

Auswertung der oxidativen Balance: Richtlinien für die Interpretation und das Management der d-ROMs- und PAT-Werte

Oxidativer Stress (OS) kann sowohl durch Nachweismarker für reaktive Spezies (RS) als auch der antioxidativen Kapazität des Plasmas (AOX) beurteilt werden. Zusammen ermöglicht die Beurteilung beider Elemente die Messung der **oxidativen Homöostase** (oxidative Balance - OB).

Das **FRAS-4 "Evolution"**- System ermöglicht eine reibungslose, schnelle und reproduzierbare Präsenzdiagnostik des OB. Dabei wird mit dem **d-ROMs -Test** die Messung der Hydroperoxide als Marker für oxidativen Stress ermittelt, und das antioxidative Potential wird durch den **PAT-Test** (Plasma Antioxidant Test) bestimmt. Eine Derivatisierung der Reagenzien ist in beiden Verfahren beteiligt:

Der d-ROMs-Test verwendet die Konzentration von Peroxiden (H₂O₂), die in Carratelli Einheiten (Carr.U) als Referenzwerte umgerechnet werden (Tabelle 1).

Tab. 1 Referenzwerte für den d-ROMs

250-300	Normalwerte
300-320	Grenzwerte
321-340	Leichter oxidativer Stress
341-400	Mittlerer oxidativer Stress
401-500	Hoher oxidativer Stress
> 500	Sehr hoher oxidativer Stress
Carratelli measurement units (Carr.U) 1 Carr.U = 0.08 mg H ₂ O ₂ /dl	

Beim PAT-Test wird das antioxidative Potenzial von Vitamin C als Referenzgröße (Bezugsgröße), umgerechnet in Cor. U verwendet.

Tab 2. Referenzwerte für den PAT-Test

> 2800	Sehr hohe Werte
2200-2800	Normale Werte
2200-2000	Grenzwerte
2000-1800	Geringes Defizit
< 1800	Defizit
Cornelli measurement units (Cor. U) 1 Cor.U = 1.4 µmol/L of ascorbic acid	

Eine Veränderung von ± 10% gilt für beide Methoden in Bezug auf die individuellen "typischen Werte" als noch geringfügig und bedeutet, wenn Sie unterhalb der Grenzwerte liegen, in den meisten Fällen nur eine Fluktuation (nicht zu verwechseln mit der Variabilität). In der klinischen Anwendung, in der die beiden Messungen einbezogen werden, gilt eine Reduktion der Werte von 10 % nur als ausreichend signifikant, wenn die Ausgangswerte schlechter als grenzwertig waren oder unter streng kontrollierten Studienbedingungen.

Eine Verschlechterung der OB bedeutet normalerweise eine Erhöhung des d-ROMs-Wertes (oxidativer Stress) und eine Verringerung des PAT-Wertes (antioxidatives Potential). Die gegenwärtige Literatur (> 700 Publikationen), die klinische Studien und Forschungsberichte einschließt, erlaubt eine weitere Differenzierung bei der Bestimmung der OB, mit insgesamt 9 möglichen Szenarien:

1. Ergebnisse mit sehr hohen d-ROMs-Werten (High) und niedrigen (Low), normalen (Normal) und sehr hohen PAT-Werten (High).
→ HL, HN und HH

2. Ergebnisse mit normalen d-ROMs und niedrigen, normalen und sehr hohen PAT-Werten.
→ (NL, NN und NH).

3. Ergebnisse mit niedrigen d-ROMs und niedrigen, normalen und sehr hohen PAT-Werten.
→ (NL, NN und NH).

Die korrekte Durchführung der Tests ist die Basis für jede Bestimmung der OB. Für die korrekte Durchführung ist folgendes zu beachten:

Tab 3. mögliche Fehlerquellen

Fehlerquelle	Typ
Desinfektion der Hautoberfläche mit Alkylammonium-Lösungen oder oxidierenden Chlor-derivaten	Benutzen von Ethanol, abtupfen oder verflüchtigen lassen. Andere Substanzen interferieren mit dem d-ROMs Test und führen zu verfälschten Ergebnissen.
Blutentnahme	Trauma um die Einstichstelle und starkes Drücken vermeiden; eine Hämolyse führt zu falschen Ergebnissen.
Chelatierende Koagulantien wie EDTA- oder Citratblut.	Nur die Verwendung von heparinisiertem Blut ist erlaubt. Andere Substanzen interferieren mit dem d-ROMs Test und führen zu verfälschten Ergebnissen.
Lagerung der Reagenzien	Reagenzien dunkel und bei Raumtemperatur < 25° C lagern. Nur bis zum Ablaufdatum verwenden.
Probenkonservierung	Falls die Analyse nicht sofort durchgeführt werden kann, Probe nach der Blutentnahme bei +4°C oder - 20°C lagern und innerhalb der vorgeschriebenen Zeit für diese Temperaturen ausführen.

