

## 1. Einleitung

Der Schlaganfall (Apoplexia cerebri) und dessen Auswirkungen spielen in der heutigen Medizin eine immer größere Rolle. So zählen Schlaganfälle zu den häufigsten Todesursachen in den Industriestaaten und sind außerdem die häufigste Ursache für Behinderungen bei Erwachsenen (ZIVIN 1991). In Deutschland liegt die Mortalitätsrate hinter kardiovaskulären und neoplastischen Erkrankungen mit 110/100000 pro Jahr an dritter Stelle (HEISS 1997).

Als Ursachen für eine Apoplexie kommen eine Unterversorgung mit Blut (Ischämie) oder eine Hirnblutung in Frage. Etwa 70% der Hirninfarkte sind ischämischer Art, die durch Thromben oder Embolien verursacht werden. Dabei wird meistens die A. cerebri media verschlossen oder verengt. Nur etwa 30% der Hirninfarkte sind hämorrhagischer Genese, die durch Ruptur eines intrakraniellen Gefäßes verursacht werden (HEISS 1997).

Trotz der großen Häufigkeit von Hirninfarkten sind die therapeutischen Möglichkeiten immer noch sehr begrenzt. Sie beschränken sich in erster Linie darauf, z. B. durch physikalische Therapie, die Symptome zu mildern. Deshalb wird seit einigen Jahren nach neuen Methoden zur Behandlung von Schlaganfällen gesucht:

Um die Folgen des Schlaganfalls so gering wie möglich zu halten, versucht man seit einiger Zeit, die ischämieauslösenden Thromben durch verschiedene Substanzen aufzulösen oder chirurgisch zu entfernen. Doch erst mit neueren diagnostischen Methoden, wie zum Beispiel der Computertomographie, Computerangiographie und Magnetresonanztomographie (HENNERICI 1997), war es möglich, die durch einen Thrombus verursachte ischämische Schädigung von einer Hirnblutung zu unterscheiden. Dies jedoch ist sehr wichtig in der Behandlung des Schlaganfalls, da die Anwendung von gerinnungshemmenden Substanzen bei einer Hirnblutung die Hämorrhagie vergrößern würde. Am 18.6.1996 wurde in den USA ein Gewebe-Plasminogenaktivator (rtPA), der zur Lyse des Thrombus führt, zur Behandlung des Schlaganfalls innerhalb von drei Stunden nach dem Insult von der FDA zugelassen. In Europa und Deutschland ist die Zulassung beantragt (HAMANN 1997).

Um diese vielversprechende Therapie weiter zu unterstützen, wird seit einiger Zeit versucht, unter anderem Substanzen zu entwickeln, die die negativen Auswirkungen der Thrombolyse, auf die ich später noch eingehe, zu minimieren bzw. die thrombolytische Wirkung zu ergänzen.

## 1.1 Folgen der zerebralen Ischämie

Eine Mangel durchblutung des Gehirns (zerebrale Ischämie) führt je nach Dauer und Ausprägung zu unterschiedlichen Gewebsschädigungen. Bei der häufigsten Art, der fokalen zerebralen Ischämie (s.o.), führt der Verschluss der A. cerebri media zu Hirnregionen mit unterschiedlicher Restdurchblutung. An einen zentralen Bezirk, in dem es keine Durchblutung gibt (totale Ischämie), schließt sich eine Randzone mit Restdurchblutung an, von einigen Autoren als Penumbra (MEMEZAWA 1992 a; SIESJÖ 1992 a; OBRENOVICH 1995 a) bezeichnet. Während der zentrale Bezirk relativ schnell abstirbt (nach ca. 20-25 min HEISS (1991 und 1997) bzw. 15-30 min bei Ratten und 30-60 min bei Primaten SIESJÖ (1992 a)), ist in der Penumbra zwar der Funktionsstoffwechsel erloschen, der Strukturstoffwechsel der Zellen ist aber noch erhalten (SIESJÖ 1992 a; KEMPSKI 1994).

