

# Hüperoksia – kas uus võimalus südamelihase kaitseks?

Peeter Tähepõld<sup>1</sup>, Arno Ruusalepp<sup>1</sup>, Mihkel Zilmer<sup>2</sup>, Guro Valen<sup>3</sup>, Jarle Vaage<sup>3</sup>, Joel Starkopf<sup>4</sup> - <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinik, <sup>2</sup>TÜ biokeemia instituut, <sup>3</sup>Stockholmi Karolinska Haigla, <sup>4</sup>TÜ anestezioloogia ja intensiivravi kliinik

**hüperoksia, hapniku reaktiivsed osakesed, isheemia-reperfusiooni kahjustus, isheemiline eelkohastumus, südamelihase kaitse**

**Aeroobsetele organismidele on hapnik elutähtis ja hapniku defitsiit viib organismi kahjustusele. Nii südamelihase isheemia-reperfusioonikahjustuse kui ka isheemilise eelkohastumuse patofüsioloogias mängivad olulist osa hapniku reaktiivsed osakesed. Hapniku kõrge osarõhk ja kestev ekspositsioon võivad põhjustada hapniku reaktiivsete osakeste kestva liigproduktiooni, mis ületab organismi antioksidantse kaitsevõime ja kutsub esile kahjustava oksüdatiivse stressi. Samas on hapniku reaktiivsetel osakel oluline füsioloogiline roll rakkude signaalmolekulidena, mis osalevad rakusiseste adaptatsioonimehhanismide aktivatsioonil.**

Südame isheemiatõbi on arenenud maades tänapäeval peamisi surmapõhjusti, ehkki haiguse esinemissagedus varieerub erinevate rahvastike ja piirkondade vahel. Maailma Terviseorganisatsiooni andmetel moodustas südame isheemiatõbi 2001. aastal 13% kõikidest surmapõhjustest. Südame isheemiatõve aluseks olev ateroskleroos põhjustab südame pärgarterite ahenemist, mis võib tüsistuda aterosklerootilise naastu rebendi ning veresoone trombootilise sulgusega. Selle tagajärjena tekivad südame lihase verevarustuse häired ja hapniku defitsiit võivad viia südame lihase rakkude hävimiseni. Seetõttu on südame isheemiatõve ravi peamiseks eesmärgiks verevarustuse ja koos sellega hapniku transpordi taastamine südame lihase isheemilistesse piirkondadesse. Ehkki südame lihase funktsioneerimiseks eluliselt tähtis, võib verevoolu taastamine isheemilisse piirkonda trombolüütiliste vahendite, südame pärgarterite angioplastika või kirurgilise õunteerimise abil endaga kaasata reaalselt ohtu. Molekulaarse hapniku juurdepääsu taastamine isheemilisse koesse võib põhjustada hapniku reaktiivsete osakeste (HRO) kontrollimatu produtseerimise. See omakorda võib viia kestva koormava oksüdatiivse stressini, mida organismi

antioksidantse kaitse süsteem enam kontrollida ei suuda, ning raku elutähtsate komponentide oksüdatiivse kahjustuseni.

## Isheemia-reperfusioonikahjustus ja HRO

Kuigi südame lihase rakkude jaoks on reoksügenisatsioon ainuvõimalik moodus, et vältida isheemiast tingitud rakusurma, võib südame lihase verevarustuse taastamine (reperfusioon) põhjustada ka eluohtlikke kõrvaltoimeid, mida käsitletakse kui isheemia-reperfusiooni (IR) kahjustust. IR-kahjustuse väljenduseks on reperfusiooni-rütmihäired; mikrovaskulaarne kahjustus, mis tingib koronaarreservi languse; südame lihase pöörduv funktsioonihäire ehk "oimetu müokard" (ingl *myocardial stunning*) ja südame lihase pöördumatu kahjustus ehk südame lihase nekroos (1). Kõik nimetatud seisundid võivad esineda üksikult või üksteisega kombinatsioonis. IR-kahjustuse täpne mehhanism ei ole selge. Kesksel rollil IR-kahjustuse tekkel mängib ülemäärane põletikuline reaktsioon koos kaltsiumi rakusisese kuhjumise, mitokondrite kahjustuse, HRO ja põletikumediaatorite (nt tsütokiinid) moodustumise, leukotsüütide aktivatsiooni ning erinevate vasoaktiivsete ainete vabanemisega (2, 3).

