

Eine Pilotstudie zur Anwendung der normobaren Sauerstofftherapie bei akuten ischämischen Schlaganfällen

Aneesh B. Singhal, MD; Thomas Benner, PhD; Luca Roccatagliata, MD; Walter J. Koroshetz, MD;
Pamela W. Schaefer, MD; Eng H. Lo, PhD; Ferdinando S. Buonanno, MD;
R. Gilberto Gonzalez, MD, PhD; A. Gregory Sorensen, MD

Hintergrund und Zweck—Therapien, die vorübergehend einen ischämischen neuronalen Tod verhindern, können das therapeutische Zeitfenster für die Thrombolyse bei Schlaganfällen potenziell erweitern. Wir haben eine Pilotstudie durchgeführt, um die Auswirkungen von Sauerstoff mit hohem Volumenstrom bei akuten ischämischen Schlaganfällen zu untersuchen.

Methoden—Wir randomisierten Patienten mit akuten Schlaganfällen (<12 Stunden) und Perfusions-Diffusions-Abstimmungsfehlern in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu einer Sauerstofftherapie mit hohem Volumenstrom für 8 Stunden (n=9) oder Raumluft (Kontrollgruppe, n=7). Schlaganfall-Scores und MRT-Scans wurden bei Baseline, nach 4 Stunden, nach 24 Stunden, nach 1 Woche und nach 3 Monaten erstellt. Klinische Defizite und MR-Unregelmäßigkeiten wurden zwischen den Gruppen verglichen.

Ergebnisse—Die Schlaganfall-Scores waren bei Baseline gleich, verbesserten sich tendenziell nach 4 Stunden (während der Therapie) und nach 1 Woche und verbesserten sich signifikant nach 24 Stunden bei mit Hyperoxie behandelten Patienten. Nach 3 Monaten bestanden keine signifikanten Unterschiede. Mittlere (\pm SD) relative Diffusions-Läsionsvolumen im MRT waren bei den mit Hyperoxie behandelten Patienten nach 4 Stunden signifikant reduziert ($87,8 \pm 22$ % im Vergleich zu $149,1 \pm 41$ %; $P=0,004$), aber nicht bei den anschließenden Zeitpunkten. Der Prozentsatz der MRT-Voxel der Verbesserung der Werte von Baseline „ischämisch“ bis 4-Stunden „nicht ischämisch“ war bei den mit Hyperoxie behandelten Patienten tendenziell höher. Das zerebrale Blutvolumen und der Blutfluss in den ischämischen Regionen verbesserten sich durch die Hyperoxie. Diese Vorteile „während der Therapie“ traten ohne arterielle Rekanalisierung auf. Nach 24 Stunden zeigte das MRT eine Reperfusion und asymptomatische petechiale Blutungen bei 50 % der mit Hyperoxie behandelten Patienten im Vergleich zu 17 % der Kontrollgruppe ($P=0,6$).

Schlussfolgerung—Die Sauerstofftherapie mit hohem Volumenstrom ist mit einer vorübergehenden Verbesserung klinischer Defizite und MRT-Unregelmäßigkeiten bei ausgewählten Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall verbunden. Weitere Studien sind erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Hyperoxie als Schlaganfalltherapie zu untersuchen. (**Schlaganfall. 2005;36:797-802.**)

Stichworte: Magnetresonanztomographie ■ Neuroschutz ■ Sauerstoff ■ Schlaganfall

Die Identifizierung von Strategien zur Erweiterung des Thrombolyse-Zeitfensters ist ein wichtiger Bereich der Schlaganfallforschung.¹ Ein Ansatz besteht darin, den Übergang von der Ischämie zum Infarkt aufzuhalten („Zeit gewinnen“), bis eine Reperfusion erreicht werden kann. Die Hyperoxie könnte eine nützliche physiologische Therapie sein, die den Prozess der Infarktstehung verlangsamt, und hat sich in Studien des Myokardinfarkts als vielversprechend erwiesen.² Die Gewebehypoxie ist ein wichtiger Faktor, der zum Zellsterben nach einem Schlaganfall beiträgt, und Sauerstoff diffundiert leicht über die Blut-Hirn-Schranke. Darüber hinaus hat Sauerstoff verschiedene vorteilhafte biochemische, molekulare und hämodynamische Wirkungen.^{3–5} Die hyperbare

Sauerstofftherapie (HBO) wurde weithin studiert, da sie den Hirngewebe- pO_2 ($ptiO_2$) signifikant verbessert. Die transiente klinische Verbesserung „während der Therapie“ wurde vor 40 Jahren dokumentiert⁶ und HBO erwies sich in Tierversuchen als wirksam.^{7–9} Der Misserfolg von 3 klinischen Versuchen zu Schlaganfällen^{10–12} hat die Begeisterung für die HBO-Anwendung bei Schlaganfällen jedoch gedämpft.