Als Schwellenwert für die Ausbildung eines Infarktes wird von HAMANN (1997) 20% der normalen Durchblutung angegeben und von NAGASAWA (1989) 15% des normalen Wertes. Dabei muß berücksichtigt werden, daß sich die Durchblutung in der Penumbra mit der Zeit verringert. Einige Untersuchungen (BARTUS et. al. 1995; KATSUMATA 1995) zeigen, daß bei Ratten in der Penumbra erst ab 1-3h Ischämiedauer irreversible Schäden auftreten. Da der Infarkt in der zentralen Zone, aufgrund der kurzen Zeit bis zu seiner Ausbildung, therapeutisch nicht beeinflusst werden kann, werden im folgenden die Vorgänge in der Penumbra beschrieben.

Einige der nachfolgend beschriebenen Folgen laufen parallel zueinander ab, so daß der zeitliche Verlauf der Mechanismen variieren kann. Außerdem haben die Mechanismen bei verschiedenen Tieren eine unterschiedliche starke Ausprägung.

### Energienmangel

Durch den Verschluss eines Gefäßes kommt es in dem betreffenden Gebiet zu einer Mangel durchblutung. Der dadurch resultierende Sauerstoffmangel führt zu einem Zusammenbruch der Atmungskette und dadurch zu einem ATP-Mangel. Schon eine 20s (KEMPSKI 1994) bzw. 15s (HAMANN 1997) dauernde Ischämie führt zum vollständigen Verbrauch der ATP-Vorräte. Dieser Mangel führt über verschiedene Wege zu einer Zellschädigung:

Zum einen kommt es durch den Energiemangel und den O<sub>2</sub>-Mangel zur anaeroben Glykolyse, mit einer Anhäufung von Pyruvat und Laktat und einer daraus resultierenden intra- und extrazellulären Azidose (HOSSMANN 1987; SIESJÖ 1992 a; KEMPSKI 1994). Zweitens verursacht der ATP-Mangel einen Zusammenbruch der Ionenhomöostase, da die energieabhängigen Ionentransporter, wie die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpe und die Ca<sup>2+</sup>-H<sup>+</sup>-Pumpe, nicht mehr arbeiten. Der Influx von Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> führt zu einem massiven Zellödem. Desweiteren kommt es durch den Energiemangel zu einer Wiederaufnahmestörung für Glutamat in die präsynaptischen Neurone und die Gliazellen (SIESJÖ 1992 a; HAMANN 1997).

### **Glutamat-Freisetzung und Kalzium-Einstrom**

Durch die Depolarisation der Neuronen wird vermehrt Glutamat freigesetzt (Abb. 1) und kann - aufgrund des ATP-Mangels - nicht wieder in die Gliazelle aufgenommen werden (ZIVIN 1991).

So häuft sich das Glutamat im synaptischen Spalt an und führt, über die Aktivierung von NMDA- , AMPA/Kainat- und spannungsabhängigen Kalziumkanälen, zu einem Einstrom von Kalzium in die postsynaptischen Neurone. Dies führt zu einem intrazellulären Anstieg von Ca<sup>2+</sup> und Na<sup>+</sup>. Wegen der hohen intrazellulären Na<sup>+</sup>-Konzentration arbeitet der Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-Austausch in umgekehrter Richtung (normalerweise werden 3 Na<sup>+</sup> aus dem Extrazellularraum (EZR) gegen 1 Ca<sup>2+</sup> aus dem Intrazellularraum (IZR) ausgetauscht) und so steigt der intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Gehalt weiter an. Zusätzlich führt die Aktivierung weiterer Glutamatrezeptoren (metabotrope Rezeptoren) zur Öffnung intrazellulärer Kalziumspeicher (ZIVIN 1991). Desweiteren fördert Glutamat die Entstehung des Hirnödems. Durch den hohen intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Gehalt werden eine Reihe von Enzymen, z.B. Kinasen (PKc), Phospholipasen, Endonucleasen, Calpain und NO-Synthase aktiviert (SIESJÖ 1993; HAMANN 1997). Die Aktivierung von Calpain, einer intrazellulären Protease, führt zur Zerstörung des Strukturproteins Spektrin und des Zytoskeletts. Zusätzlich zu diesen direkten Zellschäden wandelt Calpain das Enzym Xantin-Dehydrogenase in Xantin-Oxidase um, so daß freie Radikale entstehen (TRAYSTMAN u. KIRSCH 1991).

