

Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin II  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

# **Hämodynamische und molekulare Effekte von Sauerstoff bei gesunden Probanden und Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von  
Elena-Lorena Schmidt  
Pitesti, Rumänien  
2020

**Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Koenig**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Radermacher**

**Tag der Promotion: 03.07.2020**

**Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet**

*Inhaltsverzeichnis*

**Abkürzungsverzeichnis..... II**

**1. Einführung und Fragestellung.....1**

**1.1.Die koronare Herzkrankheit.....1**

**1.2.Sauerstoff und koronare Herzkrankheit :Pro und Contra.....2**

**1.3.Oxidative Biomarker.....6**

**1.4.Kardiale Magnetresonanztomografie.....9**

**1.5.Fragestellung.....10**

**2. Material und Methoden.....11**

**2.1.Studiendesign.....11**

**2.2.Kardiale Magnetresonanztomografie und FMD.....14**

**2.3.Biomarkerbestimmungen.....17**

**2.4.COMET-Assay.....17**

**2.5.Statistik.....18**

**3. Ergebnisse.....19**

**4. Diskussion.....29**

**4.1.Sauerstoff als vasoaktive Substanz.....29**

**4.2.Aktuelle Studien zur Sauerstoffgabe bei KHK.....31**

**5. Zusammenfassung.....33**

**6. Literaturverzeichnis.....34**

**7. Abbildungsverzeichnis.....35**

**Danksagung.....41**

**Lebenslauf.....42**

AMI	Akuter Myokardinfarkt
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHT	Arterieller Hypertonus
AP	Angina Pectoris
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
Dm	Diabetes mellitus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FMD	Flußvermittelte Vasodilatation
HIF	Hypoxia-inducible factor
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
MI	Myokardinfarkt
MPO	Myeloperoxidase
MMP	Matrixmetalloprotein
n	Fallzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST Hebungsinfarkt
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OR	Odds ratio
ox-LDL	Oxidiertes Low-Density-Lipoprotein
p	Signifikanzniveau
s	Soluble
sICAM	Soluble intercellular adhesion molecule-1
SCF	Fluss im Sinus Coronarius
SD	Standardabweichung
SDF-1	Stromal-derived factor-1
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
vs	Versus
VTI	Velocity time integral

# 1. Einführung und Fragestellung

## 1.1. Die koronare Herzkrankheit

Es ist von einer koronaren Herzkrankheit (KHK) die Rede, wenn sich die Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen manifestiert hat. Zu den Risikofaktoren beziehungsweise prädisponierenden Faktoren der KHK zählen das Alter, männliches Geschlecht, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus (Dm), Rauchen, arterieller Hypertonus (aHT). Ebenso ist eine frühzeitige KHK bei Angehörigen ersten Grades, im Fall von männlichen Angehörigen vor dem 55. Lebensjahr, von weiblichen Angehörigen vor dem 65. Lebensjahr, zu berücksichtigen. Klinisch tritt die KHK zumeist als Angina Pectoris (AP), als akutes Koronarsyndrom (ACS) oder als plötzlicher Herztod auf [Hansson GK et al. 2006].

Knapp 300.000 Myokardinfarkte ereignen sich pro Jahr in Deutschland [Löwel et al. 2006]. Überlebt ein Patient einen Myokardinfarkt oder liegt bereits eine langjährige KHK vor, ist die Folge meist eine systolische Herzinsuffizienz. Dabei ist bei etwa 80 % der Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine ischämische Genese zu erwarten.

Das Robert Koch-Institut hat innerhalb der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von 2008 bis 2011 Daten erhoben. Die Altersgruppe erstreckte sich von 40 bis 79 Jahren [Truthmann et al. 2015]. Im Ergebnis konnte festgestellt werden, dass die Lebenszeitprävalenz des Herzinfarktes bei 40- bis 79-Jährigen bei 4,7 % liegt. Zudem wurde festgestellt, dass die Prävalenz bei Männern mit 7 % deutlich höher war als bei Frauen. Bei Letzteren umfasste sie nur 2,5 %. Im Vergleich dazu konnte bei dieser Altersgruppe für die KHK eine Lebenszeitprävalenz von 9,3 % ermittelt werden, wobei auch hier die Prävalenz der Männer (12,3 %) die der Frauen (6,4 %) deutlich überschritt.

## 1.2. Sauerstoff und koronare Herzkrankheit: Pro und contra

### Leitlinien

In der Akuttherapie des Myokardinfarktes ist die Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde oder per Atemmaske sehr verbreitet. 98,3 % der Ärzte, die in die Akutversorgung des Myokardinfarktes eingebunden sind, verwenden immer oder üblicherweise Sauerstoff, wenn ein Patient mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom stationär aufgenommen wird. Das ergab eine aktuelle repräsentative Umfrage aus dem Jahr 2010 unter britischen Ärzten verschiedener Fachrichtungen [Burls et al. 2010]. Dabei dürften sich die Zahlen für Deutschland und Europa ähneln. Dieses Vorgehen entspricht auch den Empfehlungen der kardiologischen Gesellschaften zur Therapie des STEMI und NSTEMI. Bei Patienten ohne Hypoxämie ist der Evidenzgrad I allerdings C und bei Patienten mit einer Sättigung unter 90 % B [J Am Coll Cardiol 2007, Circulation 110].

### Klinische Datenlage

In verschiedenen Publikationen wird diese Praxis stark in Frage gestellt. Besondere Beachtung muss dem Einfluss von hypoxämischen Zuständen im postinfarziellen Myokard geschenkt werden. Dies geht aus einer im „*Journal of the American Medical Association*“ publizierten retrospektiven Datenanalyse hervor. Betrachtet wurden über 6.000 Patienten, die nach einem nicht-traumatischen Herzstillstand reanimiert und auf die Intensivstation eingeliefert wurden. Dabei zeigt sich, dass die Hyperoxämie (Sauerstoffpartialdruck in der arteriellen Blutgasanalyse  $\geq 300\text{mmHg}$ ) im Vergleich zu einer Normoxie ( $\text{PaO}_2$  60 – 299mmHg) in der ersten Blutgasanalyse auf der Intensivstation unabhängig mit einer zweifach erhöhten intrahospitalen Letalität assoziiert war (RR 1.8; 95 % CI 1.5 – 2.2;  $p < 0.001$ ; adjustiert für Alter, gesundheitlichen Status vor Einlieferung, Komorbidität, Vitalzeichen, Nierenversagen, Chemotherapie) [Kilgannon JH et al. 2010]. In Bezug auf prospektive Analysen gibt es nur sehr wenige, kontroverse Studien.

Die schädliche Wirkung der Hyperoxämie im akuten Myokardinfarkt wurde zuletzt durch eine Metaanalyse der Cochrane Database of Systematic Reviews nachgewiesen [Cabello et al. 2010]. In drei randomisierten klinischen Studien wurden die Auswirkungen der Sauerstoffgabe auf das Überleben von 387 Herzinfarktpatienten untersucht. Im Ergebnis war der Gebrauch von Sauerstoff in der Akutversorgung eines Myokardinfarktes mit einer dreifach erhöhten Mortalität assoziiert. Dies trifft sowohl auf die Gesamtgruppe als auch auf die Subgruppe der bestätigten Myokardinfarkte zu. Hier ist anzumerken, dass insgesamt nur 14 Todesfälle in den drei Arbeiten beschrieben werden. Daher ist das Ergebnis dieser gepoolten Analyse knapp nicht signifikant.

### **Experimentelle Daten zur Wirkung von O<sub>2</sub> auf das Gefäßsystem**

Anfang der 1960er-Jahre wurden erste experimentelle Arbeiten über die Auswirkung der Applikation von reinem Sauerstoff über eine Gesichtsmaske bzw. eine Nasensonde auf das arterielle Gefäßsystem publiziert. Es zeigten sich erste Hinweise auf die vasoaktiven Eigenschaften von Sauerstoff, da er den systemischen Gefäßwiderstand erhöht. Somit ist Sauerstoff ein starker vasokonstriktorischer Stimulus [Daly et al. 1962, Crawford et al. 1997, Mak et al. 2002, Mildren et al. 1999]. Als ursächlich wird die oxidative Inaktivierung und das „Ausschwemmen“ endothelialer Relaxationsfaktoren, hauptsächlich von Stickoxid (NO), angenommen [Rubanyi et al. 1986]. Zwei amerikanische Arbeiten aus dem Jahr 2005 und 2007 haben sich mit der Wirkung der Sauerstoff-Atmung über eine Nasensonde/Maskenatmung auf das humane Koronarendothel beschäftigt. Dies sind die einzigen methodisch belastbaren experimentellen Studien zu diesem Thema [McNulty et al. 2005, 2007]. McNulty et al. haben mittels Doppler-Draht intrakoronar den Blutfluss bei 18 Patienten untersucht. Diese unterzogen sich einer elektiven Koronarangiographie. Zudem wurde bei ihnen eine KHK ausgeschlossen. Die Maskenbeatmung über 15 Minuten mit 100 %-igem Sauerstoff führte bei ausnahmslos allen Patienten zu einer Erhöhung des vaskulären Koronarwiderstands. Diese betrug durchschnittlich 40 %. Die koronare Flussgeschwindigkeit fiel um 30 % ab [McNulty et al. 2005].

Die Untersuchung ergab signifikante Ergebnisse, die in einer Studie mit zwölf KHK-Patienten bestätigt wurde [McNulty et al. 2007]. Bei der intrakoronaren Druckdraht-Messung nach Applikation von reinem Sauerstoff reduzierte sich die koronare Flussgeschwindigkeit signifikant um 20 %. Beim Koronarwiderstand wurde eine signifikante Erhöhung um durchschnittlich 23 % festgestellt.

### **Bedeutung der Stammzellnische**

Der Hypoxie-induzierte Faktor 1 (HIF-1 $\alpha$ ) spielt laut Stammzellenforschung eine wichtige Rolle bei der zellulären Reaktion auf Hypoxie. HIF-1 $\alpha$  regelt hauptsächlich die O<sub>2</sub>-abhängige Genexpression. Er wird kontinuierlich synthetisiert, jedoch unter normoxämischen Bedingungen umgehend wieder abgebaut. Liegen hypoxische Bedingungen vor, findet kein Abbau statt. HIF-1  $\alpha$  wandert in den Zellkern und aktiviert nach Heterodimerisierung mit HIF-1  $\beta$  die Zielgene, was zur Synthese von Stromal derived factor (SDF-) im ischämischen Endorgan führt. Dieser ist ein sehr starker Stimulus für die Ausschüttung und Migration von Stammzellen aus dem Knochenmark ins Ischämieareal. Ferner wird die Synthese von Transferrin und seinem Rezeptor angeregt. Auf diese Weise steht mehr Eisen zur Hämsynthese zur Verfügung. HIF-1  $\alpha$  liegt bereits wenige Sekunden nach Eintreten einer Hypoxie vor. Er ist nach Erhöhung des Sauerstoffgehalts zur Normoxie innerhalb von Minuten nicht mehr nachweisbar [Bruick RK, 2003]. Untersuchungen zur Granulopoese belegen, dass sich die Proliferation einer Stammzellkultur bei 5 % Hypoxie gegenüber Luftsauerstoff (21 %) erhöht hat [Hevehan et al. 2000]. Unter sehr starker Hypoxie (0,1 % Sauerstoff) ist die Apoptoserate gegenüber Luftsauerstoff nicht erhöht, was Untersuchungen zur Erythropoese belegen. Damit ist eine Rückkehr in die G<sub>0</sub>-Phase ohne Beeinträchtigung der funktionellen Kapazität möglich [Hermitte et al. 2006]. Bei moderater Hypoxie (3 % Sauerstoff) zeigt sich hingegen eine Expansion differenzierter Zellen neben dem Erhalt undifferenzierter Stammzellen [Ivanovic et al. 2004].

