

Perioperative Reduktion des oxidativen Stresses

Vorteilhafte Supplementierung mit Mikronährstoffkombination

Es ist hinlänglich bekannt, dass oxidativer Stress in mehr als 70% aller bisherigen Krankheiten involviert ist (z.B. Atherosklerose, neurodegenerative Krankheiten, Diabetes mellitus, Krebs etc.). Operationen bei Patienten mit diesen Krankheiten verlangen eine besondere präoperative Optimierung, hinsichtlich dieser auch die antioxidative Kapazität erhöht werden sollte.



J. Greilberger, Graz



A. Maier, Graz

Oxidativer Stress mit seiner Hauptwirkung an den Endothelzellen und den Granulozyten ist nach neuesten Erkenntnissen hauptverantwortlich für das Auftreten des SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und damit letztlich für die Induktion einer postoperativen Komplikationskaskade mit all ihren klinischen Erscheinungsbildern. Diese Tatsache ist insbesondere bei Operationen mit erhöhtem oxidativem Stresspotenzial wie z.B. in der Herz-, Lungen-, Leber- und Gefäßchirurgie, aber auch bei allen anderen großen chirurgischen Eingriffen von zentraler Bedeutung. Oxidativer Stress bedeutet eine Dysbalance zugunsten von Oxidantien wie Radikalen und reaktivem Sauerstoff und Stickstoff-Spezies (RONS) gegenüber den enzymatischen wie Glutathion-Peroxidase (GPx), Katalase (CAT) und Superoxid-Dismutase (SOD) und nicht enzymatischen antioxidativen Systemen wie Vitamin C und Vitamin E. Es ist hinlänglich bekannt, dass oxidativer Stress in mehr als

70% aller bisherigen Krankheiten involviert ist (z.B. Atherosklerose, neurodegenerative Krankheiten, Diabetes mellitus, Krebs etc.). Operationen bei Patienten mit diesen Krankheiten verlangen eine besondere präoperative Optimierung, hinsichtlich welcher auch die antioxidative Kapazität erhöht werden sollte.

Ein gutes Management nach

Einleitung gezielter präoperativer Optimierungsprogramme unter entsprechender Substitution von Mikronährstoffen und damit die richtige Planung eines elektiven chirurgischen Eingriffes können daher sowohl die Morbidität als auch die Mortalität senken.

Wie supplementieren?

Die Supplementierung mit Vitaminpräparaten ist in prä- oder perioperativen Ernährungsprotokollen enthalten, führt jedoch nachweislich keinesfalls zu den erwarteten Wirkungen, da diese nur über Monate in der notwendigen Dosis in den Organismus eingebaut/eingelagert werden können, wie z.B. die Speicherung von Vitamin C in der Niere. In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte bei gesunden sportlichen Probanden gezeigt werden, dass eine Supplementierung von Vitamin C, Folsäure und Vitamin E erst nach 8 Wochen eine positive Änderung in den oxidativen Stressparametern aus Blut-

plasma, wie Isoprostanen und Carbonylproteinen, bewirkte. Weitaus wichtiger ist aber die Tatsache, dass eine Überdosierung an Supplementen eine negative Auswirkung auf das Immunsystem hat, gemessen an Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosis-Faktor alpha (TNF- α).

Bei vielen Patienten vor operativen Eingriffen spielt der Zeitfaktor jedoch eine bedeutende Rolle, da wochen- oder monatelange Ernährungs-/Aufbauprogramme sowohl aus der Sicht des Arztes wie auch der Sicht des Patienten nicht akzeptiert werden können. Um den Zeitfaktor zu reduzieren, kann man derzeit konzentrierte Nahrungsergänzungen, wie protein-, kohlenhydrat- und fettsäure-reiche Getränke, einnehmen. Dies führt aber zumeist zu einer Belastung der Verdauung wie auch der Resorption im Magen- und Darmbereich und in Folge des allgemeinen Zustandes. Bei Fettsäuren wie den ω -3 und ω -6-mehrfach ungesättigten Fettsäuren kommt noch ein Aspekt hinzu. Neben den positiven Eigenschaften dieser Fettsäuren können diese auch eine negative Begleiterscheinung haben, falls eine zu hohe Supplementierung vorliegt: Ungesättigte Fettsäuren können bei erhöhtem oxidativem Stress sehr leicht selbst oxidiert werden. Diese sogenannte Lipidperoxidation hat den Nachteil, dass toxische wie auch radikalische Substanzen produziert werden, welche wiederum den gesamten Organismus belasten.