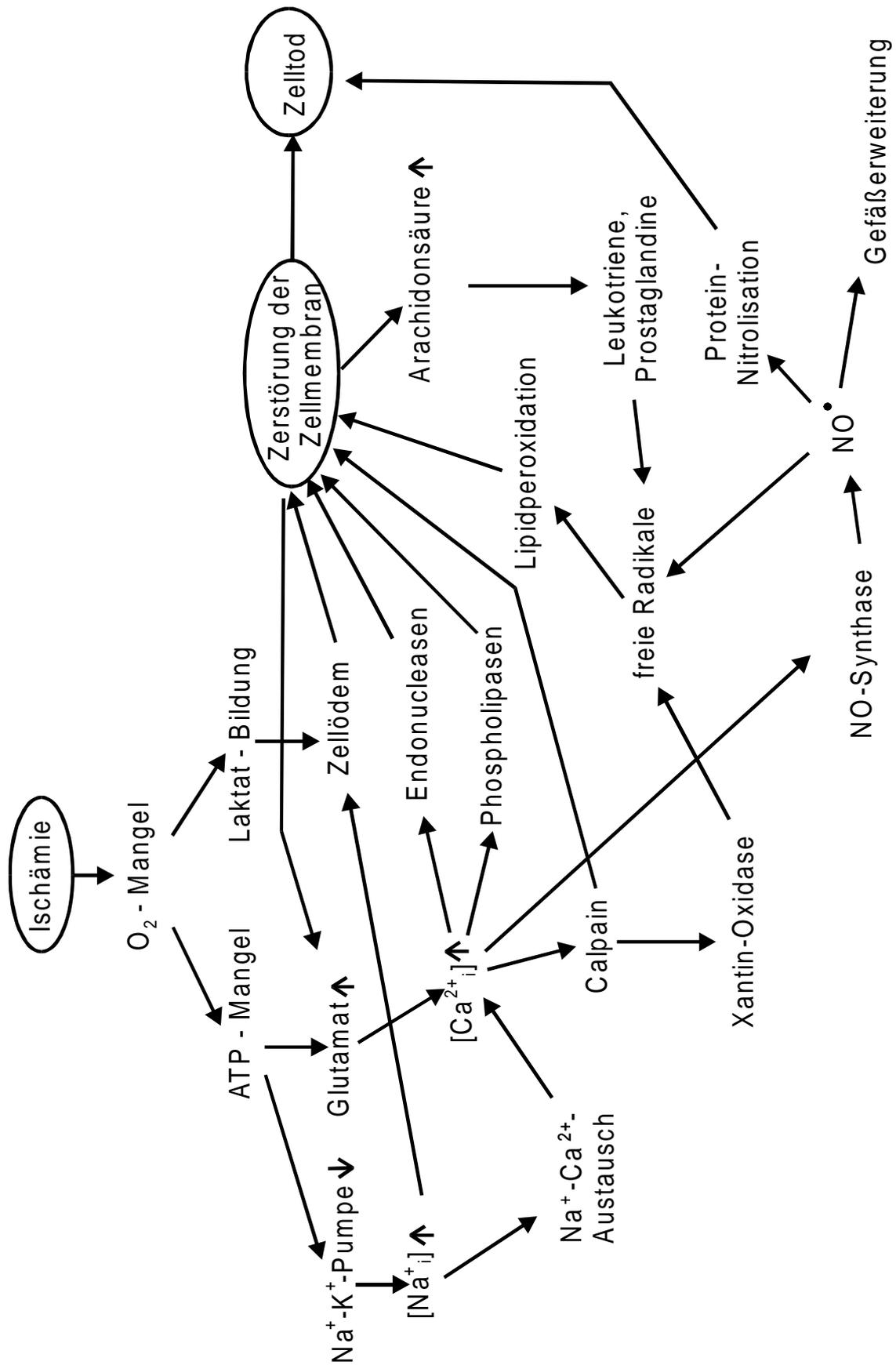


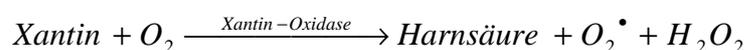
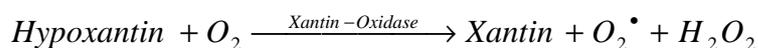
Abbildung 1: Folgen der zerebralen Ischämie

## Radikalbildung

Untersuchungen zeigen, daß freie Radikale sowohl in der Ischämiephase als auch in der Reperfusionphase entstehen. So zeigten Untersuchungen von NELSON et al. (1992), daß bei Katzen mit einer kompletten Ischämie das Superoxid innerhalb der ersten 15 min nach der Reperfusion stark ansteigt. Untersuchungen an Ratten von PETERS et al. (1998) zeigten, daß es sowohl bei permanenter als auch bei temporärer Okklusion der mittleren Zerebralarterie (MCA = middle cerebral artery) zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS = reactive oxygen species) kommt. Während es beim permanenten Verschuß jedoch zu einem langsamen Anstieg bis auf etwa das doppelte des Ursprungswertes nach 3h kommt, gibt es bei der Reperfusion nach 60 min einen starken Anstieg auf das etwa fünffache des Ursprungswertes und dann einen Abfall auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes nach 3h. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß viele der zu ROS führenden Prozesse, aufgrund des eingeschränkten Stoffwechsels, während der Ischämie vermindert ablaufen und es erst mit Einsetzen der Reperfusion zu einer starken Bildung von ROS kommt.