In Anbetracht der Probleme mit der HBO-Therapie haben wir begonnen, die normobare Sauerstofftherapie (NBO) oder die Zufuhr von Sauerstoff mit hohem Volumenstrom über eine Gesichtsmaske zu untersuchen. Die NBO-Therapie bietet mehrere Vorteile: Sie ist einfach anzuwenden, nichtinvasiv, kostengünstig, weithin verfügbar und kann direkt nach dem Einsetzen eines Schlaganfalls angewendet werden (z. B. durch Sanitäter). Während der Anstieg des Hirn- $ptiO_2$ -Werts bei der NBO-Therapie im Vergleich zur HBO-Therapie gering ist, ist die kritische mitochondriale Sauerstoffspannung extrem niedrig,¹³ und bereits ein geringer Anstieg des $ptiO_2$ -Werts könnte ausreichen, um die Schwellenwerte für neuronalen Tod zu überwinden. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass sich der Hirn- $ptiO_2$ -Wert linear zur steigenden Konzentration des eingeatmeten Sauerstoffs erhöht,¹⁴ und Anstiege nahezu auf den 4-fachen Wert über Baseline wurden bei mit der NBO-Therapie behandelten Patienten mit Hirntraumata dokumentiert.³ Eine jüngste In-vivo-Studie auf der Grundlage der paramagnetischen Elektronenresonanz-Oximetrie hat gezeigt, dass die NBO-Therapie den $ptiO_2$ -Wert im „penumbralen“ Hirngewebe signifikant erhöht.¹⁵ Bei Nagetieren mindert die NBO-Therapie während eines transienten fokalen Schlaganfalls diffusionsgewichtete MRT (DWI)-Abnormalitäten, Schlaganfall-Läsionsvolumen und Neuroverhaltensergebnisse,^{4,16,17} ohne oxidative Stressmarker zu erhöhen.¹⁶ Basierend auf unseren klinischen Ergebnissen haben wir eine klinische Pilotstudie zur Untersuchung der Risiken und Vorteile der NBO-Therapie bei Schlaganfällen durchgeführt. Wir stellten die Hypothese auf, dass klinische und MRT-Parameter sich während der NBO-Therapie vorübergehend verbessern würden.

Materialien und Methoden

Diese randomisierte placebo-kontrollierte Studie mit verblindeter MRT-Analyse wurde durch das Human Research Committee unseres Krankenhauses genehmigt. Die Einschlusskriterien lauteten: (1) nichtlakunärer ischämischer anteriorer Schlaganfall und Untersuchung durch einen Arzt innerhalb <12 Stunden nach beobachteten Symptomen Einsetzen oder <15 Stunden nach der letzten Einstufung als neurologisch intakt; (2) nicht qualifiziert für eine intravenöse/intraarterielle Thrombolyse; (3) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score ≥ 4 ; (4) modifizierter Rankin Scale (mRS) Score vor der Einweisung ≤ 1 , und (5) mittlere Übergangsdauer (MTT) Läsion größer als DWI-Läsion (Perfusions-Diffusions-„Fehlabstimmung“) mit im MRT nachgewiesener kortikaler Hypoperfusion. Um die Dauer bis zur Behandlung zu minimieren, wurde die „Fehlabstimmung“ während des ersten MRT durch eine Sichtschätzung für >20 % Differenz der Größe zwischen der DWI- und MTT-Läsion beurteilt. Die Ausschlusskriterien lauteten: (1) aktive chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; (2) >3 l/min Sauerstoff zur Aufrechterhaltung der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO_2) >95 % gemäß den aktuellen Schlaganfallmanagement-Richtlinien erforderlich;¹⁸ (3) sich schnell verbessernde neurologische Defizite; (4) medizinisch instabil; (5) Schwangerschaft; (6) keine informierte Einwilligung einholbar und (7) Kontraindikation gegen MRT. Die qualifizierten Patienten erteilten ihre Einwilligung und wurden durch Öffnen versiegelter Umschläge mit der Zuteilung zu der Behandlung in der NBO-Gruppe (feuchter Sauerstoff über eine einfache Gesichtsmaske bei einem Volumenstrom von 45 l/min) oder der Kontrollgruppe (Raumlufte oder Sauerstoff nasal 1 bis 3 l/min, falls erforderlich, um den SpO_2 >95 % zu halten). Die NBO-Therapie wurde nach 8 Stunden beendet und Sauerstoff nasal fortgesetzt, soweit klinisch erforderlich.

Der National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS), mRS, und Scandinavian Stroke Scale (SSS) Score wurde nach dem Einweisungs-MRT aufgezeichnet. NIHSS-Scores und MRT-Scans wurden nach 4 Stunden (Bereich 2,5 bis 5,5 Stunden), 24 Stunden (Bereich 20 bis 28 Stunden), nach 1 Woche (Bereich 5,5 bis 8,5 Tage) und nach 3 Monaten (Bereich 80 bis 115 Tage) wiederholt. Die SSS und mRS Scores wurden nach 3 Monaten wiederholt. Der unverblindete klinische Studienmitarbeiter überwachte die Patienten während der Therapie. Die Einzelheiten des Bildgebungsverfahrens sind im Anhang angegeben.

Die *manuelle MRT-Analyse* wurde von 2 gegenüber der klinischen Präsentation, der Behandlungsgruppe, dem klinischen Verlauf und der Medikation verblindeten Neuroradiologen durchgeführt. Die Schlaganfallvolumen wurden anhand von DWI-Bildern berechnet. Lediglich zu den Zeitpunkten nach 1 Woche und nach 3 Monaten wurden Bilder nach dem FLAIR-Verfahren (fluid-attenuated inversion recovery) verwendet. Läsionen wurden auf jedem axialen Schnittbild mit einem handelsüblichen Bildanalyseprogramm (ALICE; Perceptive Informatics, Waltham, Mass) umrissen, um die Gesamtvolumen zu berechnen. Die Reperfusion (definiert als klare Identifizierung einer zuvor verschlossenen Arterie in der Magnetresonanzangiographie [MRA] oder >50 % Reduzierung des MRT-Läsionsvolumens bei Patienten ohne Arterienverschluss in der Ausgangs-MRA) wurde anhand der MRT nach 4 Stunden und 24 Stunden bestimmt. Postischämische Blutungen wurden anhand der 24-stündigen Gradientenecho-MRT bestätigt.