1980. aastatel arvati, et südamelihase IR-kahjustuse patogeneesis on otsustav osa just HROdel. HROd võivad olla nii vabad radikaalid kui ka reaktiivsed mitteradikaalised osakesed. Vaba radikaal on aatom või molekul, millel on üks või rohkem paardumata elektroni. Vabade radikaalide eluiga on väga lühike, kuid nad on äärmiselt reaktiivsed. Iga tekkinud vaba radikaal vallandab teise vaba radikaali tekke, põhjustades seega ahelreaktsiooni. Palju inimorganismi olulisi vabu radikaale pärineb hapnikust. Normaalses füsioloogilistes tingimustes (21% O<sub>2</sub> 1 atm rõhu juures) kulutatakse põhiosa hapnikust mitokondrites ATP tootmiseks. Umbes 5% omastatud hapnikust läheb HRO (superoksiidi radikaal ja selle derivaadid, vesinikperoksiid ja hüdroksüülradikaal) tekkeks.

HRO kuhjumise neutraliseerib tõhusalt organismi antioksidantne kaitsesüsteem. Antioksidandid on ühendid ja ensüümid, mis on suutelised takistama, vältima või likvideerima reaktiivsete osakeste kahjulikke toimeid. Antioksidandid võib jagada ensümaatilisteks ja mitte-ensümaatilisteks. Rakusiseselt domineerib ensümaatiline kaitsesüsteem, milles superoksiidi dismutaas katalüüsib superoksiidi dismutatsiooni vesinikperoksiidiks. Vesinikperoksiidi edasine ensümaatiline lõhustumine toimub katalaasi ja glutatiooni peroksüdaasi toimele. Seda ahelreaktsiooni blokeerivad kusihape, bilirubiin, samuti E- ja C-vitamiin (4).

Molekulaarse hapniku juurdepääsu taastamine isheemilisse südamelihasesse võib vallandada HRO liigproduktiooni, mis kurnab endogeenset antioksidantset kaitsesüsteemi (väheneb selle mahtuvus) ning mille tulemusena kujunevad häired raku biomolekulide (lipiidide, valkude, nukleiinhapete ja süsivesikute) struktuuris ja funktsioneerimises. Kujuneb raku biomembraani ja rakuvälise matriksi kahjustus, mille tagajärjel tekivad koekahjustused ja häired rakkude talitluses (2).

Ka lämmastikoksiidil võib lisaks oma homeostaatilisele funktsioonile (vererõhu regulatsioon) olla potentsiaalne kahjulik toime. Lämmastikoksiidi

ühinemisel superoksiidiga moodustub peroksünitrit, üks reaktiivsemad mitte-radikaalisi osakesi, mis sarnaselt HROga võib põhjustada rakuliste komponentide oksüdatiivse kahjustuse.

Tänapäeval omistatakse HRO-le IR-kahjustuse patogeneesis kahte vastandlikku rolli: ühelt poolt viib nende osakeste liigproduktioon oksüdatiivse kahjustuseni; teiselt poolt võib HRO mõõdukas kontrollitud hulgas vallandumine moduleerida organismi kaitsemehhanisme.