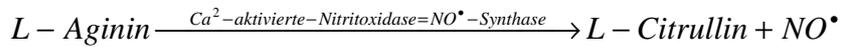
Mehrere Mechanismen für die Bildung von Radikalen wurden beschrieben:

1) Da es während der Ischämie zu einem Abbau von ATP in Nucleoside und Purinbasen kommt, steigt die Konzentration von Adenosin stark an. Adenosin wird über Inosin weiter abgebaut zu Hypoxantin. Dieses wiederum kann durch die Xantin-Oxidase (siehe oben) zu Xantin und Harnsäure abgebaut werden, wobei Radikale entstehen (KONTOS 1989; RINGELSTEIN 1994).



Diese Vorgänge laufen in der Ischämiephase sehr begrenzt ab, da nicht genug O<sub>2</sub> vorhanden ist, führen aber in der Reperfusionphase zu einem massiven Anstieg von freien Radikalen.

2) Die Aktivierung der calmodulinabhängigen NO-Synthase führt zur Bildung von Stickoxid ( $\text{NO}^\bullet$ ) aus dem Abbau von L-Arginin zu L-Citrullin (DAWSON 1994; RINGELSTEIN 1994).



Stickoxid verursacht eine Reihe von Schäden in den Zellen. Es kann, zusammen mit  $\text{O}_2^-$ , das aggressive Peroxynitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) bilden. So führt es zu einer direkten Schädigung von Proteinen, kann Purinbasen deaminieren und kann zu einem Strangbruch der DNA führen, welches die Zellmembran zerstört.