Eine *automatisierte MRT-Analyse* wurde durchgeführt, um die Entwicklung einzelner Voxel auf Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Karten bezüglich ihrer Signalstärke über oder unter einem Schwellenwert von $600 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (=45 % von normal¹⁹) ab Baseline bis zu den Zeitpunkten 4 Stunden und 24 Stunden zu bestimmen. Voxel mit einer konstant über dem Schwellenwert liegenden Signalstärke wurden als „*niemals anormal*“ eingestuft und die übrigen Voxel wurden wie folgt gruppiert: (1) *keine Umkehr*, Signalstärke zu allen Zeitpunkten unter dem Schwellenwert; (2) *vorübergehende frühe Umkehr*, Signalstärke bei Baseline unter dem Schwellenwert, Verbesserung auf einen Wert über dem Schwellenwert, aber Umkehr bei 24 Stunden; (3) *dauerhafte frühzeitige Umkehr*, Signalstärke bei Baseline unter dem Schwellenwert, Verbesserung auf einen Wert über dem Schwellenwert nach 4 Stunden und 24 Stunden; (4) *späte Umkehr*, Signalstärke bei Baseline und nach 4 Stunden unter dem Schwellenwert, Verbesserung auf einen Wert über dem Schwellenwert nach 24 Stunden; und (5) *Progression zur Ischämie*, Signalstärke bei Baseline über dem Schwellenwert, Verschlechterung auf einen Wert unter dem Schwellenwert nach 4 Stunden oder 24 Stunden. Wir untersuchten weiterhin Voxel mit einer „dauerhaften frühen Umkehr“ auf „späten sekundären Rückgang“¹⁹ in dem 1-wöchigen MRT.

Die Umriss der Baseline-MTT-Läsionen wurden für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt auf gleichzeitig aufgezeichnete Karten aufgetragen.

Patientendaten

Merkmal	Hyperoxie (n=9)	Kontrolle (n=7)
Alter, y (Mittelwert, Bereich)	67 (37–88)	70 (49–97)
Weiblich	5 (56 %)	4 (57 %)
Ursache des Schlaganfalls		

Kardioembolie	6	5
ICA- Arteriosklerose/Thrombose	3	0
ICA-Dissektion	0	1
Kryptogene Embolie	0	1
Heparin intravenös an Tag 1	5 (56 %)	5 (71 %)
Stroke Scale Scores (Mittelwert, Bereich)		
Einweisung NIHSS	14 (4-22)	11 (8-21)
4-h NIHSS	12 (2-15)	13 (10- 26)
24-h NIHSS	6 (4-16)	15 (11- 26)
1-wöchiger NIHSS	6 (0-22)	14 (7-23)
3-monatiger NIHSS	3 (0-19)	13 (1-19)
Admission Scandinavian Stroke Scale Score	27 (6-55)	32 (2-39)
3-monatiger Scandinavian Stroke Scale Score	47 (16-60)	32 (30- 56)
3-monatiger mRS (Mittelwert±SD)	3,2±2,2	4,1±1,6

MRT-Merkmale (Mittelwert, Bereich)

Zeitintervalle

Einsetzen bis MRT-1, h	7,4 (1,6- 13,4)	6,8 (3,5- 8,9)
MRT-1 bis MRT-2, h	4 (2,6-4,7)	4,5 (3,5- 5,7)
MRT-1 bis MRT-3, h*	24,4 (21,3- 26,5)	25 (22,5- 27,7)
MRT-1 bis MRT-4, d*	6,6 (3,7- 8,2)	6,2 (4,0- 9,9)
MRT-1 bis MRT-5, d*	99 (54-106)	116 (107- 152)
Postischämische Blutungen auf MRT-2	1 (asymptom atisch)	1 (tödlich)
Postischämische Blutungen auf MRT-3*	4 (50 %)	1 (17 %)

Reperfusion

MRT-1 bis MRT-2	0 (0 %)	1 (14 %)
MRT-2 bis MRT-3*	4 (50%)	0 (0%)

*Ausschluss von 1 Patient je Gruppe mit postischämischen Blutungen.

MRT-1 steht für das erste MRT; MRT-2, zweites MRT; MRT-3, drittes MRT; MRT-4, viertes MRT; MRT-5, fünftes MRT.

Das relative zerebrale Blutvolumen, der relative zerebrale Blutfluss und die relativen zerebralen MTT-Werte wurden in diesen Regionen nach Normalisierung auf eine Region der grauen Substanz in der kontralateralen Hemisphäre berechnet.

Das vorgegebene primäre Ergebnis war ein Vergleich des DWI-Läsionswachstums nach 4 Stunden zwischen den Gruppen. Die sekundären Ergebnisse umfassten die mittleren NIHSS-Scores und die Perfusionsparameter nach 4 Stunden, den Prozentsatz der umgekehrten ADC-Voxel nach 4 Stunden oder 24 Stunden, Hirnblutungen nach 24 Stunden und Volumen der Schlaganfall-Läsionen und NIHSS- und mRS-Scores nach 3 Monaten. Wir planten ursprünglich, 40 Patienten in diese Studie aufzunehmen, um formale Leistungsberechnungen zu ermöglichen. Die Zwischenanalyse zeigte positive Ergebnisse, die hierin präsentiert werden.

