Universität Ulm

Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Prof. Dr. M. Georgieff

Die Bedeutung eines kombinierten Thromboxansynthetaseinhibitors und -rezeptorantagonisten auf Perfusion, Sauerstofftransport und Metabolismus des Hepatosplanchnikusgebietes im Endotoxinschock des Schweins

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Jürgen Altherr
aus Ulm

2002

Amtierender Dekan:	**Prof. Dr. R. Marre**
1. Berichterstatter:	**PD Dr. K. Träger**
2. Berichterstatter:	**Prof. Dr. U. Brückner**

Tag der Promotion: **12.12.2002**

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Definition und Pathophysiologie der Sepsis 1
1.2 Die Bedeutung der Splanchnikusregion in der Sepsis 2
1.3 Arachidonsäure-Metabolismus in der Sepsis 4
1.4 Auswirkungen der Eikosanoide auf das Hepatosplanchnikusgebiet 5
2 Methodik 8
2.1 Versuchstiere 8
2.2 Versuchsdurchführung 8
2.2.1 Prämedikation und Narkose 8
2.2.2 Operative Präparation 9
2.3 Studienprotokoll 11
2.3.1 Versuchsgruppen 11
2.3.2 Versuchsablauf und Meßzeitpunkte 12
2.3.3 Versuchsende 12
2.4 Meßwerterfassung 13
2.4.1 Hämodynamik 13
2.4.2 Intrakapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung 14
2.4.3 Sauerstofftransport 15
2.4.4 Metabolische Parameter 17
2.4.5 Tonometrie 23
2.4.6 Bestimmung der Eikosanoide 25
2.5 Statistische Auswertung 25
3 Ergebnisse 26
3.1 Zugeführte Endotoxinmenge 26
3.2 Eikosanoide 26
3.3 Hämodynamische Parameter und Sauerstofftransport 28
3.3.1 Globale Hämodynamik und globaler Sauerstofftransport 28
3.3.2 Regionale Hämodynamik und regionaler Sauerstofftransport 32
3.3.3 Intrakapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung 35
3.4 Regionale metabolische Parameter 37
3.5 Tonometrie 40

4 Diskussion 41
4.1 Diskussion der Methodik 41
4.1.1 Das Schwein als Versuchstier 41
4.1.2 Das Endotoxinmodell 41
4.1.3 Das Therapiekonzept 42
4.2 Diskussion der Ergebnisse 42
4.2.1 Eikosanoide 42
4.2.2 Globale Hämodynamik 43
4.2.3 Regionale Hämodynamik und Sauerstofftransport 44
4.2.4 Regionaler Metabolismus 45
4.3 Schlußfolgerung 47
5 Zusammenfassung 48
6 Literaturverzeichnis 50
7 Danksagung 59

Abkürzungsverzeichnis

6-keto-PGF1$_\alpha$	6-keto-Prostaglandin F1$_\alpha$
a$\bar{v}$DO$_2$	arterio-gemischtvenöse Sauerstoffdifferenz
CO	Herzzeitvolumen
cO$_2$	Sauerstoffgehalt
CVP	zentralvenöser Blutdruck
DO$_2$	Sauerstoffangebot
DO$_{2Leber}$	Sauerstoffangebot an die Leber
DTTX30	[5-Hexensäure, 6-[4-[2-[[(4-chlorophenyl)-sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]-6-(3-pyridinyl)-,(E)-]
E	Extinktion
EEG	Elektroenzephalogramm
EGP	endogene Glukoseproduktionsrate
EKG	Elektrokardiogramm
Ep	Anreicherung
F	Infusionsrate
FiO$_2$	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hb	Hämoglobin
HR	Herzfrequenz
IL	Interleukin
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
MZP	Meßzeitpunkt
NaCl	Natriumchlorid
O$_2$er	Sauerstoffausschöpfung
PAOP	pulmonalarterieller Verschlußdruck
PCO$_2$	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiv endexspiratorischer Druck
PGI$_2$	Prostazyklin
PO$_2$	Sauerstoffpartialdruck

R_a	Rate of appearance
R_d	Rate of disappearance
SO_2	Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
TNF_α	Tumornekrosefaktor α
TXA_2	Thromboxan A_2
TXB_2	Thromboxan B_2
VO_2	Sauerstoffverbrauch
VO_{2Leber}	Sauerstoffverbrauch der Leber
$\dot{Q}_{HA}$	Blutfluß der Arteria hepatica
$\dot{Q}_{HV}$	Blutfluß der Vena hepatica
$\dot{Q}_{Leber}$	gesamter Blutfluß der Leber
$\dot{Q}_{PV}$	Blutfluß der Vena portae