Es sind daher Substanzen gesucht, welche rasch resorbiert werden und zu den erwünschten Wirkungen wie der Reduktion des oxidativen Stresses und einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit führen, um die Akzeptanz dieser sinnvollen Maßnahmen für Arzt und Patient zu erhöhen.

α -Ketoglutarat + 5-Hydroxy-Methyl-Furfural

Aus der Sportmedizin und -wissenschaft ist bekannt, dass die Substanzkombination α -Ketoglutarat und 5-Hydroxy-Methyl-Furfural (5-HMF) entsprechend ihren biochemischen und pathophysiologischen Wirkungen genau diese Eigenschaften – eine rasche Leistungssteigerung und eine massive Reduktion des oxidativen Stresses – hat, ohne dass ihr eine verbotene Dopingwirkung zugrunde liegt. Über α -Ketoglutarat ist be-

kannt, dass es die Bildung von Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies (RONS), wie Wasserstoffperoxid, neutralisiert. Im Gegensatz zu Radikalfängern wie Vitamin C, welches selbst zu Dehydroascorbinsäure oxidiert oder im schlimmsten Fall zu einem Radikal wird, entsteht aus α -Ketoglutarat eine weitere für unseren Organismus wichtige und ungefährliche Substanz, nämlich Succinat. Energetisch gesehen kommt es somit zu keiner zusätzlichen Belastung des Energiehaushaltes. Im Gegensatz dazu müssen wir Energie aufwenden, um Vitamin-C-Ra-

dikale neutralisieren zu können oder DHA zu reduzieren. Diese äußerst positive Wirkung zeigt α -Ketoglutarat täglich, da es intrazellulär in der inneren Mitochondrienwand genau dort produziert wird, wo einerseits Energie erzeugt wird, andererseits RONS entstehen können.

5-HMF ist eine Vitamin-C-ähnliche Substanz, welche durch Karamellisierung aus Zucker entsteht. Seine vorwiegend chemische Reaktionseigenschaft ist aber unterschiedlich zu Vitamin C. Es bindet freies Ammoniak wie auch Amine kovalent über eine Azomethinreaktion. 5-HMF wie auch seine Derivate werden zum größten Teil über den Harn ausgeschieden. Es hat somit eine ähnliche Stickstoff abbauende Regulation wie der Harnstoffzyklus.

Kürzlich veröffentlichte Studien über 5-HMF in den USA zeigten, dass bei Verabreichung von 5-HMF bei Patienten die

Furfural innerhalb eines präoperativen Optimierungsprotokolles eindrucksvoll dargestellt werden.

Die Patienten wurden dabei in 2 Gruppen randomisiert, wobei beide Gruppen ein spezielles Ernährungsprogramm für 10 Tage erhielten, und die Studiengruppe wurde zusätzlich mit 7,2g α -Ketoglutarat und 720mg 5-Hydroxy-Methyl-Furfural [Sanopal®] pro Tag supplementiert. Bei allen Patienten wurden vor und nach dem Ernährungsprotokoll eine Spiroergometrie und entsprechende Blutabnahmen zur Bestimmung des oxidativen Stresses zu Studienbeginn, vor bzw. nach der Einlungenventilation (ELV) durchgeführt. Als Hauptzielparameter für die Leistungsevaluierung wurden die VO_2 max und Watt bestimmt. Der oxidative Stress wurde sowohl auf Proteinebene (Karbonylproteine) als auch auf Lipidebene (Isoprostane) evaluiert. Karbonylierte Proteine sind nichts