Statistische Analyse

SPSS für Windows v11.0 (SPSS) wurde für die statistische Intention-to-Treat-Analyse verwendet. Alle Werte werden als Mittelwert (Bereich) oder Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Für gruppenübergreifende Vergleiche wendeten wir den Student *t* Test, Mann-Whitney *U* Test oder Fisher Exact Test und für gruppeninterne Vergleiche den Paired *t* Test oder Wilcoxon Rank-Sum Test an, sofern zutreffend. $P < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

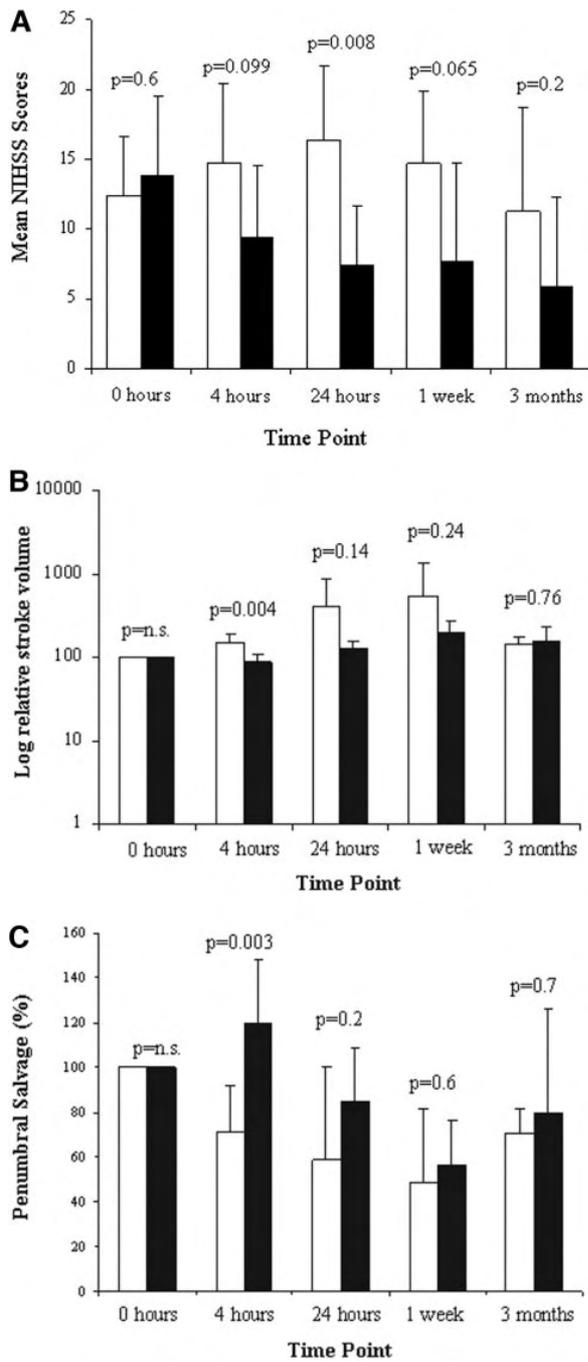


Abbildung 1. A, NIHSS Scores. B, Prozentuale Veränderung der relativen Schlaganfall-Läsionsvolumen. C, Penumbrale Erhaltung oder Verhältnis des akut hypoperfundierten, vor einem Infarkt bewahrten Gewebes [(Baseline-MTT-Volumen) - (Infarkt-Volumen zu einem späteren Zeitpunkt)] zu dem akut infarktgefährdeten Gewebe [(Baseline-MTT-Volumen) - (DWI-Volumen bei Baseline)]. 21 Kontrollen, weiße Balken; NBO, schwarze Balken; Mittelwert±SD.

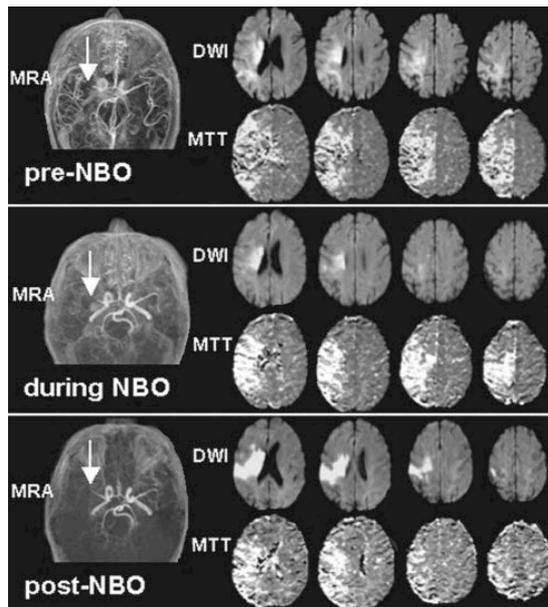


Abbildung 2. Erkenntnisse aus Reihen-MRT bei einem Patienten mit kardioembolischem MCA-Schlaganfall, der über 8 Stunden mit NBO behandelt wurde. Oben, Baseline (vor NBO) MRT 13,1 Stunden nach Einsetzen der Symptome zeigt eine große DWI-Läsion, eine größere MTT-Läsion und eine MCA-Okklusion (Pfeil) auf der Kopf-MRA. Mitte, Ein zweites MRT nach 3,75 Stunden (während der NBO-Therapie) zeigt eine Reduzierung der DWI-Läsion um 36 %, ein stabiles MTT-Defizit und eine persistente MCA-Okklusion. Unten, Ein drittes MRT nach 24 Stunden (nach der NBO-Therapie) zeigt das erneute Auftreten der DWI-Unregelmäßigkeit in einigen Bereichen der vorherigen Umkehr; das MTT-Bild zeigt eine teilweise Reperfusion (39 % MTT-Volumen, hauptsächlich in der ACA-Region); die MRA zeigt eine teilweise MCA-Rekanalisierung.