1 Einleitung

1.1 Definition und Pathophysiologie der Sepsis

Sepsis ist die komplexe systemische Reaktion des Organismus auf die Einschwemmung von Bakterien und Toxinen in die Blutbahn, in deren Folge es zu einer inflammatorischen Reaktion mit den klinischen Symptomen Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe und einer Leukozytose oder Leukopenie kommt [6]. Ursächlich für diese Reaktion ist die Bildung und Freisetzung von Mediatoren wie Interleukinen (IL), Tumornekrosefaktor α (TNF_α), Platelet activating factor (PAF), Arachidonsäuremetaboliten, aktivierte Komplementkomponenten und Gerinnungs- und Fibrinolyseprodukten sowie Stickstoffmonoxid (NO).
Interleukine vermitteln die Kommunikation zwischen Makrophagen und Lymphozyten. TNF_α ist in seiner proinflammatorischen Wirkung dem IL 1 sehr ähnlich, außerdem wirkt es zytostatisch und antiproliferativ auf Tumorzellen. Der Thrombozytenaktivierende Faktor (PAF) aktiviert das Gerinnungssystem und soll die Entstehung von Mikrothromben fördern. Die Metaboliten der Arachidonsäure haben Einfluß auf den Gefäßtonus, die Lymphozytenaktivität und die Antikörperproduktion, während das Komplementsystem der unspezifischen Immunabwehr von Bakterien dient. Außerdem haben einige aktivierte Komplementkomponenten eine modulierende Wirkung auf die Entzündungsreaktion und werden deshalb auch Anaphylatoxine genannt. NO verursacht eine Vasodilatation und hat eine bakterizide und entzündungshemmende Wirkung.

Eine Störung des Mediatorengleichgewichts im Rahmen der Sepsis führt zum klinischen Bild einer gestörten Makro- und Mikrozirkulation, wobei regional unterschiedlich sowohl eine pathologische Vasokonstriktion als auch eine Vasodilatation die Folge sein kann. Desweiteren kommt es zu Permeabilitätsstörungen des Gefäßendothels, einer Myokarddepression, zu einer Sauerstoffextraktionsstörung und schließlich auch zu einer unzureichenden nutritiven Versorgung des Gewebes. Im Vollbild des septischen Schocks, definiert als Sepsis induzierte Hypotension mit einem systolischen arteriellen Blutdruck kleiner 90 mmHg trotz adäquater Volumensubstitution, kommt es in Folge der Perfusionsstörungen zu einem progredienten Multiorganversagen mit den Sympto-

men Bewußtseinsstörung, Lungenversagen, Oligurie und Laktatazidose [6]. Multiorganversagen bedeutet eine beeinträchtigte Organfunktion, bei der die Homöostase ohne medizinische Intervention nicht aufrechterhalten werden kann [6].

Man kann hinsichtlich der klinischen Manifestation zwei Phasen der Zirkulationsstörung unterscheiden:
Zum einen eine hyperdyname Phase mit einem verminderten peripheren Widerstand, einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, die trotz dieser scheinbaren Hyperperfusion mit Zeichen einer regionalen Minderperfusion einhergehen kann, und zum anderen eine meist prognostisch ungünstige hypodyname Phase mit einem erhöhten peripheren Widerstand, einer Verminderung des Herzzeitvolumens und einer Hypotension, mit deutlichen Zeichen der globalen Minderperfusion.
Trotz einer Verbesserung der intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten und der Weiterentwicklung hochwirksamer Antibiotika ist der septische Schock eine der Haupttodesursachen auf Intensivstationen [9;64]. Die Mortalität ist in den letzten Jahren kaum gesunken und liegt zwischen 40-60% [9;53].

1.2 Die Bedeutung der Splanchnikusregion in der Sepsis

Dem Hepatosplanchnikusgebiet wird in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung bei der Entstehung von Sepsis, septischem Schock und Multiorganversagen zugemessen [5;44]. Die Splanchnikusregion wird zum einen als „Motor“ bei der Entstehung des Multiorganversagens angesehen [11], zum anderen als eine Sepsisquelle selbst.
Die Splanchnikusregion wird in einem Editorial von Dantzker [17] auch als „Kanarienvogel“ des Körpers beschrieben: Die Darmmukosa ist eines der ersten Organe, die durch eine unzureichende Perfusion und Oxygenierung geschädigt werden und so ähnlich schnell und empfindlich auf eine Hypoxie reagiert wie der Vogel selbst. Sie stellt daher ein sensibles Warnsystem des ganzen Körpers für eine drohende Hypoxie dar [17].