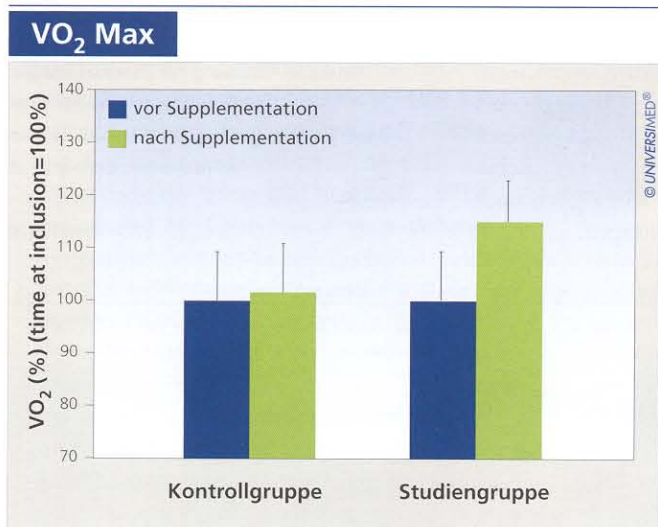


Abb. 1:

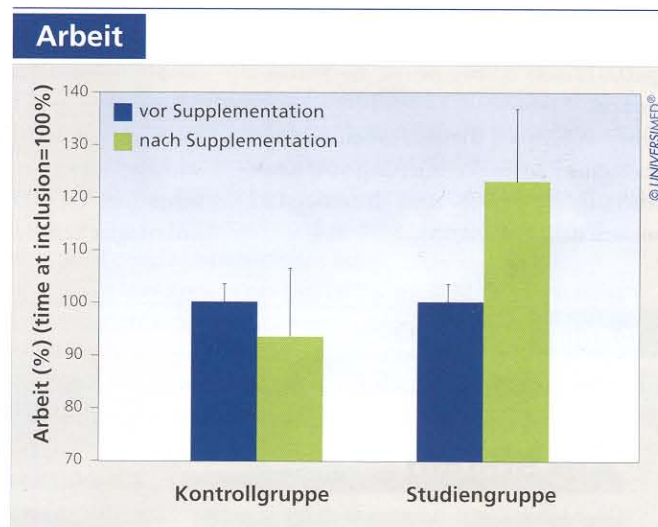


Abb. 2:

kannt, dass es sehr reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies (RONS), wie Wasserstoffperoxid, neutralisiert. Im Gegensatz zu Radikalfängern wie Vitamin C, welches selbst zu Dehydroascorbinsäure oxidiert oder im schlimmsten Fall zu einem Radikal wird, entsteht aus α -Ketoglutarat eine weitere für unseren Organismus wichtige und ungefährliche Substanz, nämlich Succinat. Energetisch gesehen kommt es somit zu keiner zusätzlichen Belastung des Energiehaushaltes. Im Gegensatz dazu müssen wir Energie aufwenden, um Vitamin-C-Ra-

bildung von Sichelzellen verhindert und somit die niedrige Sauerstofftransportkonzentration (Hypoxie) ausgeglichen wird.

Studie mit Substanzkombination bei NSCLC-Patienten

In einer prospektiv randomisierten verblindeten Studie an 32 Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchuskarzinom konnten die oben beschriebenen Wirkungen der Substanzkombination α -Ketoglutarat und 5-Hydroxy-Methyl-

anderes als oxidativ modifizierte Proteine, welche ihre ursprüngliche Funktion verlieren. Die Oxidationen von Proteinen können von unterschiedlicher Natur sein, wie beispielsweise durch freie Metalle, hochregulierte Enzyme, wie LOX-2, chemische Substanzen, RONS, freie Radikale etc. Somit ist die Bestimmung von Karbonylproteinen ein sehr guter allgemeiner Parameter des oxidativen Stresses. Isoprostane entstehen hingegen gezielt aus der Lipidperoxidation von der mehrfach ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure (20:4).