### **Isheemiline eelkohastumus ja HRO**

1986. aastal kirjeldasid Murry ja kaasautorid (5) isheemilise eelkohastumuse (ingl *ischaemic preconditioning*, IE) fenomeni, mille puhul lühiaegse isheemia ja reperfusiooni episood(id) kaitsevad südamelihast sellele järgneva kestva isheemilise kahjustuse eest. IE-fenomeni on demonstreeritud kõikidel katsetatud liikidel, kaasa arvatud inimorganismil. See on üks kõige võimsamaid südamelihase kaitsevorme. Ebastabiilse stenokardia ja/või ägeda südamelihase-infarktiga haigete seisukohast, samuti kehavälise vereringe tingimustes teostatavate südameoperatsioonide korral on IE-l potentsiaalselt oluline kliiniline tähendus. IE toimemehhanismid pole lõplikult selged, mistõttu pole veel võimalik ka selle unikaalse fenomeni farmakoloogiline rakendamine kliinilises meditsiinis. IE toimemehhanismid võivad mingil määral olla liigiti erinevad. Toimemehhanismid võivad erineda ka IE kahe faasi vahel: klassikaline eelkohastumus, kus kaitseefekt saavutatakse minutitega ja see kestab 3–4 tundi alates eelkohastumuse episoodist (5), ja hiline eelkohastumus, mille puhul kaitseefekt ilmneb ja kestab 24–72 tundi pärast eelkohastumuse episoodi (6). Eelkohastumuse efekti on võimalik esile kutsuda mitme stressoriga, näiteks isheemia ja reperfusioon, hüpoksia, oksüdatiivne stress, hüpertermia, lipopolüsahhariidid (3). Kõik mainitud stiimulid on raskesti kontrollitavad ning pole seetõttu rakendatavad kliinilises praktikas.

Praegusel ajal arvatakse, et IE-fenomen esineb patsientidel, kellel enne südamelihase infarkti teket

esinevad stenokardilised vaevused. Vahelduva hüpoperfusiooni tõttu põhjustab ebastabiilne stenokardia lühiaegseid spontaanse isheemia ja reperfusiooni episoodide (7).

Kõige kitsamas mõistes tingib IE taas-pöörduvatu rakukahjustuse tekke edasilükkumise, mis küll ei hoiä ära nekroosi kujunemist, kuid võimaldab vähendada tekkiva infarkticolde ulatust (5). Eelkohastumus piirab infarkticolde ulatust pärgarteri ajutise sulguse korral. Infarkticolde vähenemine loomkatsetes on võimalik, kui eelkohastumusejärgne isheemia kestab kuni 90 minutit (3). Kestva, pikaajalise isheemia korral on infarkti väljakujunemine paratamatu ka eelkohastumuse tingimustes. Katseloomadel kaob eelkohastumuse infarkticollet limiteeriv efekt, kui kestev isheemia pikeneb kolme tunnini (5).

On näidatud, et IE käivitamisel mängivad signaalmolekulidena olulist osa HRO, lämmastikoksiidid, bradükiniin, katehoolamiinid, opioidid ja/või adenosiin – ained, mis vabanevad eelkohastumuse ajal. Nimetatud ained võivad stimuleerida rakumembraanil olevaid G-valkudega seotud retseptoreid. Järgnevalt aktiveerub rakusisene proteiinkinaaside kaskaad. Olulist rolli omistatakse omakorda transkriptsioonifaktorite aktivatsioonile. Transkriptsioonifaktorite aktivatsioon käivitab geenide transkriptsiooni, mille tulemusena sünteesitakse põhiliselt põletikulist reaktsiooni soodustavate faktorite hulgas ka potentsiaalselt raku kaitsvad ensüümid, näiteks lämmastikoksiidi süntetaas, antioksidantset ensüümid (MnZn-superoksiidi dismutaas), aga ka nn kuuma šoki valgud (ingl *heat shock proteins*) ja tsüklooksügenaas (COX-2 ehk indutseeritav tsüklooksügenaas) (8).

HRO võimalikku rolli IE patogeneesis näidati esmakordselt uuringutes, kus antioksidantide manustamine võimaldas blokeerida IE infarkticollet vähendava efekti. IE viib HRO mõõduka vallandumiseni, mis ei tekita koekahjustust, vaid käivitab endogeensed kaitsemehhanismid. IE-d on võimalik blokeerida antioksidantide manustamisega nii eelkohastumuse episoodi ajal kui ka

isheemiajärgse reperfusiooni ajal. Samas on eelkohastumust võimalik simuleerida, manustades mitte-toksilistes hulkades HRO-d, näiteks vesinikperoksiidi (9).