Zudem kann Stickoxid aus der Zelle diffundieren und in präsynaptischen Nervenendigungen die Guanylatzyklase aktivieren (GARTHWAITE 1992; KLIMM et al. 1992). Dadurch wird wieder verstärkt Glutamat ausgeschüttet. Außerdem wirkt NO auf die Gefäßwand vasodilatorisch. Dies wirkt zwar in der Anfangsphase der Ischämie protektiv, da dadurch der Blutfluß im betreffenden Gewebe verbessert wird (IADECOLA 1997), führt aber bei einer Reperfusion, zu einer Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutflusses. Dieses kann, zusammen mit der Schädigung des Gefäßendothels aus der Ischämiephase zu einer Verstärkung des Hirnödems führen.

3) Durch die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Anhäufung kommt es außerdem zu einer Zerstörung der Zellmembran mit einer Anhäufung von freien Fettsäuren. Die genauen Mechanismen der Zerstörung der Zellmembran sind umstritten. Diskutiert wird aber, daß der Kalziumeinstrom das Enzym Phospholipase C aktiviert und dieses zu einem Zusammenbruch der Phospholipide in der Zellmembran führt, so daß es zu einer Anhäufung von freien Fettsäuren kommt. Eine andere Theorie besagt, daß die Ischämie zu einer cAMP-abhängigen Aktivierung der Phospholipase A führt. Ischämie führt zu einer schnellen Freisetzung von freien Fettsäuren (fFS), insbesondere zu einem Anstieg von Arachidonsäure. Arachidonsäure lagert sich in die Lipidmembran ein, wo sie zu Strukturveränderungen der Lipide und damit zu einer Zerstörung der Zellmembran

führt. Durch die Inhibition der  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Adenosintriophosphatase durch Arachidonsäure kommt es zu Zellödemen. Zusätzlich kommt es beim Abbau des erhöhten Arachidonsäurespiegels über den Cyclooxygenaseweg zur Bildung von Thromboxan und Prostaglandinen und zu einer weiteren Bildung von freien Radikalen. Diese Reaktion läuft begrenzt in der Ischämiephase ab, verstärkt sich jedoch bei der Reperfusion (TRAYSTMAN U. KIRSCH 1991).

4) Durch den Sauerstoffmangel kann außerdem die Elektronentransportkette nicht normal ablaufen, so daß die entstehenden Elektronen nicht mit  $1/2 \text{O}_2$  und  $\text{H}_2$  zu  $\text{H}_2\text{O}$  reagieren können. Durch die starke Reduktion der inneren Mitochondrienmembran können freie Radikale entstehen (TRAYSTMAN U. KIRSCH 1991).

5) Im weiteren Verlauf kommt es beim Abbau des geschädigten Gewebes zu Entzündungsreaktionen. Dabei werden durch Gliazellen, Monozyten und polymorphkernige Granulozyten freie Radikale gebildet (TRAYSTMAN u. KIRSCH 1991).

### 1.1.1 Mögliche therapeutische Maßnahmen

Aus den beschriebenen Mechanismen der Zellzerstörung kann man verschiedene Therapieansätze ableiten (PERUCHE u. KRIEGLSTEIN 1993):

Einer der vielversprechendsten Ansätze ist die Unterbrechung der Glutamat-Kaskade. Dies ist entweder durch eine Verminderung der Glutamat-Freisetzung oder durch Einsatz von Glutamat-Antagonisten die Wirkung des Glutamats an postsynaptischen Glutamat-Rezeptoren zu inhibieren. Zur Verminderung der Glutamat-Freisetzung beschreiben ZIVIN (1991) und CHOI (1992) eine Erhöhung des Adenosin-Spiegels, SWANSON (1990) erreicht die verminderte Freisetzung durch Methioninsulfoximin. Die Hemmung der Glutamat-Rezeptoren ist gut erforscht und es gibt eine Menge von Substanzen, die die Rezeptoren kompetitiv blockieren können, z.B. blockiert NBQX den AMPA-Rezeptor und MK-801 den NMDA-Rezeptor (SIESJÖ 1992 b; ASHWAL et al. 1993).