Die Sauerstoffkonzentration scheint auch außerhalb der hypoxischen Stammzellnische die Stamm-/Progenitorzellen zu beeinflussen [Yoshida et al. 2009; Mohieldin et al. 2010]. Eine chronische systemische Hypoxie geht einher mit einer stark erhöhten Mobilisation von mesenchymalen Stammzellen aus dem

Knochenmark [Rocheffort et al 2006]. Zudem ergibt sich ein verbessertes Proliferationspotential mesenchymaler Stammzellen unter hypoxischen Bedingungen (2 % versus 20 % Sauerstoff) als bei normalem Sauerstoffanteil [Grayson et al. 2006]. Zudem ist eine Erhöhung der funktionellen Kapazität (Anzahl der sogenannten kolonie-formenden Einheiten) unter Hypoxämie festzustellen. Dies gilt ebenso für die Expression von oct-4 und rex-1. Das sind zwei Gene embryonaler Stammzellen. Sie gelten als ausschlaggebend für den Erhalt der Stammzeleigenschaften.

### **Forderung nach prospektiven Studien**

Die Autoren argumentieren unter Berücksichtigung dieser Befunde, die gängige Praxis der unkritischen Sauerstoffgabe zu überdenken. Hieraus ergibt sich der Ruf nach weiteren Studien. Nur so ist es möglich, die Hinweise aus den zuvor zitierten Studien abzuklären, dass die Wirkung der Sauerstofftherapie schädlich ist. Diese haben die Autoren früherer Metaanalysen aufgrund der für die Sauerstofftherapie so ungünstigen Ergebnisse bereits gefordert [Wijesinghe et al. 2009; Beasley et al. 2007; Nicholson et al. 2004]. Die Sauerstoff-Therapie sollte nicht als unkritische Empfehlung betrachtet werden. Es fehlen Daten zum klinischen Nutzen. Daher würde sie heute, müsste die Sauerstoff-Therapie als eine neue Therapie des akuten Myokardinfarktes eingeführt werden, keine Aufnahme in die entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien finden. Die fehlende Datengrundlage ist hinlänglich bekannt. Ihr Einsatz gilt im Allgemeinen, wenn nicht als hilfreich, zumindest als unschädlich [Burls et al. 2010]. Dieser Ansicht muss gegenübergestellt werden, dass die experimentellen Daten eindeutig die starken pathophysiologischen Eigenschaften von Sauerstoff auf arterielle Gefäße belegen. Sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) hat Sauerstoff den Blutfluss in den Herzkranzgefäßen drastisch verringert [Patrik et al. 2005, 2007]. Lediglich drei kleine prospektive Studien postulieren den Einsatz des Sauerstoffs bei einem akuten Myokardinfarkt. Im Ergebnis wird jedoch deutlich, dass die Sauerstoff-Therapie mit einer deutlich höheren Mortalitätsrate verbunden ist [Cabello et al. 2010].

Die bisherigen prospektiven Studien zeigen ein dreifach bzw., wie in einer kürzlich publizierten retrospektiven Analyse mit über 6.000 Patienten, zweifach erhöhtes Sterberisiko bei einer Sauerstoff-Therapie im akuten Myokardinfarkt oder bei stabiler KHK. Somit wäre die unkritische und unreflektierte Anwendung dieser Therapie bei nahezu allen Myokardinfarkt-Patienten für viele hunderttausende unnötiger Todesfällen verantwortlich – nicht nur in Europa, sondern auch in den USA [Kilgannon et al. 2010].

### **1.3. Oxidative Biomarker**

#### **1.3.1. Oxidiertes LDL (oxLDL)**

Das oxidierte LDL findet sich in allen Stadien der Atherogenese wieder. Die Involviertheit reicht von der Initiierung der sogenannten „fatty streaks“ bis zur Entstehung instabiler Plaques und ihrer Ruptur [Hansson et al. 2005]. oxLDL initiiert die Schaumzellformation, wie mittlerweile nachgewiesen werden konnte. Diese spielt eine zentrale Rolle für die Atherogenese [Navab et al. 2004]. Auch reguliert oxLDL das endotheliale Stickstoffmonoxid (NO) und die Metalloproteinasen. Durch Hemmung der endothelialen NO-Synthase wird die Bildung der endothelialen NO herunterreguliert. Gleichzeitig werden Metalloproteinasen aktiviert. Ferner erhöht oxLDL die Apoptose in humanen koronaren Endothelzellen [Li et al. 2003].

Bis heute ist noch nicht eindeutig belegt, ob ein erhöhter oxLDL-Spiegel im Serum oder Plasma die Inzidenz für einen AMI steigert, da die Forschungsergebnisse hierzu widersprüchlich sind [Tsimakis et al. 2006]. Eine Analyse der MONIKA/KORA Augsburg Studie kommt zu folgendem Ergebnis: Der erhöhte oxLDL-Spiegel in der Zirkulation zeigt auch nach Korrektur für die konventionellen Risikofaktoren mit inzidentem Myokardinfarkt (MI) einen Zusammenhang [Meisinger et al. 2004; Koenig et al. 2011].

### **1.3.2. Myeloperoxidase (MPO)**

Durch Leukozytenaktivierung und Degranulation entsteht die Myeloperoxidase (MPO) aus der Superfamilie der Häm-Peroxidasen [Karakas M et Koenig W 2012]. Die MPO greift auf NO als Substrat zurück. Sie initiiert die Lipidoxigenation im Subendothel, um reaktive Intermediate zu produzieren. Diese können einen oxidativen Gefäßschaden verursachen. Über alle Stadien der Atherosklerose hinweg lassen sich atherosklerotische Plaques nachweisen. Derzeit wird noch diskutiert, inwieweit MPO als prognostischer Biomarker für kardiovaskuläre Ereignisse genutzt werden kann. Die MONICA/KORA Augsburg Studie konnte bei 1.727 herzgesunden Teilnehmern MPO nachweisen. Diese wurde im Anschluss über elf Jahre nachverfolgt. Probanden mit erhöhten Serumspiegel (höchstes Drittel) hatten ein um 70 % erhöhtes Risiko, während der Nachbeobachtungsphase einen Herztod oder einen inzidenten MI zu erleiden [Karakas et al. 2012].

### **1.3.3. Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 und Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1**

Die Adhäsionsmoleküle können als eine heterogene Gruppe von Molekülen betrachtet werden. Sie gehören zur Immunglobulin-Superfamilie und werden auf den Oberflächen der Zellen exprimiert. Ferner stellen sie die Liganden der Integrine dar [Hansson et al. 2005].

ICAM-1 und VCAM-1 werden auf Lymphozyten, dendritischen Zellen und aktivierten Endothelzellen exprimiert [Blankenberg et al. 2003] und sind an der Aktivierung von T-Lymphozyten beteiligt. Sie ermöglichen den atherogenen Leukozyten im Wechsel mit den Integrinen eine schwache Anlagerung an die Gefäßwand. Sie können an ihr entlang rollen, bis eine Bindung erfolgt. Der nachfolgende Schritt der Adhäsion wird im Wesentlichen durch die Integrine vermittelt. Hierdurch wird den Leukozyten der Gewebedurchtritt ermöglicht. Das ist ein für die Atherogenese entscheidender Schritt. Er wird auch als Transmigration bezeichnet.

Die lösliche Form (s) von ICAM-1 und VCAM-1 zirkuliert im Blut. Somit ist deren Bestimmung für prognostische Zwecke im Serum und Plasma möglich. In den 1990er- und 2000er-Jahren wurden zahlreiche kleinere und überwiegend methodisch insuffiziente Studien durchgeführt. Demnach bieten die Adhäsionsmoleküle einen Zusatznutzen bei der Prognose der KHK und des AMI. Im Jahr 2001 wurde eine Meta-Analyse im Lancet publiziert. Hier wurde nur eine geringe prognostische Wertigkeit der Adhäsionsmoleküle und der Integrine ermittelt [Malik et al. 2001].

## 1.4. Kardiale Magnetresonanztomografie

Als ein nichtinvasives Verfahren ohne ionisierende Strahlenbelastung für Arzt und Patienten wird die kardiale Magnetresonanztomographie (k-MRT) betrachtet [Hombach V et al. 2010]. Hier werden elektromagnetische Wechselfeldern mithilfe von Magnetfeldern kombiniert. Auf diese Weise lässt sich eine hohe Auflösung erreichen. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung wird diese Methode auch gerne in der medizinischen Forschung verwendet. Sie wird nicht eingesetzt bei großflächige Tattoos, Metallimplantate sowie Vorhofflimmern mit einer hohen ventrikulären Frequenz.

Gadoliniumhaltige Präparate werden als Kontrastmittel benutzt, da sie im Allgemeinen besser verträglich sind als vergleichbare Präparate in der Radiologie. Zu erwähnen ist außerdem, dass typische Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz und allergische Reaktionen unter gadoliniumhaltigen Präparaten seltener auftreten. Das Kontrastmittel steigert mechanistisch die Signalintensität. Der Kontrast zwischen den verschiedenen Geweben wird dadurch erhöht. In Myokardarealen mit gestörter Perfusion kann das sogenannte Late Enhancement zudem als verlässlicher Marker für deren Identifikation betrachtet werden.

## 1.5. Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung macht es sich zur Aufgabe, die hämodynamischen und molekularen Effekte von Sauerstoff auf die kardiale Perfusion und den Koronarfluss zu beschreiben.

In diesem Zusammenhang wurde eine zweiteilige Studie am Menschen durchgeführt. Zunächst sollten die Effekte von Sauerstoff auf die kardiale Perfusion und den Koronarfluss mittels Kardio-MRT in zwei verschiedenen Gruppen gemessen werden. Dazu gehörten zum einen gesunde männliche Probanden (Medizinstudenten), zum anderen klinisch stabile Patienten. Letztere wurden aufgrund einer KHK hospitalisiert. Diese Untersuchung umfasst auch die simultane Abnahme von Blut. Dies war nötig, um die zirkulierenden Spiegel der vier Biomarker oxLDL, MPO, VCAM-1 und ICAM-1 zu bestimmen.

Zusätzlich wurde die Flussvermittelte Vasodilatation (FMD) bei den gesunden Probanden betrachtet. Diese gilt als Parameter der Endothelfunktion. Zum Einsatz kam ein hochauflösender Ultraschall der Arteria brachialis.

## **2. Material und Methoden**

Die Studie wurde über einer Forschungsförderung in Höhe von 168.000 Euro der Else Kröner-Fresenius-Stiftung an Herrn PD Dr. Mahir Karakas, MBA finanziert (Förderkennzeichen 2011\_A27). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm am 09.03.2011 unter der Antragsnummer 10/11 genehmigt.

### **2.1. Studiendesign**

#### **2.1.1. Studienpopulation**

Die Untersuchungen umfassten zwei verschiedene Gruppen.

##### **Gruppe 1:**

Hierzu gehörten die freiwilligen Probanden. Die Einschlusskriterien waren: frei von internistischen Erkrankungen, männliches Geschlecht, Nichtraucher, Alter zwischen 18 und 30 Jahren.

##### **Gruppe 2:**

Zu dieser Gruppe zählten alle männlichen Patienten mit Mehrgefäß-KHK. Sie befanden sich in stationärer Behandlung und wurden erst eingeschlossen, wenn ihr klinischer Zustand stabil war. Nicht in die Studie mit aufgenommen wurden die Probanden, die einen Diabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen.