## Hapniku toksilisus

Aeroobsetele organismidele on hapnik elutähtis nii energia tootmiseks kui ka HRO tekkeks. Samal ajal on kõik aeroobsed eluvormid ohustatud molekulaarse hapniku potentsiaalsest kahjustavast toimest. Biokeemiliselt on hapniku toksilisus seotud HRO-ga. Hüperoksia poolt esile kutsutud kudede kahjustus sõltub hapniku fraktsioonist sissehingatavas õhus ja hapniku osarõhust. Hüperoksia esmaseks märklauaks on kopsud, sest kopsukude on eksponeeritud kõige kõrgemale hapniku osarõhule. Hapniku toksilisus avaldub kliiniliselt veel vastsündinute retinopaatia ja kesknärvisüsteemi kahjustuse (krambid) näol. Teiste organite kahjustusi pole süstemaatiliselt uuritud.

Katseloomadel ei põhjusta puhas hapnik (100%) 24–72 tunni jooksul patoloogilisi muutusi. Roti eksponeerimine hapniku subletaalsele fraktsioonile (85%) 5–7 päeva jooksul kaitseb looma sellele järgneva tavaliselt surmava fraktsiooni (100%) eest. Selline kaitseefekt korreleerub antioksidantsete ensüümide suurenenud ekspressiooni ja aktiivsusega.

Kliinilised uuringud on näidanud, et kopsupatoloogia puudumisel on 100% hapniku manustamine ohutu kuni 12 tunni jooksul. Patsientide oksügenisatsioon 100%-lise O<sub>2</sub>-ga üldanesteesia induktsiooni ajal põhjustab aga mikroatelektaaside tekke juba mõne minuti jooksul, kuid need pole kliiniliselt siiski olulised. Viimasel ajal on kirjeldatud mitut hüperoksia seni tundmata positiivset toimet, seda eriti kirurgilistel haigetel. Nii parandab hüperoksia hapniku jaotumist kudedes, vähendab kirurgiliste protseduuridega seotud haavainfektsioonide esinemissagedust ja tagab operatsioonijärgse alveolaarmakrofaagide mikroobivastase funktsiooni (10, 11). Samuti vähendab hüperoksia postoperatiivset iiveldust ja oksendamist, olles

võrreldav farmakoloogiliste preparaatide toimega (12). Organite normaalse elutegevuse ja funktsiooni tagamiseks tuleb kriitilises seisundis haigete ravis sageli kasutada sissehingatavas õhus füsioloogilisest kontsentratsioonist suuremaid hapnikufraktsioone. Üldiseks põhimõtteks on siiski jäänud optimaalse oksügenisatsiooni saavutamine võimalikult väikse hapnikufraktsiooniga (13). Nii hüperoksia kestus kui ka hapniku toksiline fraktsioon sissehingatavas õhus on siiani diskussiooni-teemaks.

### Miks hüperoksia?

Südame *in vivo* stimulatsioon lühiaegse isheemia, hüpertermia või põletikumediaatoritega põhjustab südamelihases endogeensete adaptatsioonimehhanismide käivitumise ning sellest tuleneva tolerantsuse tõusu järgneva IR-kaajustuse suhtes. Selle adaptatsioonimehhanismi molekulaarne alus ei ole selge. Siiski on alust arvata, et just vastava stiimuli käigus vallandunud HROd käivitavad mitu rakusisest signaalsüsteemi, mis suurendavad südamelihaskude tolerantsi isheemia suhtes.

Hüperoksia genereerib HRO vallandumist ja lipiidide peroksüdatsiooni rakukultuurides ning isoleeritud organites. Ehkki pikaajaline hüperoksia on kahjulik, võib lühiaegne hüperoksia mõõduka

oksüdatiivse stressi tekitamise teel potentsiaalselt esile kutsuda eelkohastumusetaolise kaitse-reaktsiooni.