Desweiteren ist es möglich, die proteolytischen Enzyme, wie z.B. Calpain, mittels Calpaininhibitor I oder Leupeptin (RAMI u. KRIEGLSTEIN 1992) zu hemmen.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Senkung des intrazellulären Kalzium-Spiegels, was z.B. durch Kalziumantagonisten wie Nimodipine erreicht werden kann (MOHR 1992; SIESJÖ 1992 b).

Ein weiteres Behandlungskonzept ist die Antagonisierung der entstehenden Radikale. In dieser Gruppe gibt es zwei Ansätze. Zum einen die Verhinderung der Radikalbildung, zum Beispiel durch Xanthinoxidaseinhibitoren (Allopurinol) und NO-Synthase Inhibitoren (z.B. L-NAME) (DAWSON 1994) und zum anderen die Bindung überschüssiger Radikale, z. B. durch DMSO (TRAYSTMAN u. KIRSCH 1991),  $\alpha$ -Tocopherol, 21-Aminosteroide (z.B. Tirilazad) (MARUKI 1992), Superoxid-dismutase (SOD) (CHAN 1996) und Ebselen (KNOLLEMA et al. 1996).

Eine weitere wichtige Therapie ist die Flüssigkeitstherapie, um einerseits die Perfusion im betroffenen Gebiet zu verbessern und andererseits Mittels Puffern die entstehenden Schäden zu verringern. Ein mehr globaler Therapieansatz ist die Senkung des Metabolismus z.B. durch Verminderung des Glukose-Spiegels oder Senkung der Körpertemperatur. Diese Therapien sind jedoch mehr als Ergänzung zu

den oben beschriebenen Therapieformen zu sehen oder um das Zeitfenster bis zur Reperfusion zu vergrößern.

Die derzeitige Therapie (GROND 1997) besteht neben einer Sekundärprophylaxe mit Heparin und Acetylsalicylsäure aus einer internistischen Basistherapie. Das bedeutet eine Überwachung von Blutdruck, Blutzucker, Temperatur und Atmung des Patienten. Einer Abweichung von den Normalwerten wird durch Medikamente entgegengewirkt. Die Thrombolyse innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden wird in Europa nur in Rahmen von Studien angewandt. Neuroprotektive Substanzen, wie zum Beispiel Lubeluzol, haben sich bisher noch nicht klinisch bewährt. Studien über eine Kombinationstherapie von neuroprotektiven Substanzen und Thrombolyse sind in den USA initiiert.

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Ziel der Untersuchungen war zunächst die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Ischämiedauer und Ausmaß der durch den Infarkt und die Reperfusion auftretenden Schäden hinsichtlich Reproduzierbarkeit bei einem Hirninfarktmodell, bei geschlossener Schädelkalotte,. Für die Induktion der Ischämie wurde ein Faden, dessen Ende verdickt ist, durch die rechte A. carotis interna bis in die Hirngefäße vorgeschoben, so daß ein kompletter Verschuß der A. cerebri media erreicht wurde. Dabei werden alle anderen Hirnregionen durch den Kollateralkreislauf des Circulus arteriosus willisi weiterhin durchblutet. Der Faden wurde nach 1, 2, 3 oder 4 Stunden wieder entfernt, um eine Wiederdurchblutung der rechten mittleren Zerebralarterie zu erreichen. Im zweiten Teil der Arbeit wurde die neuroprotektive Wirkung eines Antioxidants (Ebselen) unter verschiedenen Versuchsbedingungen an diesem Modell untersucht. Dazu wurde bei männlichen Ratten mit Hilfe eines Fadenmodells durch einen kompletten Verschuß der mittleren Zerebralarterie (A. cerebri media) ein fokaler Schlaganfalls erzeugt. Die Auswirkungen wurden durch Vergleich mit Vehikel-behandelten Tieren ermittelt.

