

Guido Peter Maximilian Wolferts

Dr. med.

Auswirkungen der Sauerstofftherapie auf die Sauerstoffradikal-vermittelte Gewebsschädigung beim experimentellen Schlaganfall

Geboren am 23.06.1980 in Frankfurt am Main

Staatsexamen am 10. Juni 2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Roland Veltkamp

Für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls ist trotz intensiver Forschung bislang nur die Thrombolyse in den ersten drei Stunden nach Beginn der Symptomatik zugelassen. Diese Therapie ist aufgrund der z.T. erheblichen Nebenwirkungen und des geringen Zeitfensters nur für einen geringen Teil der Betroffenen geeignet. Eine günstige und schnell verfügbare Option stellt die intensivierete Sauerstofftherapie dar, welche in der Literatur kontrovers diskutiert wird und zu der es bislang widersprüchliche Ergebnisse gab. Die vorliegende Arbeit zeigt zum einen, dass die Sauerstofftherapie bei ausgedehnter Ischämie im Medialstromgebiet bei permanentem Gefäßverschluss das Outcome nicht verbessert. Unsere Arbeitsgruppe fand allerdings in einem anderen fokal zerebralen Ischämiemodell heraus, dass die NBO und vor allem die HBO die Infarktgröße verringern kann. Gleichwohl ist die Wirksamkeit der Sauerstofftherapie bei fokalen begrenzten Gefäßokklusionen offensichtlich größer, was bei der Planung zukünftiger klinischer Studien berücksichtigt werden sollte.

Zur Frage nach vermehrter Sauerstoffradikalbildung bei Anwendung von reinem Sauerstoff und insbesondere der hyperbaren Oxygenierung gibt es nur wenige und z.T. widersprüchliche Untersuchungen. Der zweite Teil der Arbeit untersuchte daher die Effekte der Sauerstofftherapie auf die Radikalbildung anhand des fokalen zerebralen Ischämie-Reperfusionmodells bei der Maus. Hierzu wurde zum einen der freie Radikalfänger PBN verwendet, welcher in der Literatur bereits mehrfach zur Verminderung der Radikalproduktion im ischämischen Hirngewebe führte und neuroprotektive Auswirkungen aufweisen konnte. Die kombinierte Behandlung von

HBO + PBN führte nicht zu einer Reduktion des Infarkt volumens im Vergleich zur alleinigen PBN-Behandlung. Eine signifikante Überlegenheit konnte nur die alleinige HBO-Therapie erreichen. Hieraus wurde geschlossen, dass es unter der HBO-Therapie nicht zu einer vermehrten Radikalproduktion kommt. Zugleich zeigte auch die erstmalig untersuchte Kombination von HBO + PBN keinen additiven Effekt. Weitergehende Untersuchungen wurden mit dem Radikalmarker Hydroethidin durchgeführt, welcher spezifisch die Anwesenheit von Superoxidradikalen detektiert. Hierzu wurde ein transientes Ischämiemodell verwendet, damit die Substanz in der Reperfusionphase das Ischämiegebiet erreichen konnte. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Abnahme der Superoxidradikalproduktion im interhemisphärischen Vergleich zu den Sauerstoff-behandelten Tieren: Während die Tiere der Raumluft-Gruppe eine höhere Anzahl von mikroskopisch gemessenen Radikalspots aufwiesen, nahm die Zahl bei den HBO-Tieren ab und war am geringsten in der HBO-Gruppe. Der dritte experimentelle Ansatz zur Frage der erhöhten Radikalbildung unter der Sauerstofftherapie wurde mit Hilfe von genetisch veränderten Knock-out Mäusen durchgeführt. Die Mäuse waren heterozygot für das Enzym Superoxiddismutase-2, welches ein potentes Enzym zur Beseitigung von Sauerstoffradikalen darstellt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass es unter der Sauerstofftherapie nicht zu einer vermehrten Radikalbildung kommt. Die radikalsensiblen Mäuse wiesen weder bei der HBO- noch bei der HBO-Behandlung erhöhte Infarkt volumina auf. Nach Abschluss der vorliegenden Daten konnte – in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten – gezeigt werden, dass die Sauerstofftherapie (normobar wie hyperbar bis 3 ATA) beim experimentell induzierten Schlaganfall nicht zu einer erhöhten Bildung von freien Sauerstoffradikalen führt. Insgesamt sind weitere experimentelle Untersuchungen notwendig, welche die Mechanismen der Sauerstofftherapie beim Schlaganfall aufklären. Die Wirksamkeit der Sauerstofftherapie beim klinischen Schlaganfall sollte – unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten – in weiteren Studien erfolgen.