



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Neuroprotektive Wirkung eines künstlichen Sauerstoffträgers: Eine Untersuchung zur Bedeutung der Hypoxie für die Entwicklung des ischämischen Hirnschadens

Autor: Clemens Heiser
Institut / Klinik: Institut für Neurochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Eine Reihe von Faktoren und Mechanismen sind an der Entstehung einer zerebralen Ischämie beteiligt. Dazu gehören unter anderem die Exzitotoxizität, Apoptose, Inflammation, Periinfarkt-Depolarisationen und die Bildung freier Sauerstoffradikale. Welche Rolle die einzelnen Komponenten spielen, und wie stark deren Gewichtung in der Pathophysiologie der fokalen zerebralen Ischämie ist, ist noch weitgehend unklar. Um diese Frage näher zu untersuchen wurde in der vorliegenden Arbeit die Rolle der Hypoxie mit Hilfe eines künstlichen Sauerstoffträgers (eine Perfluorocarbonemulsion, Firmenname: Oxycyte) auf den strukturellen Gewebeschaden in einem Modell der fokal zerebralen Ischämie untersucht.

Männlichen Sprague-Dawley Ratten wurde Pimonidazol (Hypoxyprobe) zur späteren immunhistochemischen Detektion von Hypoxie vor Versuchsbeginn intravenös appliziert, gefolgt von einer rechtsseitigen permanenten Okklusion der Arterie cerebri media (MCAO) mit Hilfe der intraluminalen Fadenverschlussmethode. Danach wurden die Tiere in verschiedene Gruppen eingeteilt und erhielten eine intravenöse Injektion von Oxycyte (Dosierung: 1 ml/100 g Körpergewicht) oder Kochsalzlösung (NaCl). Desweiteren durften die Tiere entweder 100% Sauerstoff (normobare Hyperoxyygenierung, NBO) für maximal 8 h oder normale Luft atmen. Durch die Behandlung mit Oxycyte und NBO wird die Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes und damit das Sauerstoffangebot an das Gewebe signifikant erhöht. Die Versuche wurden 2 h, 4 h, 8 h oder 24 h nach MCAO beendet, die Hirne entnommen und serielle Schnitte angefertigt zur Detektion von Hypoxie im Gewebe (Immunhistochemie mit Antikörpern gegen die Addukte des zu Beginn applizierten Pimonidazols) und des ischämischen Hirnschadens (Silber-Nitrat-Färbung). Alle Schnitte wurden eingescannt und volumetrisch analysiert.

Bereits 2 Stunden nach MCAO konnten ischämische und hypoxische Areale in den Schnitten zuverlässig detektiert werden. Mit anhaltender Dauer der MCAO nahm das Volumen der ischämischen Hemisphäre als Folge eines sich entwickelnden vasogenen Hirnödems zu. Jedoch wurden zwischen den einzelnen experimentellen Gruppen keine Unterschiede in der Hemisphärenschwellung festgestellt. Mit zunehmender Okklusionsdauer nahmen in allen Untersuchungsgruppen die volumetrierten Hypoxie- und Ischämievolumina zu. Jedoch war das Ischämievolumen für alle Untersuchungszeitpunkte mit der Behandlung Oxycyte / 100% O₂ signifikant kleiner gegenüber den Kontrollgruppen. Ebenso war das Hypoxie-Volumen für die beiden späten Zeitpunkte 8 h und 24 h nach MCAO signifikant kleiner in den Tieren dieser Behandlungsgruppe als in den Kontrollen. Für jeden Zeitpunkt und jede Versuchsgruppe war das Hypoxievolumen stets größer als das Ischämievolumen. Getrennte Analysen des ischämischen und hypoxischen Wachstums für den frontalen und occipitalen Bereich des Rattengehirnes zeigten, dass eine frühe Zunahme des Sauerstoffangebots im occipitalen Bereich effektiver erscheint als im frontalen, möglicherweise aufgrund einer besseren Kollateralisierung.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, dass eine frühzeitige Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität im Blutplasma mit Hilfe eines künstlichen Sauerstoffträgers und NBO einen lang anhaltenden neuroprotektiven Effekt auf das Gewebe hat. Dieser neuroprotektive Effekt zeigt, dass die Gewebhypoxie eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie spielt. Ausgehend von diesen Untersuchungen könnte der Einsatz von künstlichen Sauerstoffträgern und NBO bei Patienten in der Frühphase einer zerebralen Ischämie eine neue therapeutische Option sein.