Zur Beurteilung wurden die Versuchstiere getötet, die Gehirne mit Triphenyl-Tetrazolium-Chlorid (TTC) gefärbt und entnommen.

## **1.3 Zur Methodik**

### **1.3.1 Wahl des Versuchsmodells**

Ziel eines solchen Tierversuchsmodells ist es, der humanpathologischen Situation möglichst nahe zu kommen. Um eine fokale zerebrale Ischämie zu erreichen, gibt es zwei Grundmodelle. Im ersten, welches von TAMURA (1981) erstmals beschrieben wurde, erreicht man eine fokale Ischämie durch Eröffnung der Schädelkalotte und dem anschließendem Verschuß der mittleren Zerebralarterie. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Erfolgskontrolle, da eine optische Kontrolle des Verschlusses erfolgen kann. Nachteilig dagegen sind die hohe operative Belastung, die Eröffnung des Schädels und die mechanische Beschädigung von Hirngewebe beim Verschuß der MCA.

Die zweite Methode wurde erstmals von KOIZUMI et al. (1986) beschrieben und von ZEA LONGA et al. (1989) modifiziert. Bei dieser Methode wird mittels eines intravasal geschobenen Nylonfadens der Abgang der mittleren Zerebralarterie verschlossen. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß die Operation sehr einfach durchzuführen ist und das Operationstrauma geringer ist als in der Methode von TAMURA (1981). Es wird eine ähnliche Situation, wie sie auch bei einem durch Thrombosierung oder Embolisierung der MCA verursachten Schlaganfall vorkommt, erzeugt. Die Reperfusion ist problemlos durch das Zurückziehen des Fadens durchführbar. Im Gegensatz zu der Kraniektomiemethode bleibt der Schädel intakt, so daß die Ödembildung besser beurteilbar ist. Ein Nachteil dieser Methode ist, daß der Erfolg der Okklusion nicht direkt beurteilbar ist. Wegen der Vorteile, die das Fadenmodell gegenüber dem Kraniektomiemodell bietet, wurde dieses Modell eingesetzt.

Als Narkose wurde eine Halothan-Lachgas-Narkose verwendet. Die meisten Narkotika haben eine hirnprotektive Wirkung. Um diesen Effekt zu minimieren, wurde eine Inhalationsnarkose gewählt, da durch die kurze Eliminationszeit eines gasförmigen Narkotikums die Beeinflussung der Versuchsergebnisse minimiert wird. WARNER (1991) berichtet, daß durch Barbiturate die Infarktgröße gegenüber Tieren, die mit Halothan oder Isofluran in Narkose versetzt wurden, wesentlich kleiner ist.

Neben Wistar-Ratten wurden auch Long-Evans-Ratten eingesetzt. ARONOWSKI et al. (1997) beschrieben bei Long-Evans-Ratten einen stärkeren Reperfusionsschaden nach temporärer Okklusion der MCA, als nach permanenter MCA-Okklusion. Bei spontan hypertensiven Ratten zeigte sich dieser Unterschied in der Infarktgröße zwischen temporären und permanenten Verschluss der MCA nicht.

### 1.3.2 Pharmakologie von Ebselen

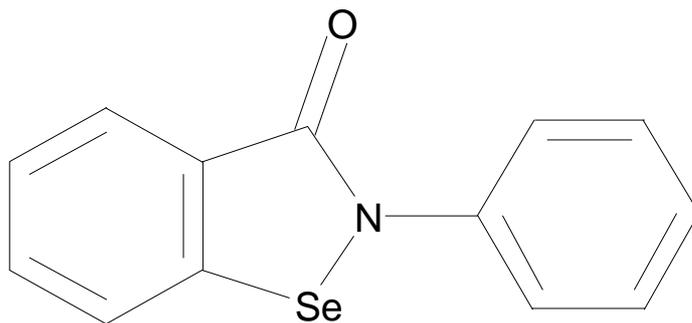


Abbildung 2: Strukturformel von Ebselen

Ebselen, 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on, ist ein selenhaltiges Antioxidans. Es wurde erstmals von MÜLLER et al. (1984) beschrieben.