1. Ergebnis mit hohen d-ROMs und niedrigen, normalen oder hohen PAT-Werten [HL, HN, HH]

Hohe d-ROMs Werte, d.h. > 300 Carr. U werden häufig bei reaktiven und dysmetabolischen Pathologien gefunden: Entzündungen, Arteriosklerose, (Prä-)Diabetes, Menopause, bestimmten soliden oder zirkulierenden Tumoren, dysthyroiden (hyper- und hypo-) als auch einer ungesunden Lebensführung (Rauchen, Alkohol, Ernährung etc.)

Geschlechtsspezifische Unterschiede:

Frauen zeigen einen charakteristischen Anstieg der d-ROMs Werte bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva und während der Schwangerschaft (gefolgt von der Einnahme bestimmter Medikamente wie Levothyroxin oder Antipsychotika). Zusätzlich wurde ein Anstieg von bis zu 20% der Werte bei menstruierenden Frauen in der östrogenen Phase, mit einem

Plateau in der Ovulationsphase und einem weiteren Ansteigen um ca. 10% in der Progesteronphase beobachtet. Die östrogenen Valenz besitzt eine steuernde Bedeutung als physiologischer Modulator eines Großteils der oxidativen Balance. In der täglichen klinischen Routine ist dies zu berücksichtigen.

Bezogen auf das männliche Geschlecht wird typischerweise ein massiver Anstieg bei chronischen, kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet; auch wenn diese Werte seltener an die Peaks der Werte bei Frauen heranreichen.

Unter einer Therapiemaßnahme (medikamentös, Sport, Diät, Antioxidantien etc.) bedeutet ein Anstieg des d-ROMs Wertes, eine therapeutische Überkompensation; die Therapie sollte den Bedingungen angepasst werden.

Eine verringerter oder niedriger PAT-Wert (**HL und HN** Bedingung) zeigt an, dass eine Kompensation erfolgt, bzw. dass ein antioxidatives Potential vorhanden ist. Ein niedriger PAT-Wert ist ein Indikator für die Notwendigkeit einiger Änderungen im Lebensstil (Diät, Rauchen, Alkohol) oder auch einer Unterstützung mit physiologischen Modulatoren welche das antioxidative Potential erhöhen. Allerdings gibt es auch den Sonderfall, dass der PAT-Wert unphysiologisch erhöht ist (>**HH**), also sowohl ein hoher d-ROMS als auch ein hoher PAT-Wert vorliegen. Falls keine massive Zufuhr physiologischer Modulatoren (**PM**) zugrunde liegt, zeigt ein massiver Anstieg des PAT-Wertes außerhalb der Tabellenwerte zelluläre Schädigungen an (vorwiegend endotheliale), was mit einer massiven Freisetzung von Proteinen verbunden ist. Dieses Phänomen wurde z.B. bei professionellen Radsportlern beobachtet, wenn der Zustand der "**Redox-Inflammation (IR)**" anhält und innerhalb kurzer Zeit (nach nur 24 Stunden) in eine entzündliche/infektiöse Pathologie mündet. In der aktuellen Literatur finden sich experimentelle Arbeiten, die zeigen, dass ein Ansteigen der zirkulierenden antioxidativen Reserven, begleitet durch einen

Anstieg des oxidativen Stresses ein Hinweis auf eine Krankheitsgenese darstellt. Das auffällige Paradoxon dieses Zustands ist, dass der Gebrauch physiologischer Modulatoren PM mit antioxidativer Wirkung (Sport sollte man ebenfalls dazu zählen) sowohl das klinische Bild als auch die Werte verbessern, es sei denn bei einer aktiven Phase eines Tumors, wo besondere Sorgfalt beim Einsatz von Antioxidantien angewandt werden muss.