**Tabelle 1. Charakteristika der Probanden und Patienten**

<b>Gruppe 1 (gesunde Probanden)</b>	
Alter (M, IQR) [Jahre]	25 [24; 27]
Männliches Geschlecht [%]	100
Systolischer Blutdruck (M, IQR) [mmHg]	115 [110; 130]
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	22,5 [21,8; 23,7]
<b>Gruppe 2 (Patienten mit Mehrgefäß-KHK)</b>	
Alter (M, IQR) [Jahre]	63 [58; 76]
Männliches Geschlecht [%]	100
Systolischer Blutdruck (M, IQR) [mmHg]	132 [110; 145]
Body-Mass-Index (M, IQR) [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 [22,8; 27,7]
Diabetes [%]	0
Arterieller Hypertonus [%]	54
Hyperlipidämie [%]	38
Positive Familienanamnese [%]	31

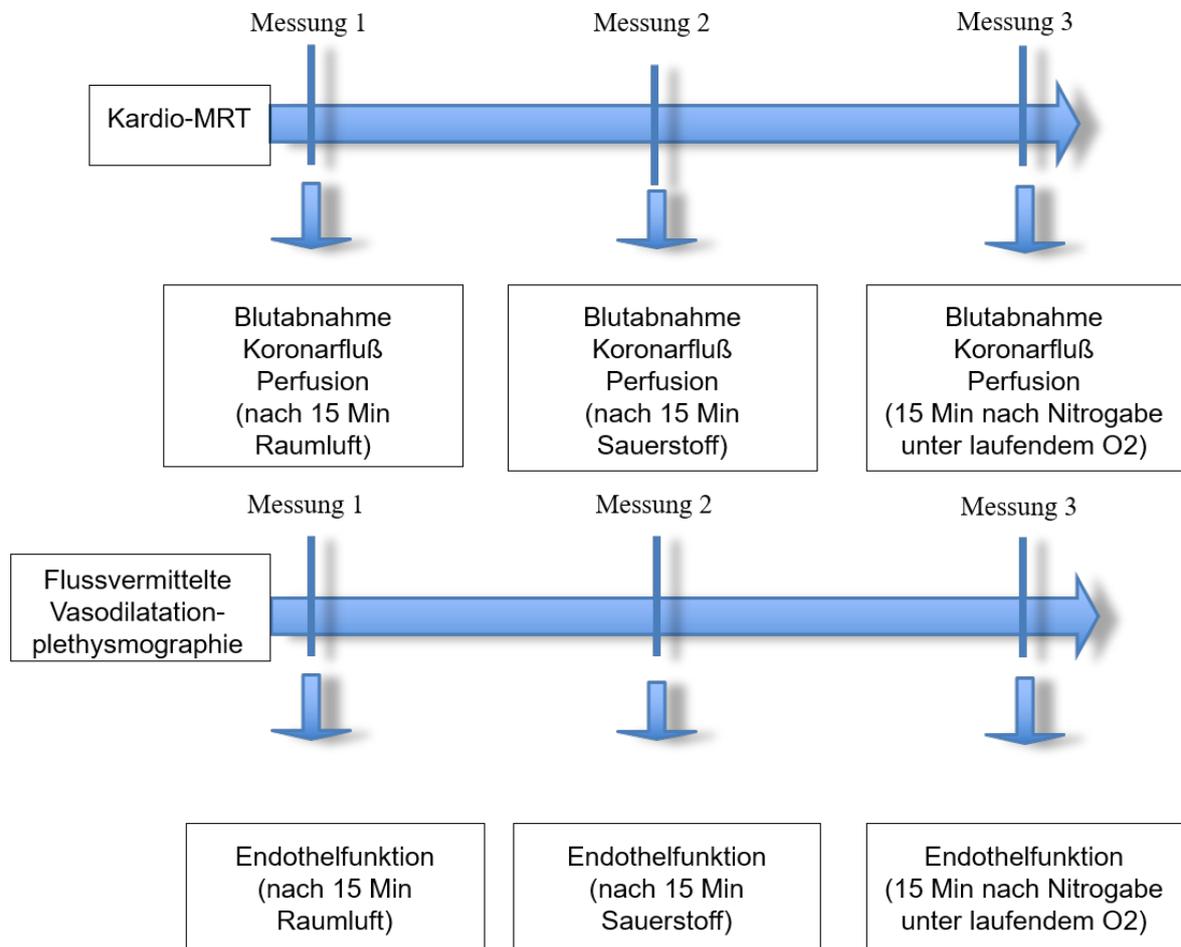
*M=Median; IQR=25. und 75. Interquartilgrenzen*

### **2.1.2. Studienablauf**

Folgendes Messschema war für beide Probandengruppen vorgesehen: Messung von Koronarflusses/Perfusion oder Endothelfunktion und eine Blutabnahme, jeweils nach 15 Minuten Raumluft, 15 Minuten Sauerstoff über eine Atemmaske und 15 Minuten nach Gabe von zwei Hüben Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe. Ferner war es das Ziel, die akuten oxidativen Schäden zu beschreiben. Das umfasst auch die Auswirkungen der Interventionen auf die DNA-Schäden. Hierzu musste ein breites Panel von in unseren Laboren etablierten Blut-Biomarkern gemessen werden.

Bei den gesunden Probanden wurde noch die Endothelfunktion mittels FMD-Bestimmung ermittelt.

## Hämodynamische Messungen und humane ex-vivo-Untersuchungen:



**Abbildung 1: Versuchsablauf der hämodynamischen Messungen mittels Kardio-MRT (obere Hälfte der Abbildung) und mittels flussvermittelter Vasodilatationsplethysmographie (untere Hälfte der Abbildung)**

**O2=Sauerstoff**

**Universitätsklinikum Ulm 2011**

### **Ex-vivo Bestimmungen:**

Die Blutabnahme erfolgte während der Intervention im Kardio-MRT:

- Oxidative Marker: oxidiertes LDL, MPO
- Marker der Endothelfunktion: ICAM-1, VCAM-1
- Bestimmung des oxidativen DNA-Schadens (Comet Assay)

## **2.2. Kardiale Magnetresonanztomografie und FMD**

Diese Untersuchungen fand an einem 1,5 Tesla Intera CV Ganzkörper MR-Tomographen statt. Er stammte von Philips Medical Systems. Die Empfängerspule war ausgestattet mit einer sogenannten Phased-Array-Herzspule mit 32 Spulenelementen (auch von Philips Medical Systems). Ein EKG wurde zeitgleich zur MRT-Akquisition durchgeführt.

Mithilfe des kardio-MRT sollte der Blutfluss im Sinus coronarius bestimmt werden – ein Surrogat für die Durchblutung der Koronararterien, der kardialen Perfusion und der linken Hauptstammarterie.

Alle drei Bestimmungen wurden wie folgt vorgenommen: in Ruhe, nach Oxygenierung mit 15 Litern Sauerstoff (pro Minute) per Atemmaske über 15 Minuten sowie nach Applikation von 0,4 mg Glyceryltrinitat sublingual.

### **2.2.1. Messung des Blutflusses im Sinus coronarius**

Der Sinus coronarius Fluss (SCF) wurde mithilfe einer Schnell-Gradient-Sequenz gemessen (Auflösung 1,8 x 1,8 mm, Flip Winkel  $\alpha = 15^\circ$ , Schichtdicke 7 mm, Flussgeschwindigkeit 60 cm/s, Datenakquisition in endexpiratorischer Atemanhaltung). Die Einstellung der Bildebene erfolgte 2 cm senkrecht zum Sinus coronarius. Die Quantifizierung des SCF fand mittels eines Software View Forum von Philips Medical Systems statt, wobei die Kontur des Coronarsinus manuell eingezeichnet wurde. Das Zielgebiet wurde automatisch zur zugehörigen Bildphase angewandt. Der SCF wurde durch die Integration der Flusswerte jeder einzelnen Herzphase des gesamten Herzzyklus bestimmt.

### **2.2.2 Bestimmung der myokardialen Perfusion**

Die myokardiale Perfusion wurde mithilfe einer Steady State Free Precession Sequenz in einer kurzen mitt-ventrikulären Achse gemessen. Die Sequenzparameter lauteten wie folgt: eine Repetitionszeit von 2,6 ms und eine Echozeit von 1,3 ms. Der Flip Winkel belief sich auf  $45^\circ$ , die sogenannte

Voxelgröße betrug 1,5 x 1,5 mm und die Schichtdicke 8 mm. Als Kontrastmittel kamen zum Einsatz: 0,05 mmol/kgKG gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (Dotarem, Guerbet, Villepinte, France) sowie 20 ml NaCl 0,9 % als Trägerinfusion mit einer Infusionsrate von 4 ml/s. In der Auswertung wurden die endo- und epikardialen Konturen für jede einzelne Phase manuell gekennzeichnet.

Die Messung der myokardialen Signalintensität-Zeit-Kurve wurde an der Signalintensität des linken Ventrikels angepasst und korrigiert. Aus den resultierenden Signalintensitäten ergibt sich die myokardiale Perfusion.

### **2.2.3. Bestimmung des Diameters der linken Hauptstammarterie**

Des Weiteren fand eine Steady State Free Precision Sequenz der linken Hauptstammarterie in fünf orthogonalen Schichten statt, um die vaskulären Flächenänderungen zu messen (TR 3,4 ms, TE 1,7 ms, Voxelgröße 1,2 x 1,2 mm, Flip Winkel  $\alpha = 55^\circ$ , Schichtdicke 5 mm ohne Diskontinuität. Die Datenakquisition wurde in Atemanhaltung vorgenommen. Die Einzeichnung der Konturen der Hauptstammarterie erfolgte manuell.

### **2.2.3. Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)**

In den 1990er-Jahren wurde FMD erstmals als eine nicht-invasive Methode beschrieben. Mittels Ultraschalluntersuchung der Arteria brachialis wird die Endothelfunktion bestimmt. Das hier verwendete Protokoll ist an der Vorgabe der Arbeitsgruppe „Endothelfunktion und Atherosklerose“ der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft angelehnt [Frick M et al. 2002].

Untersuchungsablauf [Frick M et al. 2002]:

1. Darstellung der dominanten Arteria brachialis im B-Mode-Bild über der Ellenbeuge
2. Aufnahmen der EKG-getriggerten enddiastolischen (R-Zacke) Durchmesser
3. Ausgangsdurchmesser ergibt sich aus dem Mittel von vier Messungen
4. VTI-Bestimmung

5. Oberarm- oder Unterarmstauung (250 mmHg) für 4,5 min mittels Blutdruckmanschette
6. VTI-Aufnahme in den ersten 20 s nach Lösen der Manschette; Wiederholung alle 10 bis 15 s
7. Aus dem Mittel der zwei maximalen Durchmesser während der ersten 120 s ergibt sich der Hyperämiedurchmesser
8. 10 min nach Lösen der Manschette wird Durchmesser erneut bestimmt
9. Nach Erreichen des Ausgangsdurchmessers sublinguale Applikation von 0,4 mg Nitroglyzerin
10. Durchmesser von der dritten Minute an bestimmen, bis er wieder eindeutig zurückgeht; erneute VTI-Aufnahme
11.  $FMD = [(Hyperämiedurchm.-Ausgangsdurchm.) / Ausgangsdurchm.] \times 100$

## **2.3. Biomarkerbestimmungen**

### **2.3.1 Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)**

ELISA's kamen zum Nachweis löslicher Formen verschiedener Inflammationsmarker zum Einsatz. Die Vertiefungen der Mikrotiterplatten dieser Kits wiesen bereits eine Präparation mit den jeweiligen monoklonalen Antikörpern auf. Die Inkubationszeit betrug nach Zugabe der jeweiligen Messsubstanz 1,5 Stunden. Die Mikrotiterplatte wurde schließlich in sechs Waschdurchgängen mit „Wash Buffer“ gewaschen. Danach wurde die Substratlösung in die Vertiefungen gegeben. Nach Inkubation und Zugabe von Stop-Lösung wurde die Farbreaktion unterbrochen und die Intensität jeder enzymatischen Farbreaktion der Mikrotiterplatte photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen. Mithilfe einer Standardkurve konnte die Konzentration des jeweiligen Substrates bestimmt werden.

Folgende ELISAs wurden durchgeführt:

oxLDL	Mercodia, Uppsala, Sweden ELISA
MPO	Mercodia, Uppsala, Sweden ELISA
ICAM-1	R&D Systems, Abington, UK ELISA
VCAM-1	R&D Systems, Abington, UK ELISA

## **2.4. COMET-Assay**

Im Falle des Comet-Assay ist von einer Gelelektrophorese die Rede. Sie kam in dieser Studie zum Einsatz. Damit ließen sich mögliche DNA-Strangbrüche detektieren. Die Durchführung kann als relativ einfach bezeichnet werden. Die Zellen werden in Agarose fixiert, dann lysiert und einem elektrischen Feld ausgesetzt. Nunmehr ist die DNA negativ geladen und wandert während der Elektrophorese zum Pluspol. Mögliche DNA-Bruchstücke teilen sich der Größe nach auf. Die Auswertung kann mithilfe des Mikroskops vorgenommen werden.