Ergebnisse

Wir randomisierten 9 Patienten in die NBO-Gruppe und 7 in die Kontrollgruppe. Keiner der Patienten entwickelte Hypoventilation. Kein Patient empfand die Gesichtsmaske als unangenehm. Mittlere Blutglukose, mittlerer arterieller BP bei Baseline, nach 4 Stunden und nach 24 Stunden und die Nutzung von Antikoagulationsmitteln und Thrombozytenaggregationshemmern war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Arterielle Blutgase wurden aus klinischen Gründen bei 3 Patienten entnommen: der PaO₂-Wert (mm Hg) betrug 368 und 420 bei 2 NBO-Patienten und 99 bei einem Kontrollpatienten. Die Tabelle gibt die Eigenschaften der Patienten an. 1 Patient der Kontrollgruppe wies kurz nach dem Einweisungs-MRT eine massive Hirnblutung auf und verstarb; 20 1 NBO-Patient entwickelte eine asymptomatische Hirnblutung, die vorübergehend mit einer supratherapeutischen teilweisen Thromboplastinzeit aus der intravenösen Heparin-Behandlung einherging. Die einzelnen Patientendaten sind online verfügbar (Anhang; siehe <http://stroke.ahajournals.org>).

Mediane NIHSS-, SSS- und mRS-Scores sind in der Tabelle enthalten und die gruppenübergreifenden Vergleiche der mittleren NIHSS-Scores sind in Abbildung 1A dargestellt. In der NBO-Gruppe wurde eine klinische Verbesserung bereits 15 bis 20 Minuten nach dem Beginn der 8-stündigen Hyperoxie-Therapie verzeichnet. Im Vergleich zu Baseline waren die mittleren NIHSS-Scores nach 4 Stunden ($P=0,016$), 24 Stunden ($P=0,03$) und 3 Monaten ($P=0,03$) signifikant geringer.

Alle Patienten wiesen eine ICA- und/oder proximale MCA-Okklusion mit erheblichen Perfusions-Defiziten auf (MTT-Läsionsvolumen >90 ml bei 13 von 16 Patienten). Mittlerer MTT (NBO,

125,9±65 ml im Vergleich zur Kontrollgruppe, 130,5±81 ml; $P=0,9$) und DWI (NBO, 29,3±22 ml; Kontrollgruppe, 27,1±39 ml; $P=0,89$) Läsionsvolumen waren bei Baseline vergleichbar. Nach 4 Stunden war eine Reperfusion bei 1 Patienten der Kontrollgruppe erkennbar; die mittleren MTT-Läsionsvolumen waren jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($P=0,4$). Nach 24 Stunden wiesen 4 NBO-Patienten, aber keine weiteren Kontrollgruppen-Patienten Reperfusionen im MRT auf und die mittleren MTT-Läsionsvolumen waren signifikant geringer als bei Baseline in der NBO-Gruppe (87,8±48 ml im Vergleich zu 125,9±65 ml; $P=0,04$).

Asymptomatische petechiale Blutungen waren auf den MRT-Scans nach 24 Stunden bei 4 NBO-Patienten und einem Kontrollgruppen-Patienten erkennbar ($P=0,6$), lagen im tieferen MCA-Bereich und waren mit einer arteriellen Rekanalisierung (3 Patienten) und vorherigen Mikroblutungen (1 Patient) verbunden.

Nach 4 Stunden (während der Therapie) reduzierten sich die relativen DWI-Läsionsvolumen bei 6 NBO-Patienten mit einer Reduzierung von >20 % bei 3 der Patienten. Die DWI-Umkehr war am deutlichsten in der Umgebung der Läsion zu erkennen (Abbildung 2) und nicht mit Regionen mit Gewebe-Reperfusion verbunden. In der Kontrollgruppe wies nur 1 Patient nach 4 Stunden ein kleineres DWI-Volumen auf und die Reduzierung war geringfügig (5 %). Die mittleren relativen DWI-Volumen waren in der NBO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 4 Stunden signifikant kleiner (87,8±22 % im Vergleich zu 149,1±41 %; $P=0,004$), aber nach 24 Stunden, 1 Woche und 3 Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Die *penumbrale Erhaltung*²¹ war in der NBO-Gruppe nach 4 Stunden signifikant höher (Abbildung 1C).

Voxel mit einer vorübergehenden und dauerhaften ADC-Umkehr lagen hauptsächlich in den Regionen der grauen und weißen Substanz in der Umgebung der Läsion (Abbildung 3A). Die NBO-Gruppe wies tendenziell einen höheren mittleren Anteil an Voxel mit einer „vorübergehenden frühen Umkehr“ auf (Abbildung 3B). Auch wenn der Prozentsatz der Voxel mit „dauerhafter früher Umkehr“ in der NBO-Gruppe 3-mal höher war als in der Kontrollgruppe, war die Differenz statistisch nicht signifikant. Eine vorübergehende oder dauerhafte ADC-Umkehr der Voxel mit einem Gesamtvolumen >1,5 ml wurde bei 6 NBO-Patienten und 1 Patienten der Kontrollgruppe beobachtet ($P=0,1$). Es bestand kein signifikanter Unterschied im Prozentsatz der Voxel mit „spätem sekundärem Rückgang“.

Das mittlere relative zerebrale Blutvolumen und mittlere relative zerebrale Blutvolumen erhöhte sich in der NBO-Gruppe zwischen Baseline, 4 Stunden und 24 Stunden signifikant, jedoch nicht in der Kontrollgruppe; der mittlere relative zerebrale MTT wies keine signifikante zeitabhängige Veränderung in einer der Gruppen auf.