Übersichtstabelle für d-ROMs >300 Carratelli Units

PAT < 2200 Cor. U	[Ergebnis HL]
Typischer Zustand mit hohem Konsum der antioxidativen Reserven, nach extremer physischer Verausgabung oder unter oxidativem Stress, während der Kompensationsphase. Häufig auch beobachtet bei der Einnahme von Kontrazeptiva, Levothyroxin, Antipsychotika oder auch in der Menopause. <u>Testempfehlung:</u> Test innerhalb kurzer Zeit (nach 2 Tagen) wiederholen, um die Regeneration des OS zu prüfen. In diesem Zustand ist ein Gebrauch physiologischer Modulatoren (Supplemente mit AO) ideal.	
PAT 2200-2800 Cor.U	[Ergebnis HN]
Kompensation von oxidativem Stress erfolgt. Ein Zustand, der häufig nach physischem Training bei sportlich trainierten Menschen auftritt. Auch als iatrogene Folge des Gebrauchs von Kontrazeptiva, Levothyroxin, Antipsychotika und oft auch während der Menopause. <u>Testempfehlung:</u> Trainingsanpassung mit Hilfe der Tests (ca. 1 Std. nach dem Training überprüfen).	
PAT > 2800 Cor. U	[Ergebnis HH]
Wahrscheinlich endotheliale Schädigung mit Aktivierung reaktiver Zellen (Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen) oder lysierte Bakterien und/oder bakterielle Toxine. Bei Athleten ist dieser Zustand als Redox-Inflammation (RI) bekannt, mit Werten bis zu > 3500 Cor. U. <u>Testempfehlung:</u> Nach einer kurzen Periode von 1-2 Wochen wiederholen, um die	

Regeneration von OS und den Effekt einer evtl. Therapie zu verfolgen.

2. Ergebnis mit normalen d-ROMs und niedrigen, normalen oder hohen PAT-Werten [NL, NN, NH]

Durch die statistisch gesehenen, normalen d-ROMs-Werte kann zwar die Abwesenheit einer Pathologie nicht abgeleitet werden, aber es kann davon ausgegangen werden, dass in Bezug auf oxidativen Stress eine ausreichende Kompensation stattfindet.

Auch in diesem Fall bietet die Bestimmung des PAT-Wertes zusätzliche Informationen in Hinsicht auf eine Erfordernis einer Intervention mit physiologischen Modulatoren.

Dieser Zustand wird oft beobachtet bei Amateursportlern, die OS sehr gut kompensieren durch die AOx Reserve, welche durch die Muskelaktivität zur Verfügung gestellt wird. Diese scheint aber über die Zeitdauer der Aktivität mehr oder weniger aufgebraucht zu werden.

Verbunden ist dies - ebenfalls typisch - mit Muskelschmerzen nach der Belastung, insbesondere bei nicht regelmäßiger Belastung (Wochenendsportler!) und/oder einer Überbelastung. Tatsächlich zeigt sich nach dem Sport, bei adaptierten und regelmäßig trainierten Sportlern entsprechend der aktuellen physischen Aktivität, eine leichte Reduktion des PAT-Wertes. Fällt diese Reduktion exzessiv aus, fehlt die AOx Reserve, um einen beginnenden inflammatorischen Prozess einzudämmen.

→ Dieser wird durch Muskelstress (hauptsächlich exzentrischer Stress) und von der Überflutung mit Myokinen mit inflammatorischer Kapazität sowie durch reaktive Zellen (Lymphozyten, Makrophagen etc.) unterhalten.

Der **NH-Zustand** sollte nicht weiter beunruhigen, solange es physiologisch in Einklang zu bringen ist.

Übersichtstabelle für d-ROMs 250-300 Carratelli Units

PAT < 2200 Cor. U	[Ergebnis HL]
Vorausgehende Phase eines reaktiven Zustands, d.h. der Verbrauch der antioxidativen Reserve nimmt zu, ohne dass es bereits zu einer klinischen Auffälligkeit kommt.	
<u>Testempfehlung:</u> Wiederholung innerhalb eines kurzen Intervalls (mehrere Tage) nach Therapie mit physiol. Modulatoren (phys. Aktivität, Diät, AOx).	
PAT 2200-2800 Cor.U	[Ergebnis NN]
Komplette Kompensation von OS.	
<u>Testempfehlung:</u> Wiederholung nach 3-6 Monaten als Routinekontrolle.	
PAT > 2800 Cor.U	[Ergebnis NH]
Übersupplementierung abwägen. Nachverfolgung, ob der Wert weiter ansteigt (RI).	
<u>Testempfehlung:</u> Wiederholung nach 2-3 Tagen, unter Absetzen von Supplementen.	

3. Ergebnis mit niedrigen d-ROMs und niedrigen, normalen oder hohen PAT-Werten [LL, LN, LH]

d-ROMs-Werte < 250 Carr.U. gelten als niedrige Werte. Dennoch werden solche Werte häufig bei Athleten beobachtet. Tatsächlich bildet sich in der Muskulatur von Sportlern (auch Amateuren!) erhebliche Mengen von AOx (SOD, Katalase, Glutathionreduktase) zusammen mit einem weiteren Puffersystem, dem Carnosin, welches ebenfalls protektive Eigenschaften besitzt.