## 2.5. Statistik

Eine Excel-Datenbank (Microsoft Windows XP) wurde dazu genutzt, die erhobenen Daten zu erfassen, die mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 14) für Windows ausgewertet wurden. Patientencharakteristika werden prozentual in Häufigkeiten und wo angegeben mit Median und Interquartilgrenzen (25. und 75. Perzentile) beschrieben. Als statistisches Verfahren zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den verschiedenen Verfahren kam aufgrund der kleinen Fallzahl und der gepaarten Stichprobe der Wilcoxon-Rank-Test zum Einsatz. Statistisch signifikante Werte sind  $p < 0,05$ .

### 3. Ergebnisse

Demografische Charakteristika der Studienteilnehmer:

Gruppe 1: Gesunde männliche Medizinstudenten, Nichtraucher (n=10), frei von internistischen Erkrankungen, Alter zwischen 18 und 25 Jahren.

Gruppe 2: Patienten mit Mehrgefäß-KHK, die mit einem akuten Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) über unsere Chest Pain Unit oder die Intensivstation aufgenommen wurden (n=15, höher als in Gruppe 1, da heterogeneres Kollektiv). Die Patienten wurden erst eingeschlossen, wenn sie in klinisch stabilem Zustand waren, und das infarktsächliche Koronargefäß im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung adäquat versorgt wurde. Nicht in die Studie mit aufgenommen wurden die Probanden, die einen Diabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen. Hierzu war es nötig, den nüchternen Glukose-Wert sowie das HbA1c zu bestimmen.

Eine verbreitete Praxis in der Akuttherapie des Myokardinfarktes ist die Gabe von Sauerstoff – über eine Nasensonde oder per Atemmaske.

Im klinischen Alltag wird jedoch oftmals nicht die vasoaktive Eigenschaft von Sauerstoff berücksichtigt. Durch Sauerstoff wird der systemische Gefäßwiderstand erhöht. Zudem ist Sauerstoff ein starker vasokonstriktorischer Stimulus [Bruick RK et al. 2003; Burls A. et al. 2010; Cabello JB et al. 2010; Crawford P. et al. 1997]. Die oxidative Inaktivierung und das „Ausschwemmen“ endothelialer Relaxationsfaktoren, hauptsächlich von Stickoxid (NO), werden als Gründe angenommen.

Mithilfe einer umfangreichen Testreihe sollen die vasoaktiven Effekte von Sauerstoff ermittelt werden. Laut unseren Ergebnissen wird unmittelbar nach Applikation von Sauerstoff per Gesichtsmaske der hämodynamische Parameter des Herzens deutlich beeinflusst:

Mittels kardio-MRT kann folgendes Phänomen nachgewiesen werden: Nach einer 15-minütigen Inhalation von Sauerstoff reduziert sich der Blutfluss im Koronarsinus, die Perfusion des Herzmuskels und der Diameter des

Hauptstammes der linken Kranzarterie deutlich und statistisch signifikant bei einem herzgesunden männlichen Probanden.

Die FMD-Ergebnisse geben ebenfalls einen Hinweis auf die endotheliale Dysfunktion unter Sauerstoff. Die adversen Effekte des Sauerstoffs in der FMD-Untersuchung sind nach Applikation von NO mittels Nitro-Spray gänzlich verschwunden. Das deutet auf das oben erwähnte „Ausschwemmen“ des vasalen Relaxationsfaktors NO hin.

Ebenfalls sollte mithilfe dieser Studie folgende Frage geklärt werden. Beeinflusst die kurzzeitige Gabe von Sauerstoff ein Panel von Markern des oxidativen Stresses und der Endothelfunktion /Inflammation? In der Untersuchung war ein messbarer Abfall von oxLDL, MPO, ICAM-1 und VCAM-1 bei gesunden Probanden zu beobachten.

Weiterhin wurde ein Comet Assays durchgeführt. Es sollte ermittelt werden, ob die unter langfristiger Sauerstofftherapie beschriebene DNA-Toxizität auch bereits unter kurzer Sauerstofftherapie eintritt. Das Ergebnis entsprach den Erwartungen: Weder unter der isolierten Sauerstofftherapie noch nach der Gabe von Nitro-Spray konnten mehr DNA-Strangbrüche als unter Raumluft beobachtet werden.

### 3.1 Veränderung der Perfusion bei gesunden Probanden

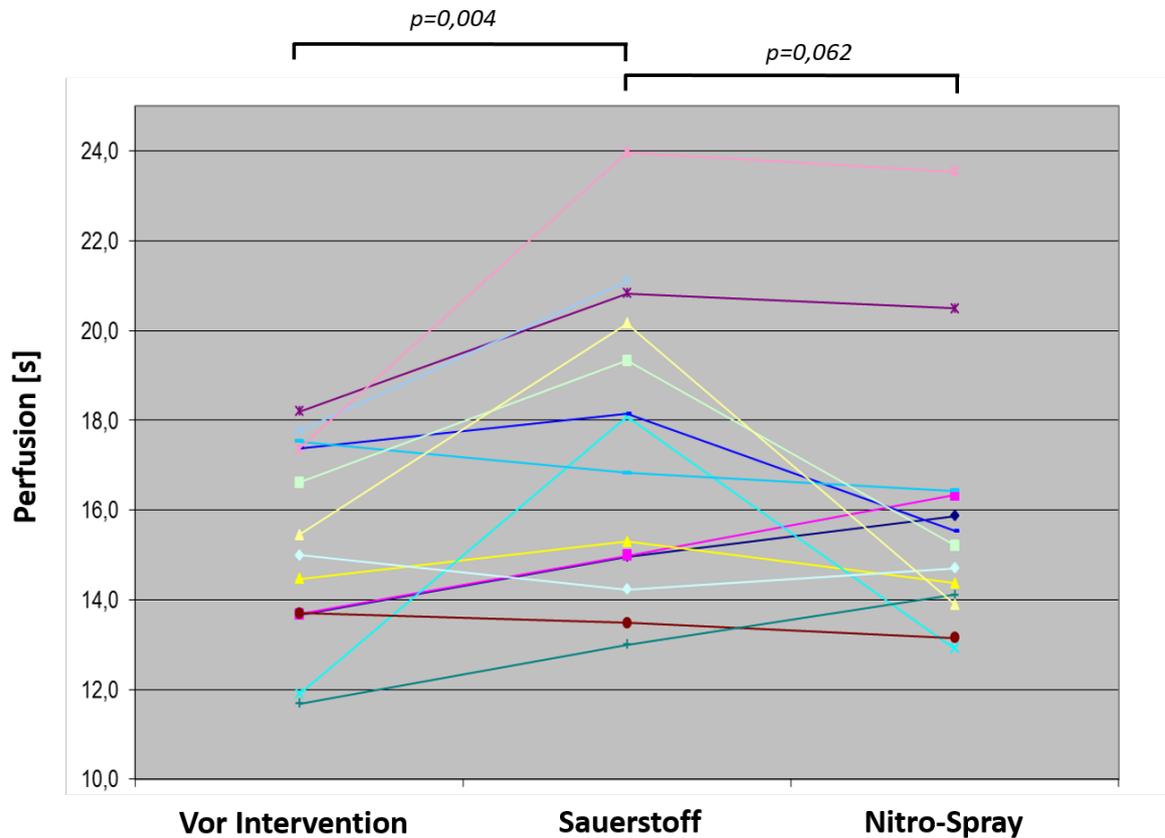


Abbildung 2: Veränderung der im Cardio-MRT bestimmten Myokard-Perfusion bei gesunden Probanden. Gemessen wurde die Zeit (in Sekunden) bis zur vollständigen Myokardperfusion zu 3 verschiedenen Zeitpunkten: Vor Intervention unter Raumluft, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, und weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe  
Jede Farbe kennzeichnet einen individuellen Probanden  
*s*=Sekunden  
Universitätsklinikum Ulm 2011

Laut Abbildung bricht die Perfusion (Durchblutung) des Herzmuskels schon nach 15 Minuten Sauerstoff-Gabe über eine handelsübliche Atemmaske signifikant ein. Die Untersuchung umfasst nur gesunde, vaskulär nicht vorbelastete Probanden.

### 3.2. Veränderung der Perfusion bei Patienten mit KHK

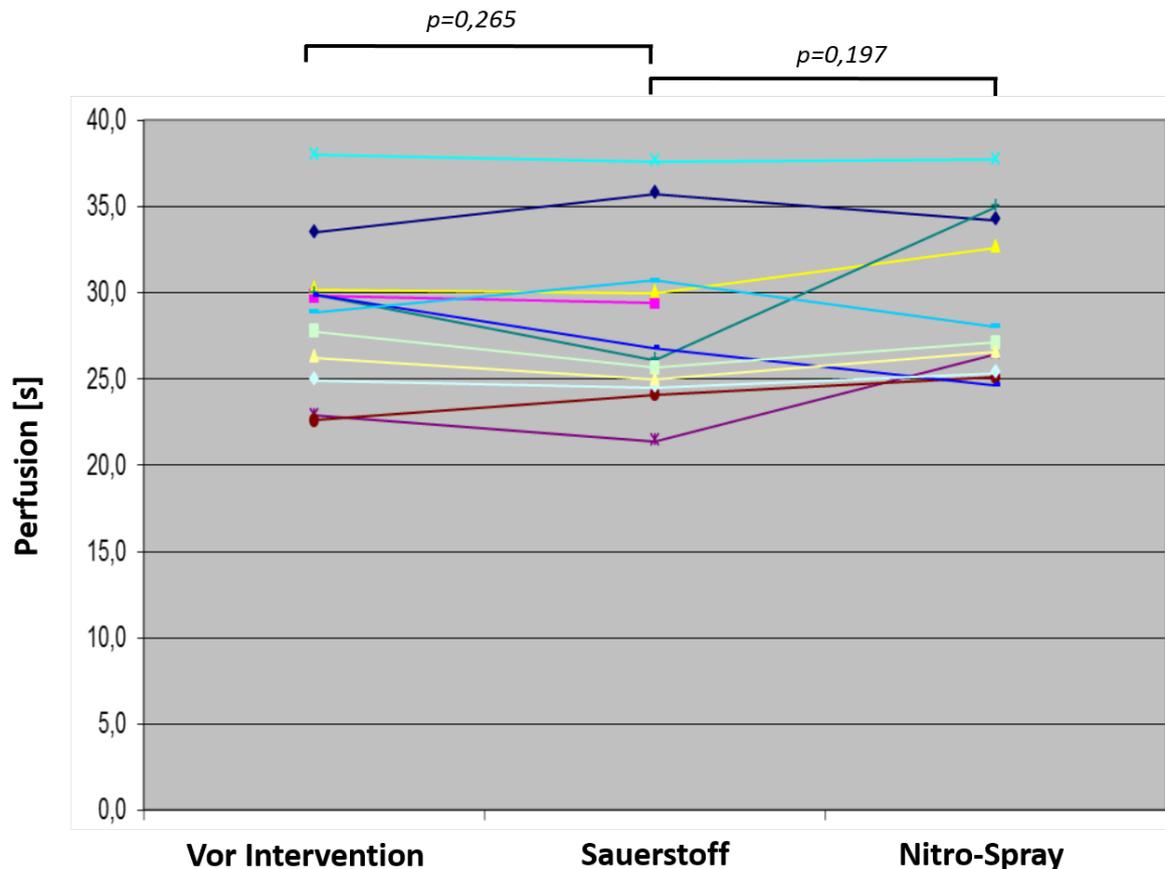


Abbildung 3: Veränderung der im Kardio-MRT bestimmten Myokard-Perfusion bei KHK-Patienten. Gemessen wurde die Zeit (in Sekunden) bis zur vollständigen Myokardperfusion zu 3 verschiedenen Zeitpunkten: Vor Intervention unter Raumluft, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, und weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe

Jede Farbe kennzeichnet einen individuellen Patienten  
s=Sekunden; KHK=Koronare Herzkrankheit  
Universitätsklinikum Ulm 2011

Die adversen Effekte, die beim Gefäßgesunden (vorherige Abbildung) durch Sauerstoffgabe innerhalb kurzer Zeit hervorgerufen werden, können laut Abbildung im erkrankten Gefäßbeet (i. e. Patienten mit Mehrgefäß-KHK) nicht repliziert werden.