Ebselen wird gut über die Darmwand resorbiert. In Modellstudien mit Rinderserumalbumin wurde eine rasche Proteinbindung von Ebselen festgestellt, möglicherweise an die reaktive Thiolgruppe bei Cys-34. Etwa 90% des Plasma-Ebselens sind in vivo an Serumalbumin gebunden, was die Bioverfügbarkeit jedoch nicht verändert (WAGNER et al 1994; SCHEWE 1995). In dieser Form wird es wahrscheinlich auch transportiert. Das im Ebselen vorkommende Selen ist nicht bioverfügbar; es erscheint nicht im körpereigenen Se-Pool. Überraschenderweise gibt es keine Unterschiede in der Aufnahme von freiem und Albumin-gebundenem Ebselen durch Hepatozyten, woraus geschlossen werden muß, daß der Transfer von Ebselen vom Albumin-Selensulfid zu anderen Thiol-Gruppen sehr effektiv ist und es Ebselen ermöglicht, sehr leicht vom Plasma in alle Zellkompartimente einzudringen.

Wenn Hydroperoxide vorhanden sind, kann an Albumin gebundenes Ebselen in freies Ebselen umgewandelt werden. Auf diese Weise kann das Thiol-Protein-gebundene Ebselen als Speicher dienen, aus dem Ebselen bei oxidativem Streß freigesetzt wird (SCHEWE 1995).

Die Wirkungsweise von Ebselen wurde von mehreren Autoren zusammengefaßt. So beschreiben COTGREAVE et al. (1989) *in vitro* eine antioxidative Wirkung, welche die Lipid-Peroxidation bei Mikrosomen und isolierten Zellen verhindert. Zusätzlich verfügt Ebselen über eine ähnliche Wirkung wie Glutathionperoxidase ("GSH-px-like"). Zusammen mit Thiol-Kosubstraten, wie Glutathion und N-Acetylcystein führt es zur Reduzierung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und anderen Hydroperoxiden. Diese Wirkung von Ebselen soll weiterhin die Umwandlung von Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) in ein inaktives Isomer katalysieren. Desweiteren beschreiben COTGREAVE et al. (1989), daß Ebselen eine Inhibition der Cyclo-Oxygenase, der PKc und der NADPH-Oxidase bewirken kann. Laut SCHEWE (1995) blockiert es außerdem IP<sub>3</sub> - Rezeptoren, welches ein Grund für die Verminderung des intrazellulären Ca<sup>2+</sup> -Spiegels sein könnte. Der Metabolismus von Ebselen wurde an isolierter Leber und intakten Ratten, Schweinen und an Probanden untersucht. Die Elimination von Ebselen erfolgt über Metabolisierung. Dabei wird der Isoselenazolring an der Se-N-Bindung geöffnet SIES (1995). In Studien wurde kein unverändertes Ebselen in Blut, Plasma, Urin oder der Galle gefunden. Im Gegensatz zu anderen selenhaltigen Stoffen hat Ebselen eine äußerst geringe Toxizität, was dadurch zu begründen ist, daß kein Selen während der Biotransformation freigesetzt wird.

In der Literatur wurden Dosierungen von Ebselen zwischen 4 mg Ebselen/kg KGW *i.p.* bis zu 600 mg Ebselen/kg KGW oral bei Mäusen und zwischen 3 und 100 mg Ebselen /kg KGW *i.p.* oder oral für Ratten angegeben (MATSUI et al. 1990; DAWSON 1995; SCHEWE 1995; TAKASAGO et al. 1997).