

Andreas Laipple
Dr. med.

Sauerstoffradikal-induzierte Lipidperoxidation und Leukozytenaktivierung während Karotis-Thrombendarteriektomie

Geboren am 07. 02. 1969 in Künzelsau
Reifeprüfung am 06. 05. 1988 in Künzelsau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1998
Physikum am 22. 03. 1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Stuttgart
Staatsexamen am 08. 05. 1998 an der Universität Tübingen

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. J. Bardenheuer

Freie Radikale spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Gewebeschäden nach Ischämie mit anschließender Reperfusion. Die gesteigerte Bildung reaktiver Sauerstoffradikale beeinträchtigt die Funktion von Mitochondrien und führt über die Oxidation von Proteinen und Phospholipiden (Lipidperoxidation) zum Zelluntergang.

Ziel der vorliegenden klinischen Studie war es, im Rahmen der Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA), die Mechanismen der zerebralen Schädigung des menschlichen Gehirns näher zu charakterisieren. Untersucht wurde im besonderen die zerebrale Freisetzung von Malondialdehyd, einem Marker der Lipidperoxidation, in Bezug auf verschiedene Quellen für die Entstehung von freien Radikalen.

Eingeschlossen wurden 25 Patienten im Alter zwischen 40 und 82 Jahren mit angiographisch nachgewiesenen Stenosen $\geq 70\%$ der Arteria carotis interna, bei denen eine elektive Karotis-Thrombendarteriektomie durchgeführt wurde.

Bei 5 Patienten kam es nach der operativen Ausklammung der Arteria carotis aufgrund einer insuffizienten Kollateralversorgung zum vollständigen Amplituden-Verlust kontinuierlich aufgezeichneter Somatosensorisch Evozierter Potentiale (SSEP), worauf die Indikation zu einer Shunteinlage gestellt wurde (Konzept der selektiven Shunteinlage).

Bis zur Reperfusion über den Shunt lag bei diesen Patienten ([+ shunt] Gruppe, (n=5)) eine partielle fokale zerebrale Ischämie von durchschnittlich 7 ± 1 Minuten mit einer kritischen Minderperfusion von unter 12 ml/100g Hirngewebe/min vor.

Zu definierten Zeiten wurde jugular-venöses und arterielles Blut entnommen und die zerebrale Freisetzung (jugular-venöse - arterielle Konzentrationsdifferenz) verschiedener Metabolite gemessen.

In der [+ shunt] Gruppe kam es, gegenüber der Gruppe mit ausreichendem Kollateralfluß [- shunt], nach Ausklammung der Arteria carotis zu einem signifikanten Anstieg von zerebralem Laktat, einem Metaboliten des anaeroben Stoffwechsels.

Der Totale Antioxidantien Status des Plasmas fiel signifikant vor Reperfusion. Dieser Abfall ging einher mit einer signifikanten Freisetzung von zerebralem Adenosin, Hypoxanthin und von Nitrit / Nitrat.

Als Anzeichen von Gewebeschäden im Sinne einer Lipidperoxidation, wurde Malondialdehyd während der ischämischen Ausklammphase in signifikanten Mengen aus dem Zerebrum freigesetzt. Ein weiterer Anstieg konnte 15 Minuten nach Reperfusion beobachtet werden.

Schließlich kam es zu einem signifikanten Anstieg der Adhäsionsmoleküle P- und L-Selektin, welche im Rahmen der Aktivierung und Interaktion von polymorphkernigen Leukozyten und Endothelzellen proteolytisch gespalten und in die Blutbahn abgestoßen werden (Shedding). Während die zerebrale Freisetzung von P-Selektin parallel zu der von Malondialdehyd verlief, wurde ein Anstieg von L-Selektin ausschließlich in der Reperfusionphase beobachtet.

Die Entnahme von jugular-venösem und arteriellem Blut zur Untersuchung von Veränderungen des zerebralen Stoffwechsels, sowie die einmalige Möglichkeit der Bestimmung von Ausgangswerten vor dem Auftreten einer Ischämie machen die Karotis-Thrombendarteriektomie zum einzigen klinischen Modell zur Erforschung der humanen Pathophysiologie der Ischämie mit anschließender Reperfusion.

Während der operativen Ausklemmung der Arteria carotis communis im Rahmen einer Karotis-Thrombendarteriektomie kann es aufgrund einer insuffizienten Kollateralversorgung zu einer metabolisch nachweisbaren Ischämie kommen, was die zerebrale Freisetzung von Laktat und Adenosin in der vorliegenden Studie zeigt.

Das in der Reperfusionphase signifikant erhöhte Laktat in der [+ shunt] Gruppe ist möglicherweise die Folge einer durch freie Radikale hervorgerufenen Hemmung des Pyruvatdehydrogenase-Komplex und spiegelt die Beeinträchtigung der Mitochondrien mit einer Verschlechterung des zellulären Energiestoffwechsels wider.

Der signifikante Anstieg von Malondialdehyd läßt den Schluß zu, daß beim Menschen während kurzzeitiger fokaler zerebraler Ischämie mit nachfolgender Reperfusion Gewebeschäden im Sinne einer Lipidperoxidation auftreten können. Die Peroxidation von Lipiden ist am ehesten das Ergebnis der Aktivität von reaktiven Sauerstoffradikalen, wofür der zeitliche Zusammenhang zwischen der Freisetzung von Malondialdehyd und dem signifikanten Abfall des Totalen Antioxidantien Status spricht. Als möglicher Ort der oxidativen Schädigung gilt das zerebrale Gewebe selbst, welches besonders reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist und im Vergleich zu anderen Organen sehr große Mengen von Eisen enthält, sowie das Endothel des zerebralen Gefäßsystems, welches der Hauptangriffsort von freien Radikalen ist.

An der Entstehung von freien Radikalen ist der Katabolismus von Purinen über den Abbau von Hypoxanthin bzw. Xanthin durch die Xanthinoxidase und der Metabolismus von Stickstoffmonoxid über die Bildung von Stickstoffmonoxid-Radikalen durch die Stickstoffmonoxid-Synthetase beteiligt.

Die signifikant hohen Werte von zerebralem, löslichem P- und L-Selektin sprechen dafür, daß bereits unter den Bedingungen einer kurzzeitigen fokalen zerebralen Ischämie mit nachfolgender Reperfusion polymorphkernige Leukozyten aktiviert werden. Über ihre NADH-Oxidase tragen polymorphkernige Leukozyten zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen bei, was der zeitliche Zusammenhang zwischen dem signifikanten Abfall des Totalen Antioxidantien Status und der Freisetzung von zerebralem sP-Selektin zeigt.