### 3.3. Querschnitt der linken Hauptstammarterie

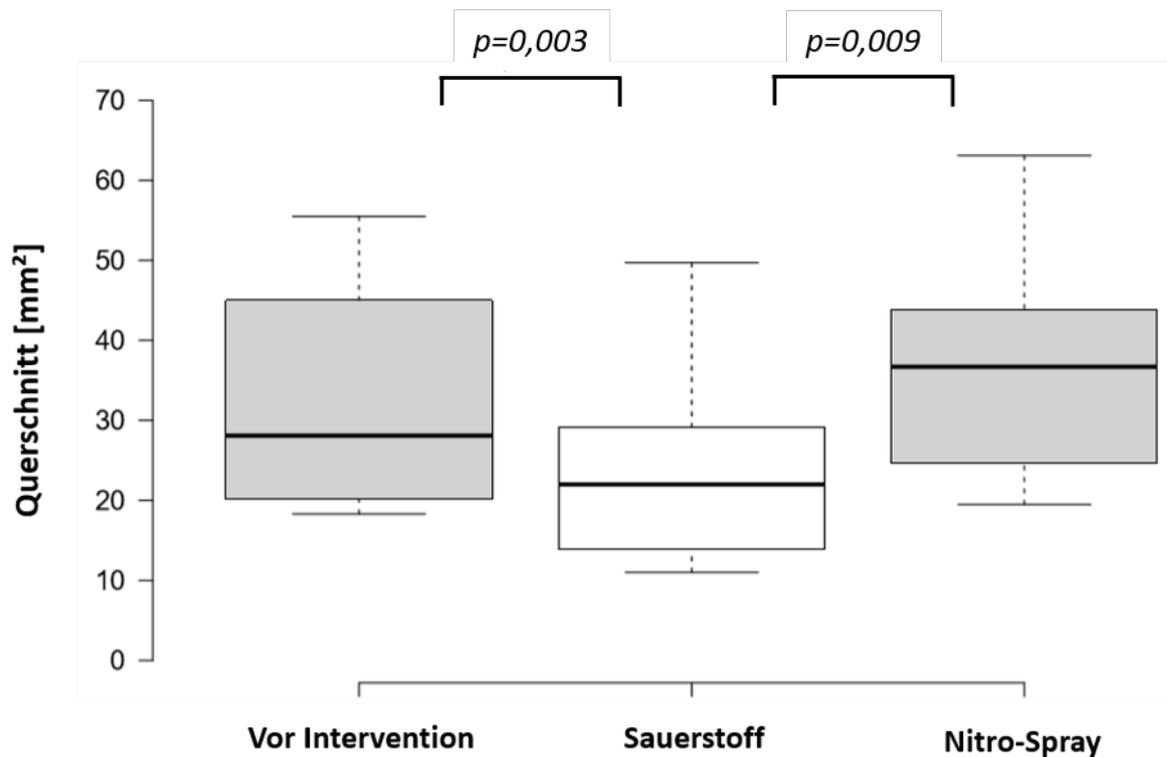


Abbildung 4: Veränderung der im Kardio-MRT bestimmten Querschnittsfläche der linken Hauptstammarterie bei 15 gesunden Probanden. Gemessen wurde der Gefäßquerschnitt zu 3 verschiedenen Zeitpunkten: Vor Intervention unter Raumlufte, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, und weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe. Angegeben ist die durchschnittliche Gefäßfläche über alle gesunden Probanden

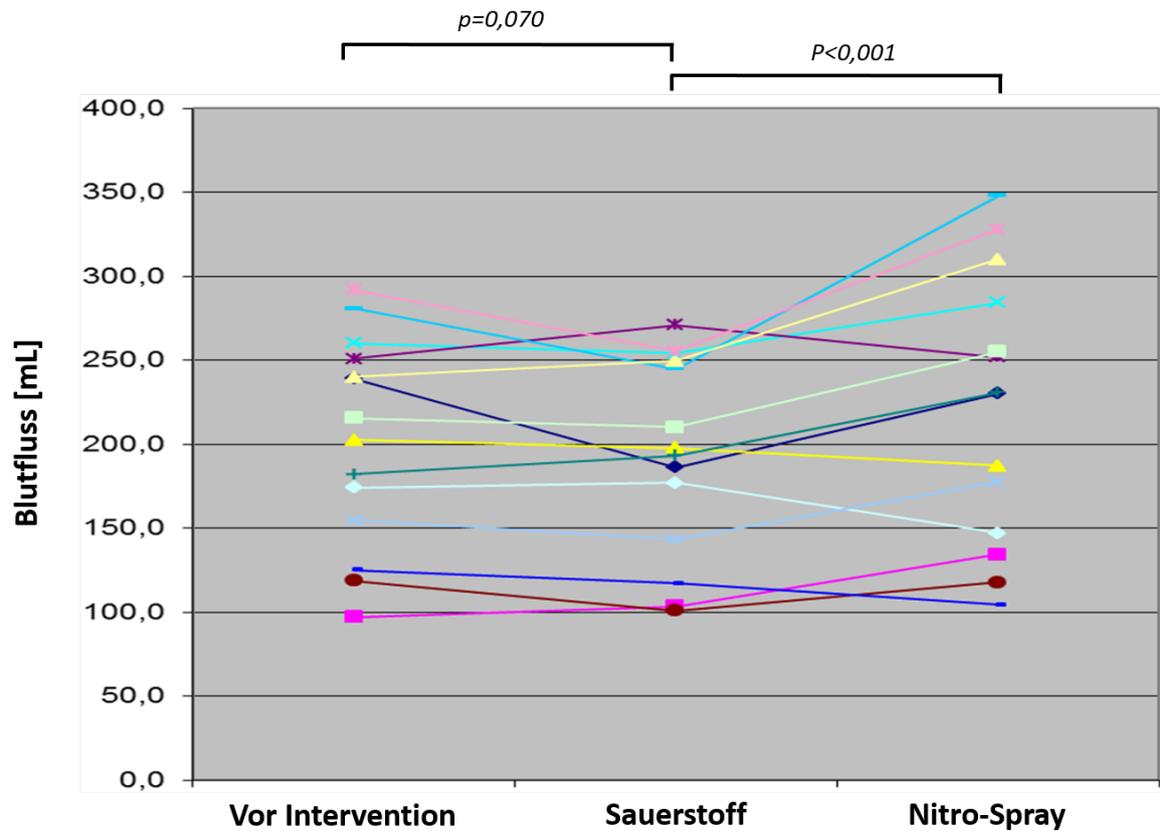
$mm^2 = \text{Quadratmillimeter}$

Universitätsklinikum Ulm 2011

Der Gefäßquerschnitt der Hauptstammarterie im Herzen nimmt schon nach 15 Minuten Sauerstoff-Gabe über eine handelsübliche Atemmaske massiv und hochsignifikant ab, wie der Abbildung zu entnehmen ist.

Diese Untersuchung wurde nicht bei Patienten mit KHK vorgenommen.

### 3.4. Veränderung des SCF



**Abbildung 5: Veränderung des im Kardio-MRT bestimmten Blutflusses (in Millilitern) im Sinus coronarius bei gesunden Probanden. Gemessen wurde der minütliche Blutfluss im Sinus coronarius (SCF) zu 3 verschiedenen Zeitpunkten: Vor Intervention unter Raumluft, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, und weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe**  
 Jede Farbe kennzeichnet einen individuellen Probanden  
 SCF=Blutfluss im Sinus coronarius; mL=Milliliter  
 Universitätsklinikum Ulm 2011

Wie in der Abbildung zu sehen, verringert sich schon nach 15 Minuten Sauerstoffgabe per handelsüblicher Atemmaske der Blutfluss in den Herzkranzarterien (i. e. im Surrogat, im Sinus coronarius) grenzwertig. Diese Untersuchung wurde bei Patienten mit KHK nicht vorgenommen.

### 3.5. Veränderungen der Endothelfunktion bei gesunden Probanden

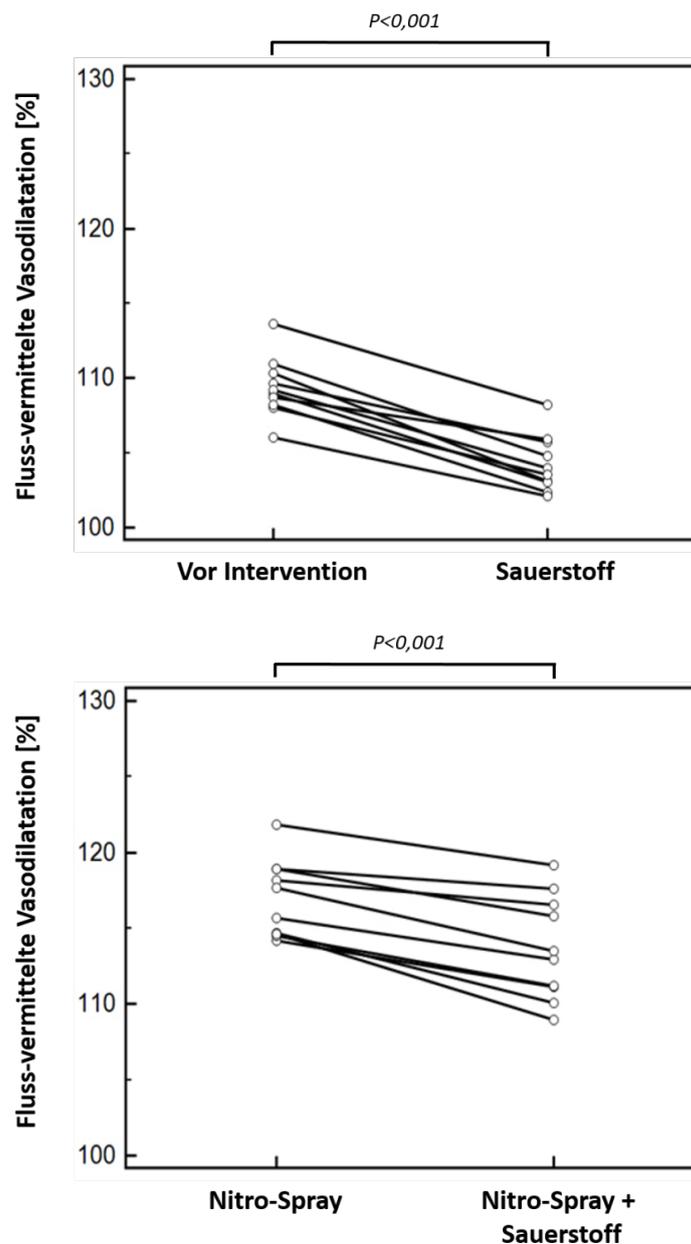


Abbildung 6: Veränderung der mittels flussvermittelter Vasodilatation (FMD) bestimmten Endothelfunktion bei gesunden Probanden. Der Verlauf der FMD wurde in 2 Versuchsreihen beobachtet:

Obere Hälfte der Abbildung: Verlauf der FMD zu 2 Zeitpunkten: Vor Intervention unter Raumluft und wiederum nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr

Untere Hälfte der Abbildung: Verlauf der FMD zu 2 Zeitpunkten: Nach Gabe von Nitro-Spray und wiederum nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr

Jede Linie kennzeichnet einen individuellen Probanden

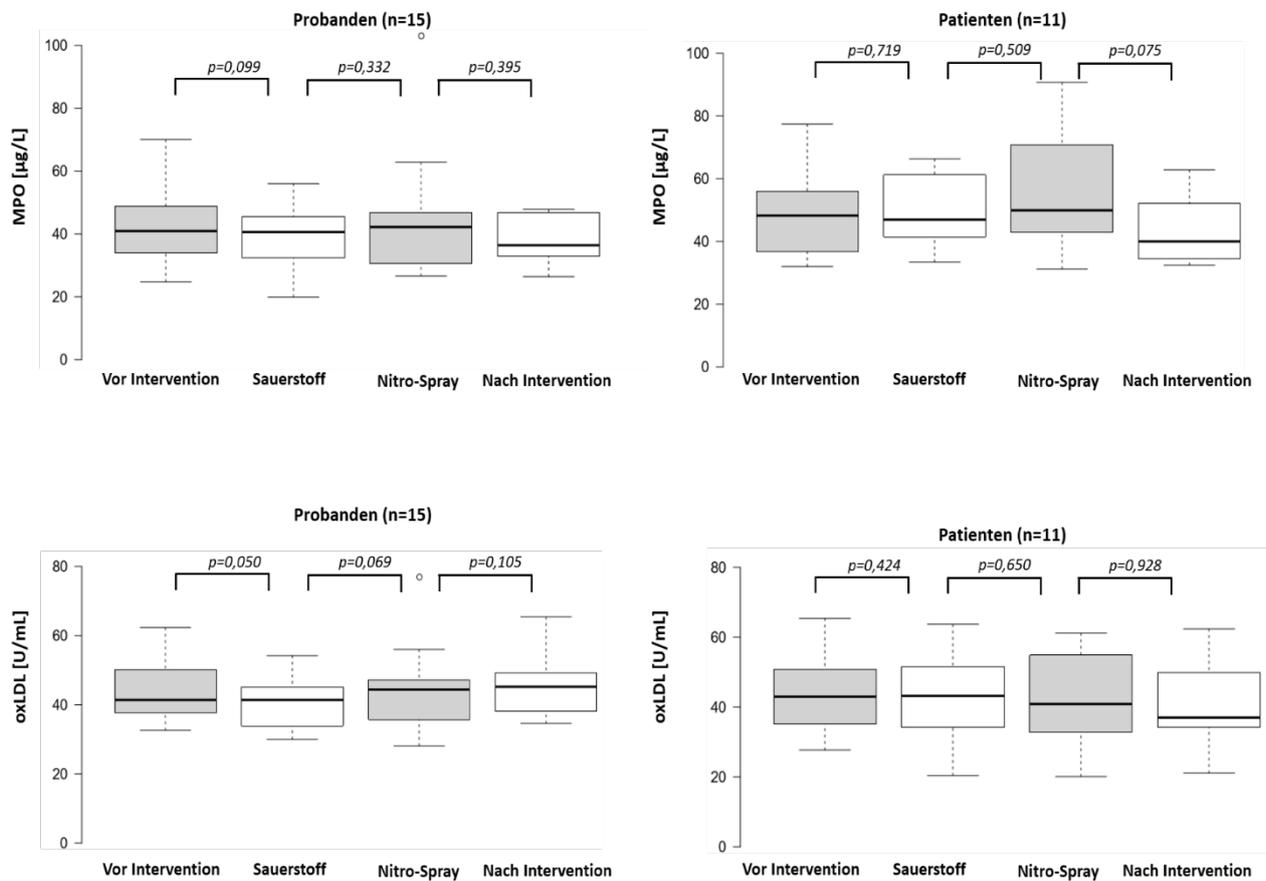
$FMD [\%] = \text{Flussvermittelte Vasodilatation in Prozent}$

Universitätsklinikum Ulm 2011

In der Abbildung ist das Auftreten einer hochsignifikanten endothelialen Dysfunktion bereits nach 15 Minuten Sauerstoff-Gabe über eine handelsübliche

Atemmaske zu erkennen (mittels der FMD-Methode bei Gesunden bestimmt).  
Diese Untersuchung wurde bei Patienten mit KHK nicht vorgenommen.

### 3.6. MPO und oxLDL bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK



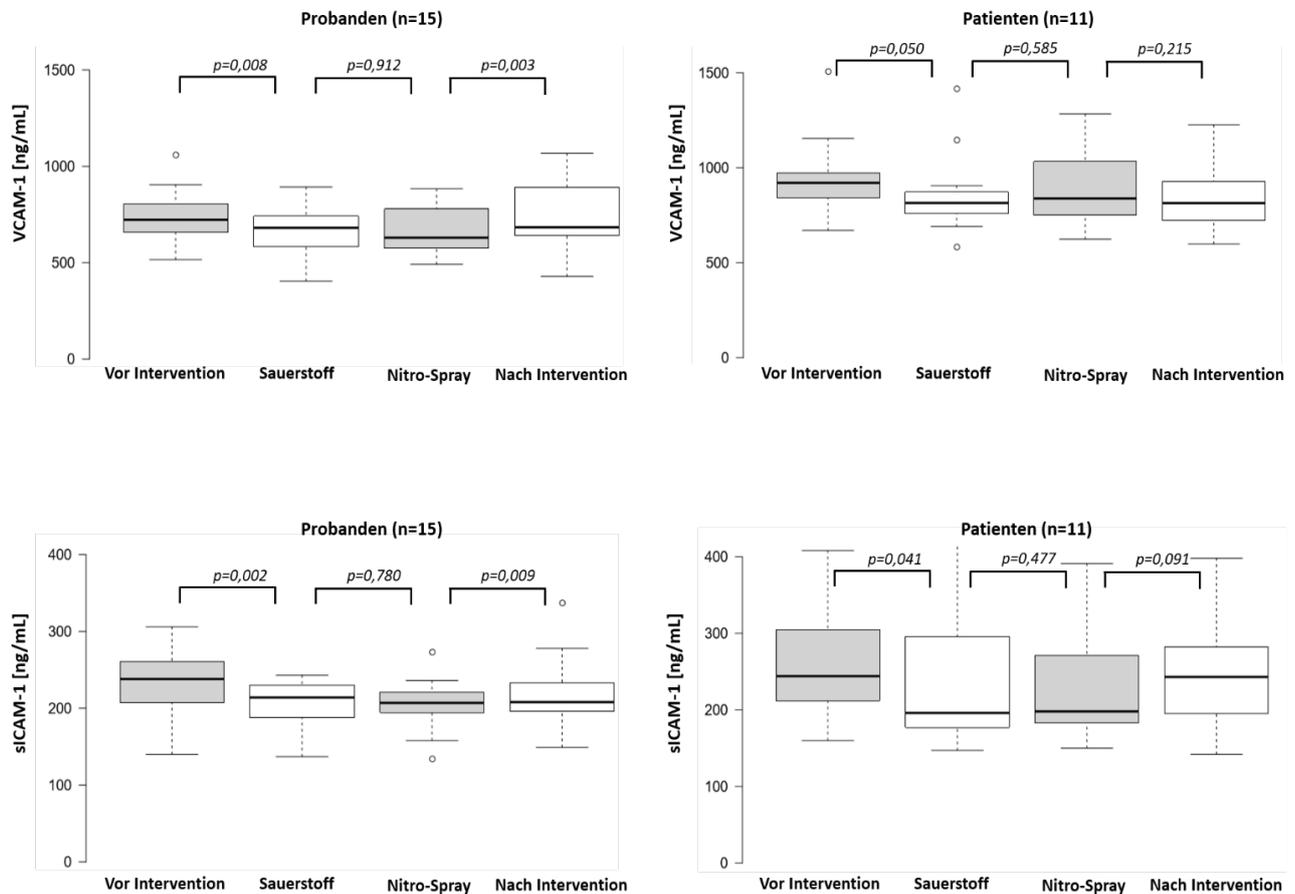
**Abbildung 7: Veränderung der mittels Elisa im Blut bestimmten Konzentration von Myeloperoxidase und oxidiertem Low-Density-Lipoprotein. Die linke Hälfte der Abbildung zeigt die Ergebnisse für die gesunden Probanden, die rechten Abbildungen die Ergebnisse für die KHK-Patienten. Die Biomarker wurden zu 4 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: Vor Intervention unter Raumluft, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe, und zuletzt 15 Minuten nach Beendigung der Sauerstoffgabe**

**MPO=Myeloperoxidase; oxLDL=oxidiertes Low-Density Lipoprotein; KHK=Koronare Herzkrankheit**

**Universitätsklinikum Ulm 2011**

Die Abbildungen spiegeln die Biomarker-Messungen zu den verschiedenen Zeitpunkten wider.

### 3.7. VCAM-1 und sICAM-1 bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK



**Abbildung 8:** Veränderung der mittels Elisa im Blut bestimmten Konzentration der Biomarker vascular cell adhesion molecule-1 und soluble intercellular adhesion molecule-1. Die linke Hälfte der Abbildung zeigt die Ergebnisse für die gesunden Probanden, die rechte Abbildung die Ergebnisse für die KHK-Patienten. Die Biomarker wurden zu 4 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: Vor Intervention unter Raumluft, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe, und zuletzt 15 Minuten nach Beendigung der Sauerstoffgabe  
*VCAM-1=Vascular cell adhesion molecule-1; sICAM-1=Soluble intercellular adhesion molecule-1; KHK=Koronare Herzkrankheit*

Universitätsklinikum Ulm 2011

#### VCAM-1 und sICAM-1 bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK

In den Abbildungen finden sich die Biomarker-Messungen zu den verschiedenen Zeitpunkten.

### 3.8. Nitrosativer Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK

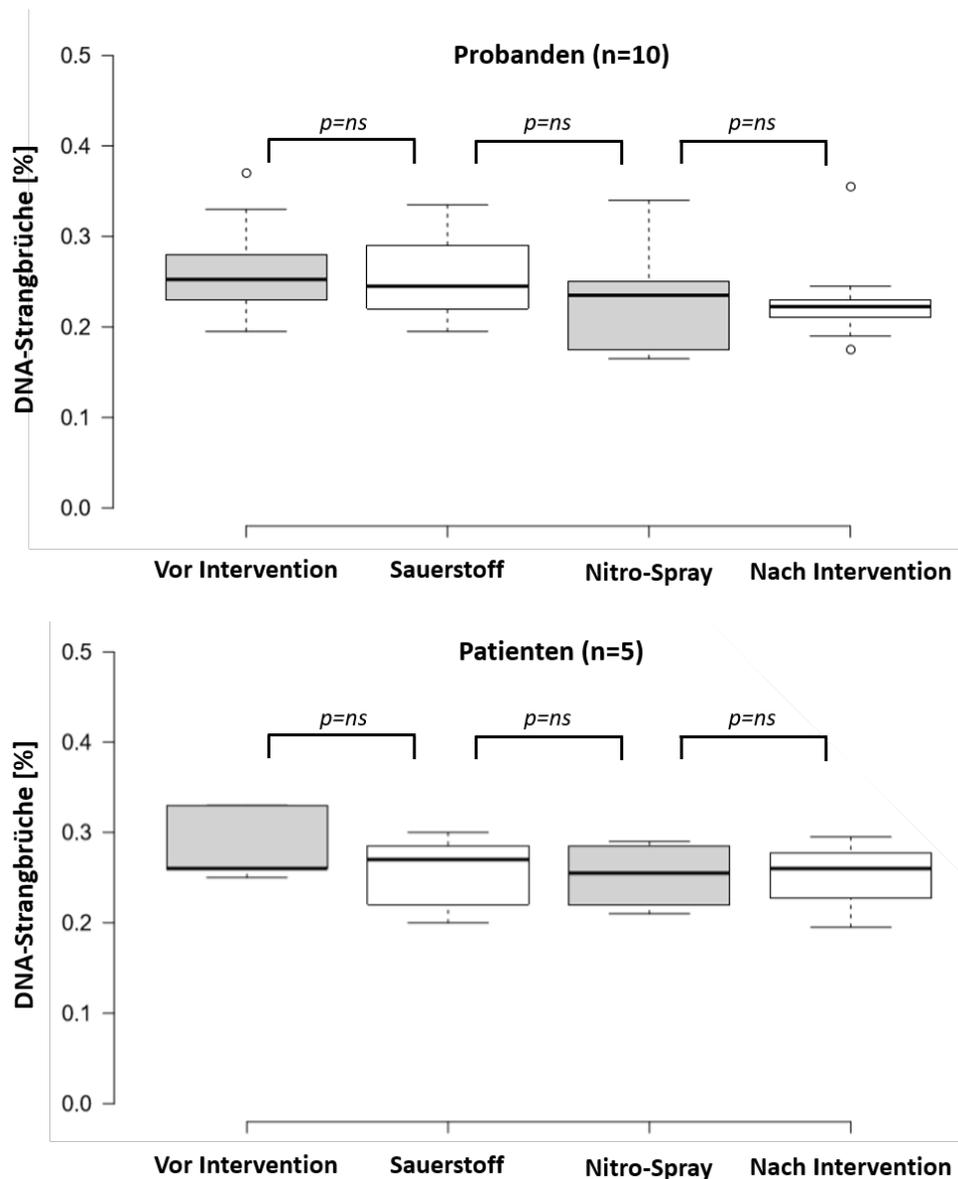


Abbildung 9: Veränderung des mittels Comet-Assay bestimmten nitrosativen Stresses. Die obere Abbildung zeigt den Anteil der DNA-Strangbrüche (in Prozent) in den gesunden Probanden, die untere Abbildung die Ergebnisse für die KHK-Patienten. Der prozentuale Anteil der DNA-Strangbrüche wurde zu 4 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: Vor Intervention unter Raumluft, nach 15 Minuten Sauerstoffzufuhr, weitere 15 Minuten nach Gabe von Nitro-Spray unter laufender Sauerstoffgabe, und zuletzt 15 Minuten nach Beendigung der Sauerstoffgabe