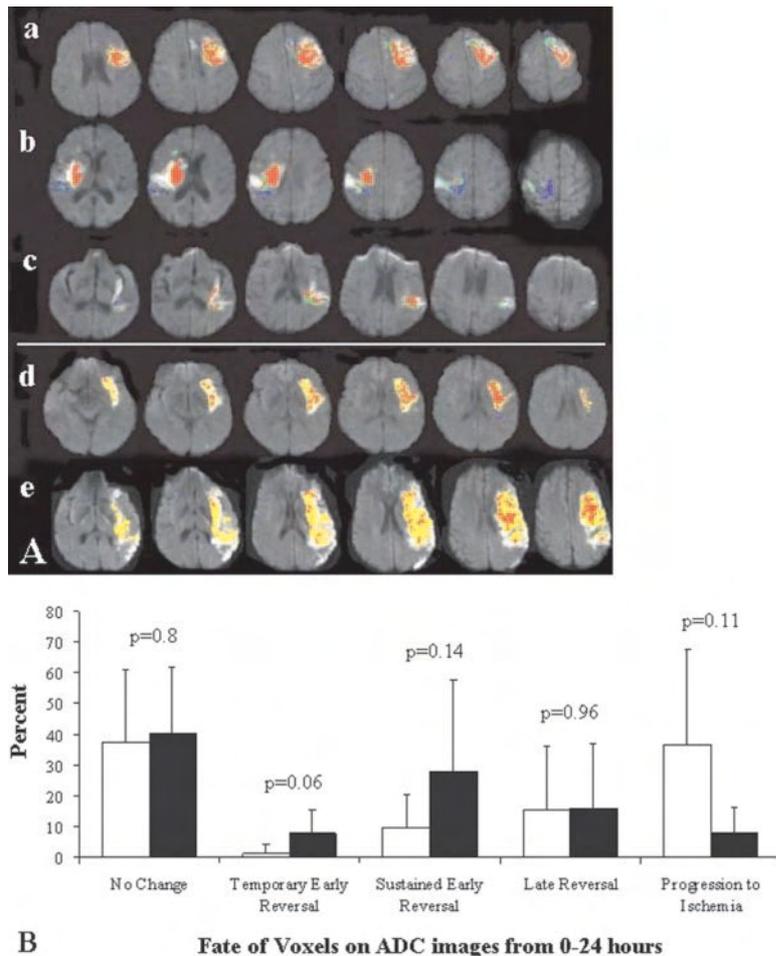


Abbildung 3. A, 24-stündiges DWI-Bild mit farbcodierten Overlays, die die Entwicklung der einzelnen ADC-Voxel von 0 bis 24 Stunden bei 3 NBO-Patienten (a bis c) und 2 Kontrollgruppenpatienten (d, e) zeigen. Patient b ist der gleiche Patient wie in Abbildung 2. Voxel, die eine *vorübergehende frühe ADC-Umkehr* (grün) und *dauerhafte frühe ADC-Umkehr* (blau) aufweisen, sind hauptsächlich in der Umgebung der Läsion vorhanden und bei allen NBO-Patienten eindeutig zu erkennen. Die wenigen Voxel mit einer *späten ADC-Umkehr* (cyan) weisen dieses besondere Verteilungsmuster nicht auf. Voxel, die *keine Veränderung* aufweisen (rot), sind in der Mitte der DWI-Läsionen in beiden Gruppen vorherrschend und Voxel, die eine *progressive Ischämie* zeigen (gelb), sind am deutlichsten bei den Patienten der Kontrollgruppe zu erkennen. B, Balkendiagramm der Entwicklung einzelner Voxel (Mittelwert±SD) auf ADC-Karten von 0 bis 24 Stunden. Kontrollgruppe, weiße Balken, NBO Gruppe, schwarze Balken.

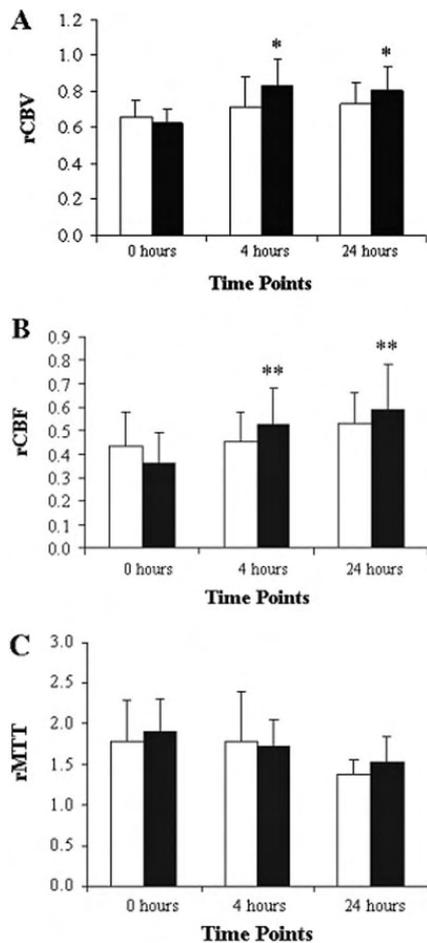


Abbildung 4. Relatives zerebrales Blutvolumen (rCBV), relativer zerebraler Blutfluss (rCBF) und relativer MTT (rMTT; normalisierte Werte, Mittelwert \pm SD) aus Hirnregionen mit sichtbarer Verlängerung des rMTT bei Baseline. Diese Parameter unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen; jedoch erhöhten sich der rCBV-Wert und rCBF-Wert in der NBO-Gruppe signifikant (* P <0,01; ** P <0,05) über Baseline. Kontrollgruppe, weiße Balken, NBO-Gruppe, schwarze Balken.