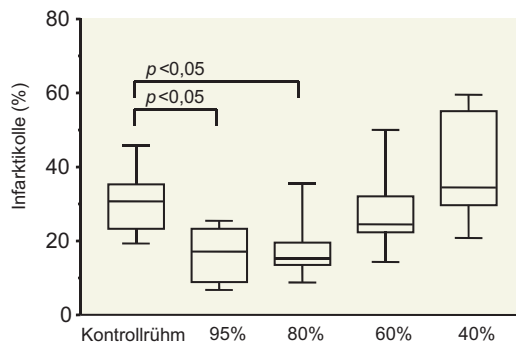
Üheks võimaluseks sellise kaitsereaktsiooni esilekutsumiseks oleks piiratud aja vältel hapniku suprafüsioloogiliste fraktsioonide kasutamine sissehingatavas õhusegus. Kui see annab kaitseefekti, oleks see kliiniliselt kergesti rakendatav, vaatamata mis tahes toimemehhanismile.

### Hüperoksia kui südamelihase võimalik kaitsevorm

Eksperimentaaluuringud roti isoleeritud südame retrograadse Langendorff-perfusiooniga on näidanud, et doonorlooma ekspositsioon hüperoksiale enne südame isoleerimist vähendas oluliselt globaalisheemiajärgsete rütmihäirete esinemissagedust (14). Saadud efekt oli sarnane varem kirjeldatud IE toimega.

Hüperoksia tagas isheemiajärgse (nii globaal- kui regionaalisheemia) funktsionaalse kaitse, parandas koronaarvoolu ja vähendas infarktikolet (14, 16). Kaitseefekt sõltus hapniku fraktsioonist sissehingatavas õhus (vt jn 1) ja hüperoksia kestusest (17).

Analoogsetes katsetes parandas ka IE vatsakese kontraktiilse funktsiooni ning vähendas infarktikolet ulatust (15). Praegu on küll selgusetu, kas



**Joonis 1.** Infarktikolet suurus protsentides vasaku vatsakese massist rottidelt isoleeritud südames pärast 25 minutit kestnud globaalisheemiat ja 60 minutit väldanud reperfusiooni. Enne südame isoleerimist ja retrograadset Langendorff-perfusiooni olid katseloomad 60 minuti jooksul eksponeeritud atmosfääriõhule (kontrollrühm, n = 9) või erinevale hapnikufraktsioonile (95%, n = 10; 80%, n = 10; 60%, n = 11 või 40%, n = 8) sissehingatavas õhus. Toodud on mediaan, kvartiilide vahe ning miinimum- ja maksimumväärtused.

hüperoksia ja IE omavad otsest kontraktiilset funktsiooni parandavat efekti või on isheemiajärgne funktsionaalne kaitse sekundaarne efekt, mis on tingitud nekroosi vähenemisest. IE puhul on tõenäoliselt tegu siiski sekundaarse efektiga, sest infarktkolde suurus ja ensüümide (nekroosimarkerite) eritumine korreleeruvad kontraktiilse funktsiooniga. Hüperoksia mudelis infarktkolde suurus kontraktiilse funktsiooni ja ensüümide aktiivsusega ei korreleerunud.

Nii hüperoksia kui IE parandasid isheemiajärgset kontraktiilset funktsiooni ja piirasid infarktkolde suurust ka hiire südamele. Katsed ateroskleroosiliste hiirtega (apolipoproteiin E / madala tihedusega lipoproteiini retseptorite kaksikväljalülitamine) näitasid, et eksponeerimine hüperoksiale või selle looma isoleeritud südame IE kaitseb südant IR-kahjustuse eest (18). Ateroskleroosilise südame isheemiajärgne düsfunktsioon oli oluliselt väljendunud võrreldes normaalse südamega. Nii hüperoksia kui ka IE funktsionaalne ja infarktkollet piirav mõju oli nendel südametel palju võimsam.