Karboxylproteine

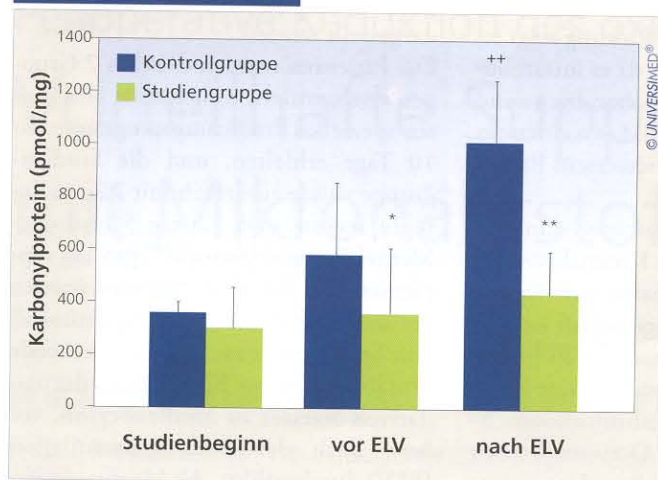


Abb. 3:

Die Spiroergometrie zeigte eine signifikante Verbesserung von $VO_2\max$ ($p < 0,01$; Abb. 1) und Watt ($p < 0,01$; Abb. 2) für die Studiengruppe. Die Bestimmung des oxidativen Stresses zeigte eine massive Reduktion der Karboxylproteine ($p < 0,01$; Abb. 3) und der Isoprostane ($p < 0,01$; Abb. 4) zugunsten der Studiengruppe.

Klinisch führten diese Ergebnisse zu einer signifikanten Verkürzung von Krankenhaus- ($p < 0,05$) und Intensivstationenaufenthalt ($p < 0,05$).

Die simple prä- und perioperative Supplementierung von α -Ketoglutarat und 5-Hydroxy-Methyl-Furfural als Mikronährstoffe ist daher als ein weiterer sinnvoller Schritt im multimodalen Konzept eines „fast-track surgery“-Programms anzusehen. Die biochemischen und pathophysiologischen Wirkungszusammenhänge können neben der Chirurgie aber auch für andere Behandlungsoptionen von Bedeutung sein, wie etwa für Rehabilitation, COPD und womöglich nach onkologischen Behandlungen.

Isoprostane

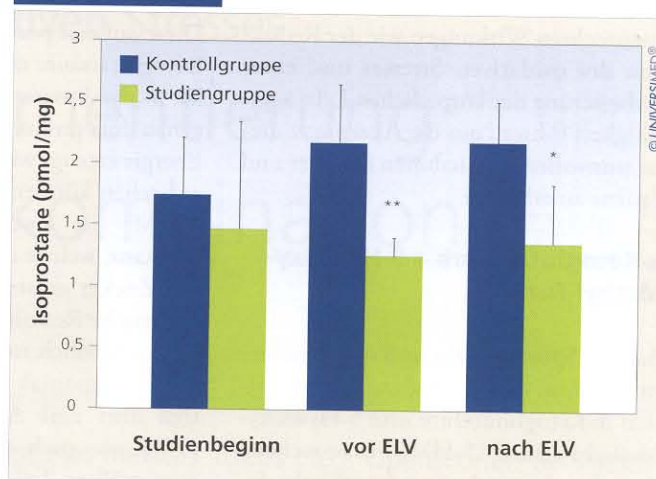


Abb. 4:

Literatur bei den Verfassern.

Autoren:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Joachim Greilberger und

Univ.-Prof. Dr. Alfred Maier

Institut für Physiologische Chemie und

Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie,

Medizinische Universität Graz

E-Mail: joachim.greilberger@meduni-graz.at

alf.maier@meduni-graz.at

top070610