Diskussion

In dieser Studie verbesserte die innerhalb von 12 Stunden nach dem Einsetzen des ischämischen Schlaganfalls begonnene hochvolumige Sauerstofftherapie vorübergehend die klinischen Funktions- und MRT-Parameter der Ischämie. Der Behandlungsvorteil war besonders deutlich nach 4 Stunden (während der Therapie), als kein Nachweis für eine arterielle Rekanalisierung vorlag – einem mit der DWI-Verbesserung verbundenem Faktor.²² Ein gewisser Vorteil hielt jedoch über 24 Stunden und 1 Woche an, was möglicherweise mit einer anschließend Reperfusion und/oder direkten Auswirkungen der Sauerstofftherapie verbunden war. Diese positiven Ergebnisse unterscheiden sich ungeachtet der geringen Patientenzahlen von früheren und größeren klinischen Studien – möglicherweise weil MTT > DWI „Fehlbestimmung“ als Einschlusskriterium verwendet wurde. Es wird vermutet, dass das Bildgebungsmuster auf die Anwesenheit von penumbralem Gewebe oder Zielgewebe für den Neuroschutz hinweist. Eine zunehmende Anzahl an Studien zu Schlaganfall-Therapien, die dieses Auswahlkriterium nutzen, meldet Erfolge.²³ Während die Aufgabe vorheriger

Studien darin bestand, das therapeutische Zeitfenster, die optimale Dauer und die Auswirkungen der NBO-Therapie auf verschiedene Schlaganfall-Subtypen zu untersuchen, deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass die NBO-Therapie durch die Verzögerung der ischämischen Nekrose als Schlaganfall-Therapie und insbesondere als ergänzende Therapie, die das Zeitfenster für die Reperfusion und andere Neuroschutz-Therapien erweitert, nützlich sein kann und Multiparameter-MRT den Neuroschutz effektiv quantifizieren können. Selbstverständlich werden größere Studien benötigt, um diese vorläufigen Ergebnisse zu validieren. Nichtsdestotrotz ist diese eine der ersten Studien (vergleichbar mit dem Citicholin-Versuch²⁴), die einen vergleichbaren Neuroschutz bei Menschen wie zuvor bei Tieren erzielt demonstrieren.^{4,16,17} Die Konkordanz zwischen Veränderungen der klinischen und MRT-Messungen und ihre zeitliche Korrelation mit der NBO-Exposition (Abbildung A) liefert einen substantiellen Nachweis, dass die NBO-Therapie vorteilhaft ist, wenn sie über eine kurze Dauer nach einem akuten hemisphärischen Schlaganfall angewendet wird. Auch wenn der Grad und die Dauerhaftigkeit der klinischen Verbesserung größer war als erwartet, wurden ähnlich gute Ergebnisse in der „vorgetäuschten Kontrollgruppe“ (behandelt mit 100 % Sauerstoff bei normalem atmosphärischem Druck) in einer aktuellen klinischen HBO-Studie beobachtet.^{12,25} Klinische und radiologische Verbesserungen traten relativ spät auf (die mittlere Dauer zwischen dem Einsetzen der Symptome und dem zweiten MRT betrug 12 Stunden), was darauf hindeutet, dass NBO bei Patienten mit Fehlableitung die ischämische Nekrose über das bestehende Thrombolyse-Zeitfenster hinaus verbessern kann.

Hyperoxie induziert Vasokonstriktion in normalem Hirngewebe. In dieser Studie erhöhte Hyperoxie jedoch das relative zerebrale Blutvolumen und das relative zerebrale Blutvolumen in Bereichen anfänglicher MTT-Unregelmäßigkeiten entsprechend den Ergebnissen unserer Versuche mit Nagetieren.⁴ Frühere klinische Studien haben paradoxerweise Vasodilatation im ischämischen Hirn nach Sauerstoff-Exposition dokumentiert.²⁶ Insgesamt deuten diese Daten auf einen neuen Neuroschutzmechanismus für Hyperoxie hin: den Transport von Blut aus nichtischämischem in ischämisches Hirngewebe.

Hyperoxie kann den Atemantrieb bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen reduzieren, die Herzleistung senken und den systemischen vaskulären Widerstand erhöhen.²⁷ Jahrzehntelange Forschungen haben die schädlichen Auswirkungen von freien Radikalen im Sauerstoff auf das Gewebe hervorgehoben.²⁸ Unsere vorklinischen Studien deuten darauf hin, dass der Vorteil der Hyperoxie bei der Reduzierung des Infarktolumens das Risiko größerer Verletzungen durch freie Radikale überwiegt.¹⁶ Gleichermaßen fanden wir in dieser Studie keinen Nachweis für eine klinische oder radiologische Verschlechterung mit NBO. Vier der mit NBO behandelten Patienten wiesen asymptotische petechiale postischämische Blutungen auf, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Sauerstoff Reperfusionsverletzungen verschlimmert hat. Solche Blutungen korrelierten jedoch mit einer erfolgreichen Rekanalisierung (bei 3 von 4 Patienten in dieser Studie), reduzierter Infarktgröße und besseren klinischen Ergebnissen.²⁹