Mitmes varasemas uuringus on näidatud, et ka veresoontekondade on IE abil võimalik kaitsta IR-kahjustusest tingitud vasomotoorse funktsiooni languse vastu. Katsed *in vivo* hüperoksia mõjust roti isoleeritud torakaalaordile on andnud samalaadse efekti (16). Paranenud relaksatsioon võib peegeldada paranenud verevoolu ja hapniku transporti organismis *in vivo*. Sarnased muutused veresoone reaktiivsuses võivad esineda ka südame pärgarterites ja olla teoreetiliselt hüperoksiast tingitud koronaarvoolu paranemise aluseks. Ateroskleroosilise südame koronaarperfusioon on normaalse südamega võrreldes siiski halvenenud ja paraneb ainult lämmastikoksiidi doonori toimele (19).

Ehkki hüperoksia poolt esile kutsutud südamelihase kaitse täpsed toimemehhanismid ei ole kaugeltki veel selged, on teadaolevad mehhanismid sarnased isheemilise eelkohastumusega (14, 20). Ühine on ka see, et mõlema kaitsevormi puhul on käivitavaks sündmuseks

hapniku kontsentratsiooni muutus vahetult enne pikaajalist, potentsiaalselt letaalselt isheemia-episoodi.

### **Kliiniline tähendus**

IE on võimas südamelihase kaitsevorm eksperimentaalsetes mudelites. Kliiniliste uuringute tulemused on olnud aga vastandlikud. Üheks seletuseks võib olla asjaolu, et patsientidel esineb ateroskleroos, samal ajal kui eksperimentaalsetes uuringutes on siiani kasutatud peamiselt normaalsete veresoontega katseloomi. Seetõttu on viimastel aastatel intensiivselt käivitunud ka eelkohastumuse uurimine hiire südamele, loomadel, kelle geneetiline manipuleerimine pakub suurepärase võimaluse uurida mis tahes südamelihase kaitsevormi toimemehhanisme. Autorite tehtud katsetes on esimest korda näidatud, et nii hüperoksia kui IE kaitsevad ka ateroskleroosilist südant IR-kahjustuse eest (18).

Eksperimendid vatsakese isoleeritud müotsüütide ja trabekulaarlihastega on demonstreerinud, et eelkohastumuse efekti on võimalik esile kutsuda ka inimorganismi kudedes *in vitro*. Sarnastes *in vitro* mudelites on näidatud, et IE toimemehhanismid inimorganismi kudedes on sarnased loomeksperimentides saadud tulemustega. Eetilistest kaalutlustest lähtuvalt pole aga võimalik teha eksperimentaalset uuringut inimorganismil *in vivo* ja seetõttu pole IE kui südamelihase kaitsevorm leidnud üldist aktsepteerimist kliinilises praktikas.

Kliinilisest aspektist on IE looduslik esinemine ilmnunud järelkontrolli uuringutes, mis on näidanud, et infarktieelse stenokardiaga patsientide pikaajaline elulemus on parem võrreldes patsientidega, kes enne südamelihase infarkti teket on sümptomiteta (8).

Lükates edasi südamelihase nekroosi väljakujunemist, pikendab IE ajavahet, mille jooksul on võimalik efektiivselt taastada verevool ja hapniku transport isheemilisse südamelihasesse. Südamelihase reperfusioon jääb kõige efektiivsemaks meetodiks, et vähendada

infarktikoole suurust ja määrata prognoos. Ihaldusväärne oleks eelkohastumise esilekutsumine farmakoloogiliste preparaatidega. Kriitiliseks teguriks jääks seejuures selliste preparaatide manustamise täpne ajastus, aga ka saavutatud kaitseefekti kestus.

Hüperoksiapõhine mudel südamelihase kaitses on atraktiivne oma lihtsuses. Edasised uuringud peaksid selgitama, millised oleksid hüperoksiamudeli kliinilised rakendusvõimalused. Potentsiaalselt võib hüperoksia mõjutada ja

“eelkohastada” ka teisi organeid peale südame. Seega võiks hüperoksiapõhine mudel olla oluline mitte ainult südamelihase kaitses, vaid ka mis tahes kirurgilise protseduuri juures, kus on vajalik tagada endogeenne rakukaitse.

Tööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 3358) ning Stockholmi Karolinska Instituudi ja Tartu Ülikooli arstiteaduskonna vaheline programm KIRT (*Karolinska International Research and Training*).

## Kirjandus

1. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double edged sword. *J Clin Invest* 1985;76:1713–9.
2. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992;26:101–8.
3. Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray MS. Ischemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc Res* 1998;37:21–33.
4. Zilmer M, Zilmer K. Oksüdatiivne stress ja antioksidantravi. Tartu: Tartu Ülikool; 1994.
5. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
6. Marber MS, Latchmann DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1264–72.
7. Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation* 1998;97:1042–5.
8. Valen G, Yan Z-q, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:307–14.
9. Valen G, Starkopf J, Takeshima S, Kullisaar T, Vihalemm T, Kengsepp A-T, et al. Preconditioning with hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) or ischemia in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cardiac dysfunction. *Free Radicals Research* 1998; 29:235–45.
10. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 2000;342:161–7.
11. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Hashiba E, Kubota T, et al. Supplemental intraoperative oxygen augments antimicrobial and proinflammatory responses of alveolar macrophages. *Anesthesiology* 2000;93:15–25.
12. Goll V, Akca O, Greif R, Freitag H, Arkilic CF, Scheck T, et al. Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2001;92(1):112–7.
13. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001;344(26):1986–96.
14. Tähepõld P, Valen G, Starkopf J, Kairane C, Zilmer M, Vaage J. Pretreating rats with hyperoxia attenuates ischemia-reperfusion injury of the heart. *Life Sciences* 2001;68:1629–40.
15. Starkopf J, Andreassen TV, Bugge E, Ytrehus K. Lipid peroxidation, arachidonic acid and products of the lipoxygenase pathway in ischaemic precondition of the rat heart. *Cardiovasc Res* 1998;37(1):66–75.
16. Tähepõld P, Elfström P, Eha I, Kals J, Taal G, Talonpoika A, et al. Exposure of rats to hyperoxia enhances relaxation of isolated aortic rings and reduces infarct size of isolated hearts. *Acta Physiol Scand* 2002;175(4):271–7.
17. Tähepõld P, Ruusalepp A, Li G, Vaage J, Starkopf J, Valen G. Cardioprotection by breathing hyperoxic gas – relation to oxygen concentration and exposure time in rats and mice. *Eur J Cardiothor Surg* 2002;21:987–94.

18. Li G, Tokuno S, Tähepõld P, Vaage J, Löwbeer C, Valen G. Preconditioning protects the severely atherosclerotic mouse heart. *Ann Thor Surg* 2001;71:1296–304.
19. Tokuno S, Thoren P, Löwbeer C, Valen G. The role of nitric oxide in ischaemia/reperfusion injury of isolated hearts from severely atherosclerotic mice. *Life Sciences* 2001;69:2067–80.
20. Tähepõld P, Vaage J, Starkopf J, Valen G. Hyperoxia elicits myocardial protection through a NFkB-dependent mechanism in the rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press).

## Summary

### Hyperoxia, reactive oxygen intermediates and myocardial protection

Oxygen is essential for normal cellular respiration in aerobic organisms, and prolonged deficit of oxygen always has detrimental consequences. However, all aerobic life forms are faced with the threat of oxidation from molecular oxygen. Reactive oxygen intermediates have been suggested to play an essential role in the pathogenesis of ischaemia-reperfusion injury as well as in ischaemic preconditioning. At high fractions and prolonged exposure, hyperoxia may lead to excessive

generation of reactive oxygen intermediates overwhelming cellular antioxidant defence and inducing oxidative damage. Contrary to these detrimental effects, reactive oxygen intermediates have been suggested to play a physiological role acting as signal transduction. Theoretically, increased oxygen fractions in inspired air may initiate a protective effect.

Peeter.Tahepold@kliinikum.ee