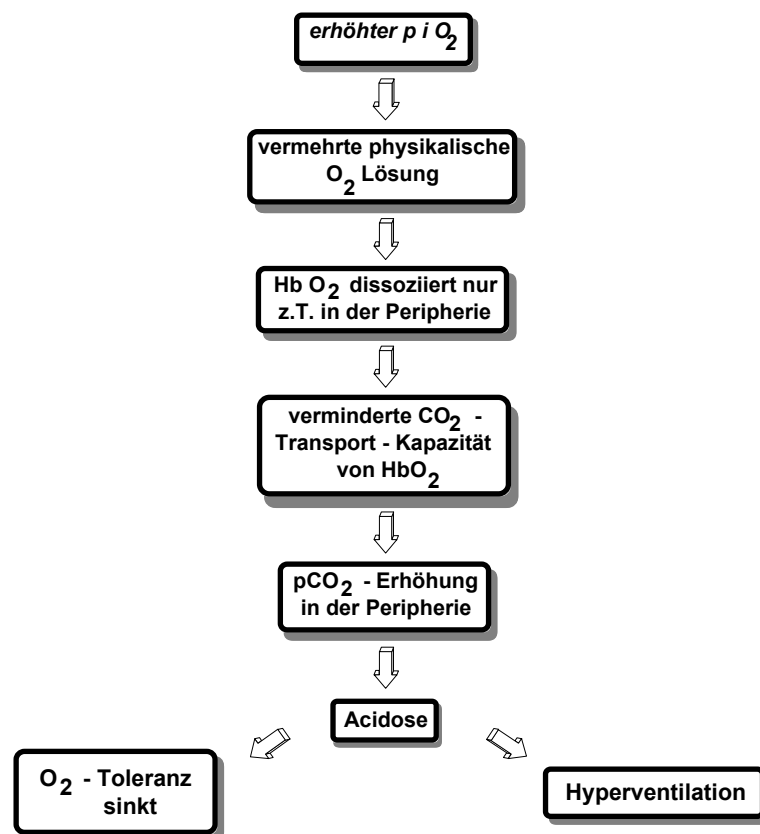


### **Erklärungsansätze für die toxische Wirkung des Sauerstoffes**

Bisher sind über den Entstehungsmechanismus der Sauerstoffvergiftung nur unbefriedigende Theorien aufgestellt worden. Die z.T. gesicherten biochemischen und morphologischen Veränderungen an Nervenzellmembranen können zwar die Symptome erklären, nicht jedoch die schnelle Reversibilität:

### **biochemische Erklärungsansätze der Sauerstoffintoxikation**

So alt wie die Geschichte der Erforschung der Risiken sind auch die Spekulationen über die Ursachen der Sauerstofftoxizität. Schnell erkannt hatte man die indirekte toxische Wirkung, die zu einer Erhöhung des  $p\text{CO}_2$  im Blut führte (Hyperkapnie). Ab einem  $p\text{O}_2$  von ca. 2,8 bar ist die physikalisch gelöste Menge des  $\text{O}_2$  im Blut so groß, dass der an Hämoglobin gebundene Anteil in der Körperperipherie nicht mehr benötigt wird. Dies führt dazu, dass dieser nicht mehr vom Hämoglobinmolekül dissoziiert.  $\text{HbO}_2$  strömt unverändert zum Herzen zurück. Dieses Oxyhämoglobin steht dann nur noch sehr eingeschränkt für den Rücktransport von Kohlendioxid aus der Peripherie zur Verfügung (siehe auch Kap. IV 2), es kommt zur peripheren  $\text{CO}_2$  - Retention. Abbildung 14 veranschaulicht diese Verhältnisse.



### **Entwicklung der peripheren CO<sub>2</sub> - Retention unter Hyperoxie**

Auch direkte toxische Sauerstoff - Wirkungen wurden früh vermutet. So soll Sauerstoff zu einer reversiblen oder irreversiblen Blockierung von Enzymsystemen, z.B. im Brenztraubensäure - Oxydase - System, führen [38]. Schon Anfang der 60er Jahre wurde postuliert, dass Substanzen, die zu einer Abnahme der Stoffwechselaktivität der Zellen führten, auch vor der  $\text{O}_2$  - Vergiftung schützen würden [41]. Benannt wurden b - Mercaptoäthylamin, Äthanol, Glutathion, Cystein und Oxytyramin. Auch die schützende Wirkung der Adrenalektomie (Entfernung der Nebenniere) wurde bei Ratten schon 1932 entdeckt [41].