DNA= Desoxyribonukleinsäure; KHK=Koronare Herzkrankheit

Universitätsklinikum Ulm 2011

Die Abbildung spiegelt die Ergebnisse zum nitrosativen Stress wider. Mithilfe des hier angewandten Comet-Assay können DNA-Schädigungen in einzelnen Zellen festgestellt werden.

## 4. Diskussion

### 4.1. Sauerstoff als vasoaktive Substanz

Mithilfe dieser Untersuchung konnten die bisher methodisch besten Arbeiten auf diesem Forschungsgebiet [Frick M et al. 2002; Grayson WL et al. 2006] bestätigt werden. Bei 18 Probanden mit angiographisch ausgeschlossener KHK führte die Maskenbeatmung über 15 Minuten mit 100%-igem Sauerstoff bei allen Probanden zu einer Erhöhung des vaskulären Koronarwiderstands um durchschnittlich 40 %, im Vergleich zur Raumluft-Atmung. Die koronare Flussgeschwindigkeit fiel um durchschnittlich 30 % ab [Frick M et al. 2002]. Eine intrakoronare Druckdrahtmessung hat zu diesen Ergebnissen geführt. Sie sind aus diesem Grund besonders belastbar. Zudem weisen alle Ergebnisse eine statistische Signifikanz auf. Diese Ergebnisse konnten in einer späteren Versuchsreihe mit zwölf Patienten mit angiografisch nachgewiesener KHK bestätigt werden [Grayson WL et al. 2006]. Interessant war jedoch die Tatsache, dass die Effekte merklich geringer waren als bei den Probanden ohne KHK.

Die nachteiligen Effekte der Sauerstoffsupplementation ließen sich nur bei den herzgesunden Probanden in klinisch relevantem Ausmaß bestätigen.

Der Sauerstoff ist im vaskulär geschädigten Patienten, also bei Patienten mit KHK, nicht advers vasoaktiv tätig. Es scheint, dass das erkrankte Endothel seine Reagibilität auf Sauerstoff verloren hat.

Dieser Effekt kann durch Nitro-Gabe aufgehoben werden. Damit scheint die reduzierte Verfügbarkeit von NO für die endotheliale Dysfunktion unter Sauerstoff verantwortlich zu sein.

Im Gegensatz zu unseren adversen Ergebnissen hinsichtlich der vasoaktiven Effekte, dokumentieren die Biomarker-Ergebnisse positive Effekte unter Sauerstoffatmung. Dies spiegelt sich vor allem in der Veränderung beim oxLDL wider. Hier liegt bei den gefäßgesunden Probanden eine deutlichere Ausprägung vor. Dieses Ergebnis war in Vorarbeiten schon angedeutet worden: eine chinesische Arbeitsgruppe konnte in einem Rattenmodell nachweisen, dass die 3-tägige Präkonditionierung mit hyperbarem Sauerstoff über je 12 Stunden

zu einer reduzierten Expression von sICAM-1, und VCAM-1 führt [Song K et al. 2016]. Ebenso konnte Ende 2018 der Effekt der hyperbaren Sauerstoffgabe in einer Arbeit in endothelialen Progenitorzellen nachgewiesen werden [Benincasa et al. 2018]. In dieser Arbeit erfolgte die Sauerstoffgabe über eine Stunde. Die neue Erkenntnis aus unserer Arbeit ist, dass selbst eine kurze Applikation (15 Minuten) von normobarem Sauerstoff ausreicht um positive Effekte hinsichtlich des oxidativen Stresses zu erzielen.

Laut den Ergebnissen tragen weder gefäßgesunde Probanden noch KHK-Patienten unter Sauerstoffatmung vermehrte DNA-Schäden davon.

Es konnte festgestellt werden, dass die kurzfristige Sauerstoff-Supplementation per Atemmaske keinen nennenswerten hämodynamischen/oxidativen/nitrosativen Stress bei Probanden und Patienten mit Mehrgefäß-KHK auslöst. Unsere Studie konnte jedoch nicht klären, warum die adversen Effekte des Sauerstoffs auf die Endothelfunktion (FMD), die myokardiale Perfusion, den Blutfluss im Sinus Coronarius und den Querschnitt des linken Hauptstammes nur im gesunden Gefäßbereich nachweisbar sind. Im arteriosklerotisch erkrankten Herzen (Patienten) sind sie nicht zu beobachten. Wahrscheinlich ist, dass nur gesundes Endothel und das gesunde Gefäßbett Vasoreagibilität, die Fähigkeit auf vasoaktive Substanzen zu reagieren, besitzen. Es ist davon auszugehen, dass diese Fähigkeit mit zunehmender Atherosklerose und zunehmender Steifigkeit der Gefäße abnimmt. Selbstverständlich muss an dieser Stelle auch an die Unterschiede in den beiden Gruppen erinnert werden –insbesondere an die Tatsache, dass die Patienten deutlich älter als die Probanden waren. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

## 4.2. Aktuelle Studien zur Sauerstoffgabe bei KHK

Die Metaanalyse der Cochrane Database of Systematic Reviews lieferte im Jahr 2010 deutliche Hinweise auf eine schädliche Wirkung der Hyperoxämie im akuten Myokardinfarkt [Blankenberg et al. 2003]. Der Gebrauch von Sauerstoff in der Akutversorgung eines Myokardinfarktes wurde in drei randomisierten klinischen Studien mit einer dreifach erhöhten Mortalität assoziiert. Diese Studie untersuchte die Auswirkungen der Sauerstoffgabe auf das Überleben von 387 Herzinfarktpatienten. Dies betraf sowohl die Gesamtgruppe als auch die Subgruppe der bestätigten Myokardinfarkte. Das Ergebnis dieser gepoolten Analyse war knapp nicht signifikant, da insgesamt nur 14 Todesfälle in den drei Arbeiten beschrieben wurden.

Beim Kongress der American Heart Association 2014 wurden die Ergebnisse der AVOID-Studie vorgestellt und dann später veröffentlicht [Stub et al. 2015]: Neun Kliniken mit verfügbarer Herzkatheterversorgung nahmen an dieser Studie teil. Insgesamt wurden 638 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die beiden Therapiearme umfassten Sauerstoff per Gesichtsmaske (8 L/min) versus keine Sauerstoff-Supplementation. Die mittels Troponin I und dem Enzym Creatinkinase ermittelte Infarktgröße bildete den primären Endpunkt. Laut Ergebnis war die Troponin I-bestimmte Infarktgröße in der Sauerstoffgruppe höher als in der Kontrollgruppe (Troponin I 57.4 versus 48.0 µg/L; Ratio 1.20; 95 % Konfidenzintervall 0.92 – 1.56; P = 0.18). Dennoch erreicht der Unterschied keine statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu war es möglich, für die Kreatinkinase einen statistisch signifikant höheren Spiegel in der Sauerstoffgruppe nachzuweisen (1948 versus 1543 U/L; Ratio, 1.27; 95 % Konfidenzintervall 1.04 – 1.52; P = 0.01).

Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in der Sauerstoffgruppe war im Follow-Up im Vergleich tendenziell höher (21,9 versus 15,5 Prozent nach 6 Monaten, P = 0,08). In der Gruppe der mit Sauerstoff therapierten Patienten zeigte sich ein vergrößertes Infarktareal im kardio-MRT nach sechs Monaten (n = 139; 20.3 g versus 13.1 g; P = 0.04).

Die AVOID-Studie ist jedoch zu klein. Daher lassen sich hieraus keine eindeutigen therapeutischen Handlungsanweisungen ableiten.

Nach den Ergebnissen der jetzt beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in Barcelona (ESC) vorgestellten und simultan im "New England Journal of Medicine" publizierten DETO2X-AMI-Studie wird die Überlebensrate von normoxämischen Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt durch Supplementierung von Sauerstoff nicht verbessert [NEJM 2017]. Auch auf Reinfarkte und die anhand von Biomarkern (Troponine) objektivierbare Myokardschädigung hatte diese Behandlung keinen Einfluss. Nach einem Jahr waren die Mortalitätsraten (primärer Endpunkt) mit 5,0 Prozent (Sauerstoff-Gruppe) und 5,1 Prozent (Kontrollgruppe) nahezu identisch. Die Raten für die in dieser Zeit registrierten erneuten Klinikeinweisungen wegen Herzinfarkt waren ebenfalls kaum unterschiedlich (3,8 vs. 3,3 Prozent). Und auch beim gezielten Blick in diverse Subgruppen von Hochrisikopatienten wie Raucher, ältere Patienten sowie Patienten mit Diabetes oder vorbestehender Herzerkrankung waren keine Unterschiede bezüglich des Sterberisikos auszumachen. Zuvor durch kleinere Studien wie AVOID genährte Bedenken, dass sich die Sauerstoffgabe nachteilig auf das Herz auswirken könnte, werden durch die um ein Vielfaches größere DETO2X-AMI-Studie nicht bestätigt. In die randomisierte Studie sind an allen 69 Kliniken mit Einrichtungen für die kardiale Akutversorgung in Schweden 6629 Patienten mit Anzeichen für einen möglichen akuten Herzinfarkt und einer gemessenen Sauerstoffsättigung im Blut von > 90 Prozent aufgenommen worden. Eine Hälfte bekam über eine Atemmaske im Median knapp zwölf Stunden lang Sauerstoff zugeführt, die andere Hälfte atmete als Kontrollgruppe nur Raumluft ohne Maske ein. Am Ende dieser Phase betrug die Sauerstoffsättigung in den Gruppen mit und ohne Sauerstoffgabe 99 Prozent respektive 97 Prozent.

Zwischenzeitlich hat die europäische Fachgesellschaft für Kardiologie bezüglich der neuen, in ihrer Aussagekraft limitierten, Erkenntnisse Stellung bezogen [Steg P et al. 2012]. Die unkritische Applikation von Sauerstoff wird in den aktuellen europäischen STEMI-Leitlinien in der Praxis nicht befürwortet. Die Leitlinien sprechen sich für eine Sauerstoffgabe nur bei Patienten mit dokumentierter Hypoxie, Dyspnoe und akuter Herzinsuffizienz aus.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die hämodynamischen und molekularen Effekte von Sauerstoff auf die kardiale Perfusion und den Koronarfluss genau zu untersuchen.

Die Effekte von Sauerstoff auf die kardiale Perfusion und den Koronarfluss wurden mittels Kardio-MRT in zwei verschiedenen Gruppen gemessen werden. Dazu gehörten zum einen gesunde männliche Probanden (Medizinstudenten), zum anderen klinisch stabile Patienten. Letztere wurden aufgrund einer mehrgefäß-koronarer Herzerkrankung hospitalisiert.