Derzeit erhalten Schlaganfallpatienten variable Mengen an Sauerstoff in der Ambulanz und aktuelle Richtlinien unterstützen keine routinemäßige Anwendung von Sauerstoff im Krankenhaus.¹⁸ Eine Beobachtungsstudie stellte ein schlechteres 1-jähriges Überleben bei Patienten mit mildem bis moderatem Schlaganfall, die mit Sauerstoff behandelt wurden, fest.³⁰ In dieser Studie erhielt jedoch ein erheblicher Teil der „behandelten“ Patienten keinen Sauerstoff, geringe Sauerstoffdosen (3 l/min) wurden für 24 Stunden verabreicht, die Zeit bis zur Therapie war relativ lang und 12,7 % litten unter einer primären Hirnblutung. In Anbetracht unserer vorklinischen und klinischen Erfahrungen sind wir überzeugt, dass weitere Studien unverzüglich erforderlich sind, um den Nutzen von hochvolumigem Sauerstoff bei akuten ischämischen Schlaganfällen zu untersuchen (in der ambulanten Umgebung und als ergänzende Therapie mit tPA) und die optimale Therapiedauer zu bestimmen. NBO kann sich letztendlich als einfache, weithin verfügbare und potenziell

kostengünstige therapeutische Strategie erweisen, die die Folgen von Schlaganfällen weltweit lindert.

Danksagungen

Teilweise unterstützt durch die Lawrence Award, Hinduja Foundation, NY (zu A.B.S.), NIH R01 NS38477-04 (zu A.G.S.) und R01 37074, R01 NS38731 und R01 NS40529 (zu E.H.L.). Wir danken den Patienten und ihren Familien für die Teilnahme an dieser Studie. Wir danken Ona Wu, PhD, J. Philip Kistler, MD, Bruce R. Rosen, MD, PhD, Joanie Cacciola, RN und unseren Assistenzärzten, Kollegen und MRT-Technikern für ihre Unterstützung bei dieser Studie. Wir bedanken uns bei Michael A. Moskowitz, MD für seine hilfreichen Vorschläge und die kritische Prüfung des Manuskripts.

Literaturhinweise

1. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:399–415.
2. Dixon SR, Bartorelli AL, Marcovitz PA, Spears R, David S, Grinberg I, Qureshi MA, Pepi M, Trabattani D, Fabbicchi F, Montorsi P, O'Neill WW. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:387–392.
3. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg.* 1999;91:1–10.
4. Singhal AB, Dijkhuizen RM, Rosen BR, Lo EH. Normobaric hyperoxia reduces MRI diffusion abnormalities and infarct size in experimental stroke. *Neurology.* 2002;58:945–952.
5. Yin D, Zhou C, Kusaka I, Calvert JW, Parent AD, Nanda A, Zhang JH. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:855–864.
6. Ingvar HD, Lassen NA. Treatment of focal cerebral ischemia with hyperbaric oxygen. *Acta Neurol Scand.* 1965;41:92–95.
7. Badr AE, Yin W, Mychaskiw G, Zhang JH. Dual effect of HBO on cerebral infarction in MCAO rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R766–R770.
8. Lou M, Eschenfelder CC, Herdegen T, Brecht S, Deuschl G. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke.* 2004;35:578–583.
9. Schabitz WR, Schade H, Heiland S, Kollmar R, Bardutzky J, Henninger N, Müller H, Carl U, Toyokuni S, Sommer C, Schwab S. Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI. *Stroke.* 2004;35:1175–1179.
10. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke.* 1991;22:1137–1142.
11. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke.* 1995;26:1369–1372.
12. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, Cordell WH, Alonso RJ. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study. *Stroke.* 2003;34:571–574.
13. Hempel FG, Jobsis FF, LaManna JL, Rosenthal MR, Saltzman HA. Oxidation of cerebral cytochrome aa3 by oxygen plus carbon dioxide at hyperbaric pressures. *J Appl Physiol.* 1977;43:873–879.
14. Duong TQ, Iadecola C, Kim SG. Effect of hyperoxia, hypercapnia, and hypoxia on cerebral interstitial oxygen tension and cerebral blood flow. *Magn Reson Med.* 2001;45:61–70.
15. Liu S, Shi H, Liu W, Furuichi T, Timmins GS, Liu KJ. Interstitial pO₂ in ischemic penumbra and core are differentially affected following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:343–349.
16. Singhal AB, Wang X, Sumii T, Mori T, Lo EH. Effects of normobaric hyperoxia in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:861–868.
17. Flynn EP, Auer RN. Eubarc hyperoxemia and experimental cerebral infarction. *Ann Neurol.* 2002;52:566–572.
18. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke.* 2003;34:1056–1083.
19. Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Gobin YP, Vinuela F, Alger JR. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol.* 2002;52:698–703.
20. Smith EE, Fitzsimmons AL, Nogueira RG, Singhal AB. Spontaneous hyperacute postischemic hemorrhage leading to death. *J Neuroimaging.* 2004;14:361–364.
21. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol.* 2002;51:28–37.
22. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2000;47:462–469.
23. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous Desmoteplase. *Stroke.* 2005;36:66–73.
24. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 investigators. *Ann Neurol.* 2000;48: 713–722.
25. Zhang JH, Singhal AB, Toole JF. Oxygen therapy in ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:e152–e155.
26. Nakajima S, Meyer JS, Amano T, Shaw T, Okabe T, Mortel KF. Cerebral vasomotor responsiveness during 100% oxygen inhalation in cerebral ischemia. *Arch Neurol.* 1983;40:271–276.
27. Harten JM, Anderson KJ, Angerson WJ, Booth MG, Kinsella J. The effect of normobaric hyperoxia on cardiac index in healthy awake vol-

- unteers. *Anaesthesia*. 2003;58:885– 888.
28. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:2-14.
 29. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002;33:1551-1556.
 30. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke*. 1999;30:2033-2037.