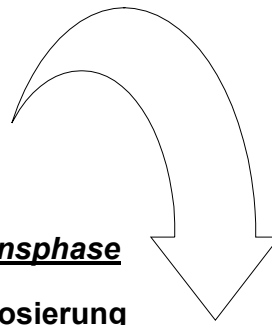
Heute weiß man, dass ein hoher  $pO_2$  eine Reihe von Enzymen inaktiviert [41]. Hauptsächlich die Entdeckung der freien Radikale, z.B. das Superoxidradikal ( $O_2^{\bullet-}$ ) oder das Hydroxylradikal ( $OH^{\bullet}$ ), führten auf diese Spur. Diese und andere Radikale fallen bei hohen Sauerstoffdrücken vermehrt an und werden von körpereigenen Schutzenzymen (insbesondere der Superoxiddismutase, SOD) abgefangen und damit unschädlich gemacht. Bei hohem  $pO_2$  sind diese Enzymsysteme überlastet. Die freien  $O_2$  - Radikale können dann eine Reihe von Proteinen oxydieren, insbesondere solche mit freien Sulfhydrylgruppen (z.B. die Flavo - Enzyme der Atmungskette und Enzyme der oxidativen Phosphorylierung [24]). Teile des Zellstoffwechsels werden somit blockiert. Weiterhin oxydieren sie ungesättigte Fettsäuren und führen zu Leckagen der Zellmembranen (siehe auch Kapitel IV 5.3). Sogenannte Radikalfänger wie z.B. Glutathion haben einen positiven Einfluß auf das Intoxikationsgeschehen. Hemmer der SOD, wie Steroide, Insulin, thyreotropes Hormon, sowie ein Vitamin E - Mangel können als exogene Faktoren die Toxizität des Sauerstoffes erhöhen können [47]. Dies erklärt auch den protektiven Charakter bei Hypophysektomie und Adrenalektomie, sowie bei Gabe von Sympathikolytika, best. Anästhetika und parenteraler Zufuhr von SOD bezüglich der Sauerstoffintoxikation.

Wichtig war die Erkenntnis, dass ein hoher  $pO_2$  die GABA - Ausschüttung (ein wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS) hemmt. Fällt dieses "Bremsen - Enzym" weg, können Nerven in einigen Bereichen ungehemmte Aktivität entfalten. Bei motorischen Nerven können Muskelkrämpfe die Folge sein [40]. Medikamente, die den GABA - Spiegel im Gehirn erhöhen oder die in anderer Form dämpfend auf die Nerventätigkeit des ZNS wirken (z.B. Lithium), können Krämpfe wirksam unterdrücken [51].

Ähnliche Pathomechanismen sind auch bei der Lungenschädigung zu vermuten. Postuliert wird eine Veränderung der Lipoproteine des oberflächenstabilisierenden Faktors (surfactant factor) und eine Beeinflussung von Enzymreaktionen oder mitochondrialen Funktionen [33]. Hohe  $O_2$  - Dosen führen zur Reduktion der Oberflächenspannung an der Alveolarmembran. Dies begünstigt die Transsudation von Flüssigkeit in die Alveolen, sowie die Permeabilität für Fibrin, welches zur Ausbildung hyaliner Membranen führt. Dieser Pathomechanismus scheint die Grundlage für die histologische Einteilung der Sauerstoff - Intoxikation in zwei Phasen zu sein: die **akute exsudative**, sowie die **proliferative Phase**. Beide gehen fließend in einander über. Ist die akute Phase reversibel und führt zur Restitutio ad integrum, so setzt die proliferative dauerhafte Schäden. Abb.15 verdeutlicht die Verhältnisse.

**akute exsudative Phase**

- Alveolarödem
- intraalveoläre Blutungen
- fibrinöse Exsudate
- hyaline Membranen



**subakute Proliferationsphase**

- interstitielle Fibrosierung
- Fibroblastenaktivierung
- Hypoplasie von Alveolarepithel

histologischer Verlauf der Lungenschädigung durch erhöhte Sauerstoffdrücke, der Pfeil deutet den fließenden Übergang zwischen beiden Phasen an

Zusammenfassend bewirkt Sauerstoff in hohen Konzentrationen:

•	durch Oxidation von ungesättigten Fettsäuren und Proteinen Leckagen der Zellmembran
•	eine Abnahme des ATP - Gehaltes der Zelle
•	eine Synthesehemmung von Neurotransmittern (insbesondere GABA, Dopamin- Decarboxylase, Gluthation - Decarboxylase) [10,16]
•	eine Reduktion der Oberflächenspannung der Alveolen → Atelektasen und bindegewebiger Umbau des Lungengewebes
•	eine Kohlendioxid - Retention

**Zusammenfassung der durch Hyperoxie ausgelösten möglichen Schädigungsmechanismen**