Hierfür erfolgte die Messung von Koronarflusses/Perfusion oder Endothelfunktion und eine Blutabnahme, jeweils nach 15 Minuten Raumluft, 15 Minuten Sauerstoff über eine Atemmaske und 15 Minuten nach Gabe von zwei Hüben Nitro-Spray unter Sauerstoffgabe.

Diese Untersuchung umfasst auch die simultane Abnahme von Blut, um die zirkulierenden Spiegel der vier Biomarker oxidiertes LDL, Myeloperoxidase (MPO), Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) und Vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1) zu bestimmen. Die Biomarkerbestimmungen wurden mittels Enzyme-linked Immuno sorbent Assay (ELISA) und Commet-Assay durchgeführt.

Ferner war es das Ziel, die akuten oxidativen Schäden zu beschreiben. Das umfasst auch die Auswirkungen der Interventionen auf die DNA-Schäden.

Zusätzlich wurde die Flussvermittelte Vasodilatation (FMD) bei den gesunden Probanden betrachtet. Diese gilt als Parameter der Endothelfunktion. Zum Einsatz kam ein hochauflösender Ultraschall der Arteria brachialis.

Um das Datenmaterial und die Fragestellung adäquat beantworten zu können, wurden verschiedene statistische Tests angewandt.

Im Ergebnis führt bereits eine kurze Sauerstoff-Supplementation über 15 Minuten zu einer deutlichen Beeinträchtigung hämodynamischer Parameter des Herzens bei gesunden Probanden: dabei werden der Blutfluss im Koronarsinus, die Perfusion des Herzmuskels und der Diameter des Hauptstammes der linken Kranzarterie deutlich gemindert. Im Gegensatz zu den

negativen Einflüssen ist auf Biomarker-Ebene ein messbarer Abfall der oxidativen Parameter oxidiertes LDL, MPO, ICAM-1 und VCAM-1 in Übereinstimmung mit ersten Ergebnissen aus der Literatur feststellbar. Gleichzeitig führt die kurze Sauerstoffsupplementation zu einer negativen Beeinflussung vaskulären Parameter, wobei diese Effekte nur bei den herzgesunden Probanden in relevantem Ausmaß nachweisbar sind. Bei Patienten mit Mehrgefäß-koronarer Herzerkrankung konnte kein nennenswerter hämodynamischer/oxidativer/nitrosativer Stress bei kurzfristiger Sauerstoff-Supplementation per Atemmaske festgestellt werden. Die ungünstigen Effekte des Sauerstoffs lassen sich hier nur im unbelasteten Gefäßbereich (Probanden) nachweisen. Im arteriosklerotisch erkrankten Herzen (Patienten) ist kaum ein nachteiliger Effekt zu erkennen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 50:e1-157, (2007)
2. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. *Circulation* 110:588-636, (2004)
3. Beasley R, Aldington S, Weatherall M, Robinson G, McHaffie D. Oxygen therapy in myocardial infarction: an historical perspective. *J R Soc Med* 100:130-133, (2007)
4. Benincasa JC, de Filho LHF, Carneiro GD, Sielski MS, Giorgio S, Werneck CC, Vicente CP. Hyperbaric oxygen affects endothelial progenitor cells proliferation in vitro. *Cell Biol Int Epub*, (2018)
5. Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 170:191-203, (2003)
6. Bruick RK. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor. *Genes Dev* 17:2614-2623, (2003)
7. Burls A, Emparanza JI, Quinn T, Cabello JB. Oxygen use in acute myocardial infarction: an online survey of health professionals' practice and beliefs. *Emerg Med J*, 27:283-286, (2010)
8. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD007160, (2010)

9. Crawford P, Good PA, Gutierrez E, Feinberg JH, Boehmer JP, Silber DH, Sinoway LI. Effects of supplemental oxygen on forearm vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 82:1601-1606, (1997)
10. Daly WJ, Bondurant S. Effects of oxygen breathing on heart rate, blood pressure and cardiac index on normal men-resting, with reactive hyperemia, and after atropine. *J Clin Invest* 41:126-132, (1962)
11. Frick M, Neunteufl T, Schwarzacher S, Wascher T, Weidinger F. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *J Kardiologie* 9:439-444, (2002)
12. Grayson WL, Zhao F, Izadpanah R, Bunnell B, Ma T. Effects of hypoxia on human mesenchymal stem cell expansion and plasticity in 3D constructs. *J Cell Physiol* 207:331-339, (2006)
13. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685–1695, (2005)
14. Hermitte F, Brunet de la Grange P, Belloc F, Praloran V, Ivanovic Z. Very low O<sub>2</sub> concentration (0.1%) favors G<sub>0</sub> return of dividing CD34<sup>+</sup> cells. *Stem Cells* 24:65-73, (2006)
15. Hevehan DL, Papoutsakis ET, Miller WM. Physiologically significant effects of pH and oxygen on granulopoiesis. *Exp Hematol* 28:267-275, (2000)
16. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, Arefalk G, Frick M, Alfredsson J, Nilsson L, Ravn-Fischer A, Omerovic E, Kellerth T, Sparv D, Ekelund U, Linder R, Ekström M, Lauermann J, Haaga U, Pernow J, Östlund O, Herlitz J, Svensson L; DETO2X–SWEDEHEART Investigators. *N Engl J Med* 377:1240-1249, (2017)

17. Hombach V, Merkle N, Bernhard P, Rasche V, Rottbauer W. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010. *Cardiol J.* 17:549-557, (2010)
18. Ivanovic Z, Hermitte F, Brunet de la Grange P, Dazey B, Belloc F, Lacombe F, Vezon G, Praloran V. Simultaneous maintenance of human cord blood SCID-repopulating cells and expansion of committed progenitors at low O<sub>2</sub>-concentration (3%). *Stem Cells* 22:716-724, (2004)
19. Karakas M, Koenig W. Myeloperoxidase production by macrophage and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*14:277-283, (2012)
20. Karakas M, Koenig W, Zierer A, Herder C, Rottbauer W, Baumert J, Meisinger C, Thorand B. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *J Intern Med.* 271:43-50, (2012)
21. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, Parrillo JE, Trzeciak S, Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 303:2165-2171, (2010)
22. Koenig W, Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C, Thorand B. Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study. *Clin Chem* 57:1196-2000, (2011)
23. Li D, Liu D, Chen H, Sawamura T, Metha JL. LOX-1, an oxidized LDL endothelial receptor, induces CD40/CD40L signaling in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*23: 816-821, (2003)

24. Löwel H, Meisinger C. Epidemiology and demographic evolution exemplified for cardiovascular diseases in Germany. *Med Klin* 101:804-811, (2006)
25. Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R, Newton GE. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H2414-2421, (2002)
26. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 358:971-976, (2001)
27. McNulty PH, King N, Scott S, Hartman G, McCann J, Kozak M, Chambers CE, Demers LM, Sinoway LI. Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1057-H1062, (2005)
28. McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA, Hess J, Harach LA, Scott S, Sinoway LI. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* 102:2040-2045, (2007)
29. Milone SD, Newton GE, Parker JD. Hemodynamic and biochemical effects of 100% oxygen breathing in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 77:124-130, (1999)
30. Mohyeldin A, Garzón-Muvdi T, Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. *Cell Stem Cell* 7:150-161, (2010)
31. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 45:993–1007, (2004)

32. Nicholson C. A systematic review of the effectiveness of oxygen in reducing acute myocardial ischaemia. *J Clin Nurs* 13:996-1007, (2004)
33. Rochefort GY, Delorme B, Lopez A, Hérault O, Bonnet P, Charbord P, Eder V, Domenech J. Multipotential mesenchymal stem cells are mobilized into peripheral blood by hypoxia. *Stem Cells* 24:2202-2208, (2006)
34. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 250:H822-H827, (1986)
35. Song K, Zhang M, Liu Y, Wang Y, Ma X. The effect of hyperbaric oxygen preconditioning on the expression of ICAM-1, VCAM-1, NF- $\kappa$ B and flap survival rate during ischemia-reperfusion injury in rat abdominal skin flap. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 32:203-207, (2016).
36. Steg P, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 33:2569-2619, (2012)
37. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM; AVOID Investigators. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 131:2143-2150, (2015)
38. Truthmann J, Busch MA, Scheidt-Nave C, Mensink GB, Gößwald A, Endres M, Neuhauser H. Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged

40-79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. BMC Public Health 15:701, (2015)

39. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. Am J Cardiol 98:9P–17P, (2006)

40. Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Weatherall M, Beasley R. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. Heart 95:198-202, (2009)

41. Yoshida Y, Takahashi K, Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Hypoxia enhances the generation of induced pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 5:237-241, (2009)

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämodynamische Messungen und humane ex-vivo-Untersuchungen .....	13
Abbildung 2: Veränderung der Perfusion bei gesunden Probanden .....	21
Abbildung 3: Veränderung der Perfusion bei Patienten mit KHK .....	22
Abbildung 4: Querschnitt der linken Hauptstammarterie .....	23
Abbildung 5: Veränderung des SCF .....	24
Abbildung 6: Veränderungen der Endothelfunktion bei gesunden Probanden	25
Abbildung 7: MPO und oxLDL bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK .....	27
Abbildung 8: VCAM-1 und sICAM-1 bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK .....	28
Abbildung 9: Nitrosativer Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit KHK .....	29

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Wolfgang Rottbauer für die Aufnahme in die Abteilung, die exzellente klinische Ausbildung, und die stets kollegiale Atmosphäre.

Herrn Prof. Wolfgang Koenig danke ich für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, und die gute und produktive Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. Mahir Karakas danke ich ganz herzlich für die exzellente Betreuung.

Herrn Prof. Hombach danke ich für die Kooperation bei den MRT-Untersuchungen.

Herrn Prof. Radermacher danke ich für die Durchführung der Comet-Assays.

Herrn Dr. Thomas Walcher danke ich für die Durchführung der FMD-Messungen.

Ein besonderer Dank gilt auch allen technischen Assistentinnen der Abteilungslabore, sowohl für die zwischenmenschliche, als auch für die hervorragende arbeitstechnische Unterstützung.

Meiner Familie danke ich von Herzen, dass sie mich durch das Studium hindurch immer bedingungslos unterstützt und motiviert haben.

## **Lebenslauf**

**Name:** Elena Lorena Schmidt

**Geburtsdatum:** 1980

**Geburtsort:** Rumänien

**Staatsangehörigkeit:** Deutsch

**Familienstand:** geschieden

**Hochschulbildung:**

**09/2001 – 05/2008** Studium der Humanmedizin, Universität Ulm

**Schulbildung:**

**09/1995 - 07/1999** The National College I.C.Bratianu  
(Klasse IX- XII), Pitesti, Rumänien  
Abschluss: Abitur

**Promotion:**

**laufend** Hämodynamische und molekulare Effekte von  
Sauerstoff bei gesunden Probanden und  
Patienten mit koronarer Herzkrankheit

**Berufsausbildung:**

**06/2008-06/2010:** Kreiskrankenhaus Blaubeuren Innere Medizin

**08/2010-03/2014:** Uniklinikum Ulm Kardiologie

**04/2014-09/2015:** Herzklinik Ulm Kardiologie

**10/2015** Fachärztin für Innere Medizin, Kardiologie  
und Notfallmedizin

**12/2015-01/2017** Oberärztin Innere Medizin und Kardiologie  
Evangelisches Bathildiskrankenhaus  
Bad Pyrmont

**01/2017-04/2017** Oberärztin Innere Medizin und Kardiologie  
Krankenhaus St. Ansgar, Höxter

**05/2017-06/2017**

Oberärztin Innere Medizin und Kardiologie  
Krankenhaus St. Josef, Buchloe

**07/2017-bis Dato**

Leitende Oberärztin Innere Medizin und  
Kardiologie KHDW Wertingen

**Neu-Ulm, 01.01.2019**

**Elena Lorena Schmidt**