In einigen Populationen finden sich genetisch bedingt oder aufgrund der Ernährung/Umwelt niedrigere Werte, als bei Europäern oder auch in anderen westlichen Industrienationen. In dieser Hinsicht gelten daher erst Werte < 180 Carr.U. als problematisch. Solche Werte können

bei einer Immundepression beobachtet werden. Ein Zustand, der auch durch eine Messung des PAT-Werts bestätigt wird, der bei Kranken, die durch eine interkurrente Pathologie eine Immundepression entwickeln, reduziert ist. Als Abgrenzung zwischen Gesunden und tatsächlich Immundepressiven erweist sich ein körperlicher Belastungstest, bei dem eine sofort sichtbare Erhöhung der d-ROMs Werte beim Gesunden (mit niedrigem d-ROMs!) festgestellt werden kann, mit nur marginalen Schwankungen des PAT-Wertes.

Falls dies nicht eintritt, sollte gezielt, auf Verdacht eines Immundefizits hin untersucht werden.

Übersichtstabelle für d-ROMs < 250 Carratelli Units

PAT < 2200 Cor.U	[Ergebnis LL]
hyporeaktiver Zustand, der bei < 180 Carr. U. als Folge einer Immundepression ausgelegt werden kann. Supplementierung mit AOx erfolgt nur unter Ausschluss einer Krebsdiagnose.	
<u>Testempfehlung:</u> Wiederholung innerhalb eines kurzen Intervalls von wenigen Tagen, nach einer Veränderung des Lebensstils (physische Aktivität, Ernährung mit Obst und Gemüse anreichern, Proteinzufuhr einschränken).	
PAT 2200-2800 Cor.U	[Ergebnis LN]
Zustand häufig eng verknüpft mit physiologischen/genetischen/iatrogenen umweltbedingten Einflüssen.	
<u>Testempfehlung:</u> Wiederholung innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, um Veränderungen der Therapie zu folgen.	
PAT > 2800 Cor.U	[Ergebnis LH]
Eventuell hervorgerufen durch übermäßige Supplementierung mit AOx. Falls nicht, Harnsäurewerte und/oder Bilirubinwerte prüfen.	

Für eine korrekte Bestimmung der oxidativen Belastung ist der d-ROMs Wert ausschlaggebend, dennoch ergibt erst das Einbeziehen der antioxidativen Kapazität ein **Gesamtbild**, das freilich komplexer ist, wie in

den neun geschilderten Möglichkeiten dargelegt.

Um beim Bild zu bleiben: Eine Waage, auf der auf der einen Seite, die oxidative Belastung in der Waagschale liegt und auf der anderen Seite die Summe der Antioxidantien, ist als Gleichgewichtsfall sehr statisch gedacht.

In der Biologie finden Prozesse immer auch mit einer zeitlichen Verzögerung statt. Ein Beispiel: Bei einer heftigen Entzündung schießt der d-ROMs Wert gleich stark in die Höhe wie der CRP-Wert, das bedeutet eine hohe oxidative Belastung für den Körper. Dennoch benötigt es einige Zeit die antioxidative Kapazität nach und nach aufzubrechen, wodurch sich auch der "Zeitbombencharakter" chronischer Entzündungsherde erklärt.

In der Praxis finden sich häufiger Patienten mit erhöhten d-ROMs Werten, ohne dass die klinische Untersuchung oder die Anamnese konkrete Hinweise auf eine Erkrankung ergeben.

Eine Verabreichung von 500 mg Acetylsalicylsäure (morgens gegeben), gefolgt von einer Messung am Nachmittag, verschafft hier Klarheit: Sinkt der Wert kann dies als Nachweis für eine vorliegende Entzündung interpretiert werden.

Nicht alle Fakten des oxidativen Gleichgewichts wurden bisher vollständig erforscht. Das Thema ist komplex und stellt eine große Herausforderung in der Forschung und der angewandten Medizin dar. Die mittlerweile über 700 Studien, die es zum d-ROMs und PAT-Test gibt, bestätigen dies eindrucksvoll.

Diese kurze Zusammenfassung stammt von Prof. Cornelli (Loyola university, school of medicine, Chicago, Gründer des Instituts ICOB - International Cooperation oxidative balance) und wurde von BIORADICALS (Dipl.-Biol. T. Sawall) inhaltlich und sinngemäß übersetzt.