Buccal cells by oral glutathione supplementation; Experimental Biology conference 2013, Boston; The FASEB Journal. 2013;27:862.32  
[http://www.fasebj.org/cgi/content/meeting\\_abstract/27/1\\_MeetingAbstracts/862.32?sid=47af9189-84b2-4082-992a-8939775e7bcc](http://www.fasebj.org/cgi/content/meeting_abstract/27/1_MeetingAbstracts/862.32?sid=47af9189-84b2-4082-992a-8939775e7bcc)  
<https://profiles.psu.edu/profiles/display/113346>

### **3. Orale Gabe von Vorstufen und Induktoren**

Will man bei oraler Gabe gezielt den intrazellulären GSH-Spiegel anheben, so hat sich eine Kombination aus Glutathion-Vorstufen und so genannten Induktoren der (intrazellulären) Glutathion-Synthese als sehr Erfolg versprechend gezeigt.

Die intrazelluläre GSH-Produktion wird durch die Gabe verschiedener Glutathion-Vorstufen stimuliert, hauptsächlich durch Acetylcystein und bestimmte Polyphenole, die einen fördernden Einfluss auf die GSH-Bildung in den Zellen haben. Cystein führt insbesondere dann zu einem Anstieg von GSH, wenn ein Cysteinmangel vorliegt.

Die im März 2010 in Deutschland durchgeführte Anwendungsbeobachtung "GSH-intra", konnte nach kurzfristiger Anwendungszeit Erfolge verzeichnen: Vor allem bei der Behandlung von erniedrigten intrazellulären GSH-Spiegeln, der klassischen Indikation für eine Glutathion-Therapie, konnte fast bei allen Probanden ein Anstieg der intrazellulären GSH-Spiegel in den Normbereich nachgewiesen werden. Dies entsprach einem durchschnittlichen Anstieg in allen untersuchten Immunzellen um 193% innerhalb von 4 Wochen. Bei den Probanden, bei denen vor der Supplementierung ein normaler GSH-Gehalt festgestellt wurde, stiegen die intrazellulären Spiegel an reduziertem Glutathion im definierten Zeitraum von 4 Wochen im Mittelwert um 15% an.

## **Wer braucht warum und welches und wieviel Glutathion?**

Praktisch alle uns bekannten Zivilisationskrankheiten haben etwas mit einem eingeschränkten Glutathionsystem zu tun.

Chronische Erkrankungen gehen einher mit massivem oxidativem Stress, mit Schwermetallbelastungen, Umweltgiften, mit chronischen, meist intrazellulären Infektionen, mit immuntoxischen Impfbelastungen, multipler Medikamentengabe (vor allem Paracetamol als „Glutathionräuber“), mitochondrialen Schädigungen, Vitalstoffmängeln, Fehlernährung (Gluten und Milchprodukte), Darmdysbiosen und entzündlichen Darmschleimhautveränderungen, emotionalem Stress, Übersäuerung und Lichtmangel.

Ein gut funktionierendes Glutathionsystem bietet hier einen unverzichtbaren Schutzschild.

Das RedOx-Potenzial von Glutathion (GSH) liegt bei 0,32 mV, was es zu einem der wirksamsten Antioxidanzien macht. 4 bis 10 Gramm Glutathion sind im menschlichen Körper durchschnittlich zu finden. Mit gutem Grund. Dieser reichhaltige Pool dient neben der

zahlreichen Funktionen des Glutathion auch als Speicher für das in geringerer Menge vorhandene Cystein.

Schauen wir uns eine geradezu populär gewordene chronische Erkrankung an:

Die chronische Borreliose ist eine multisystemische Erkrankung, bei der unter anderem die von den Borrelien ausgeschiedenen Exotoxine/Gifte vielfältige Symptome auslösen. Glutathion hilft dabei, diese lipophilen (fettlöslichen) Exotoxine über den Urin zu entgiften.

Da sich Borrelien im chronischen Verlauf der Borreliose intrazellulär aufhalten, kommt hier außerdem dem Glutathion die Rolle des Antioxidans nach oxidativer Abwehr der intrazellulären Borrelien zu.

Eine Schwermetall- bzw. Quecksilberbelastung geht immer und zwangsläufig mit einer chronischen Borreliose einher. Die SH-Gruppen des Glutathion werden natürlich auch hier wirksam.

Toxische Immunbelastung durch Impfungen können auf immunologischer sowie toxikologischer Ebene durch Glutathion teilweise entblockiert oder entschärft werden.

Mitochondriale Schäden können durch die antioxidative Schutzwirkung des Glutathion auf die Mitochondrienmembran eingedämmt werden.

Borreliose ist nur ein Beispiel, das zeigt, an wie vielen Stellen beim Management von chronischen Erkrankungen Glutathion unterstützend wirken kann.

Da wir heute auch unter (noch) gesunden Umständen vielen Umwelteinflüssen und oxidativem Stress ausgesetzt sind, ist das Glutathionsystem ein Dreh- und Angelpunkt einer guten Gesundheit.

Im Hinblick auf den exponentiellen Anstieg von Krankheiten wie Allergien, Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes, Krebs und Autoimmunerkrankungen, der zunehmend toxischeren Umwelt, der zunehmend schlechteren Ernährung spielt eine gute Versorgung des Organismus mit Glutathion (GSH) eine tragende Rolle.

Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen den GSH-Konzentrationen im Plasma und dem Auftreten altersassoziierter Beschwerden. Die Stärkung des Glutathionsystems spielt insoweit auch eine wichtige Rolle in der Prävention von Alterskrankheiten. Selbst wenn es „nur“ aus ästhetischen Antiaging-Gründen sein sollte – denn GSH hat einen ausgeprägten Youthing-Effekt auf unsere Zellen – steht ein guter GSH-Spiegel in engem Zusammenhang mit Gesundheit, Wohlbefinden und Vitalität.

Die Fähigkeit des Körpers, Glutathion zu synthetisieren, lässt mit dem Alter nach, sodass ab einem Alter von ca. 40 Jahren eine Ergänzung mit Glutathion ratsam ist. Alterskrankheiten treten umso häufiger auf, je niedriger der Glutathionspiegel ist. Dies zeigte eine Studie der Universität Michigan/USA, mit 172 Probanden, die älter als 60 Jahre waren.

Im Einzelfall gilt es natürlich abzuklären, welche Form der Glutathionsupplementierung die wirkungsvollste ist. Labortechnisch kann das intrazelluläre, das oxidierte und das reduzierte Glutathion gemessen werden, was ein verlässliches Therapiemonitoring erlaubt. Dosierungen richten sich nach therapeutischen Gegebenheiten und können ebenfalls im Therapieverlauf definiert oder angepasst werden.

Im weiteren Verlauf kann die Therapie optimiert werden, wenn man die individuellen genetischen Entgiftungskapazitäten, bzw. Enzymaktivitäten kennt, die von Genpolymorphismen teilweise empfindlich gestört sein können. Hier beginnt dann die hohe Kunst der Prävention.

Marlene E. Kunold