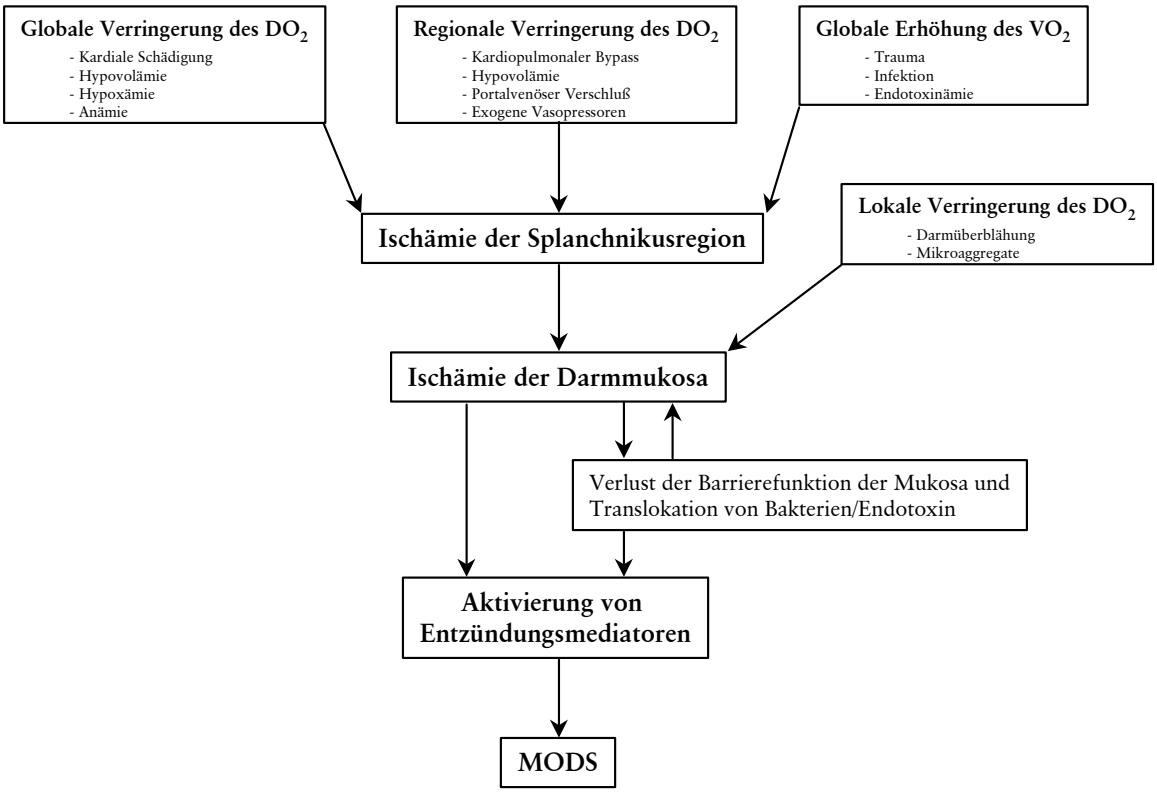

Abb. 1: Die Rolle des Darms bei der Entstehung des MODS, modifiziert nach [47]

DO_2 = Sauerstoffangebot, VO_2 = Sauerstoffverbrauch, MODS = *m*ulti *o*rgan *d*ysfunction *s*yndrome (Multiorganversagen)

Eine Vasokonstriktion im Hepatosplanchnikusgebiet ist eine frühe Reaktion auf eine Verringerung des globalen Sauerstoffangebots und auf eine gestörte Hämodynamik [52] und führt zu einer Umverteilung des Blutflusses zugunsten „lebenswichtiger" Organe wie Herz und Gehirn. Diese Umverteilung ist überproportional größer als in anderen Gebieten [47]. Eine daraus resultierende Minderversorgung der Darmwand kann zum Verlust der Integrität der Mukosabarriere führen und so eine Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf begünstigen. Das wiederum hat eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren zur Folge, welche die Entwicklung einer Sepsis und eines Multiorganversagens unterstützen [47].

In der hyperdynamen Phase einer Sepsis kommt es beim Menschen zu einem deutlichen Anstieg des Blutflusses und der Sauerstoffverfügbarkeit im Hepatosplanchnikusgebiet [14;16;66] mit einem jedoch überproportional gesteigerten Sauerstoffbedarf. Als Ursache für den erhöhten Sauerstoffbedarf kommt der für die Sepsis typische Hypermetabo-

lismus mit einer gesteigerten endogenen hepatischen Glukoseproduktion in Frage [16]. Trotz der gesteigerten Sauerstoffverfügbarkeit kann es zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot kommen [15;16] bis hin zu einer pathologischen Abhängigkeit von Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffverfügbarkeit [19;62].

1.3 Arachidonsäure-Metabolismus in der Sepsis

Die Arachidonsäure gehört in die Gruppe der mehrfach ungesättigten Fettsäuren und ist Bestandteil von Zellmembranphospholipiden. Das Enzym Phospholipase A_2 spaltet die Arachidonsäure von den Membranlipiden ab und setzt diese frei. Freigesetzte Arachidonsäure kann über zwei verschiedene Stoffwechselwege metabolisiert werden: über das Enzym Cyclooxygenase oder Lipoxygenase (siehe Abb. 2). Eine Vielzahl unterschiedlicher Entzündungsmediatoren können zu einer Aktivierung des Enzyms Phospholipase A_2 beitragen und so eine Freisetzung der Arachidonsäure bewirken.

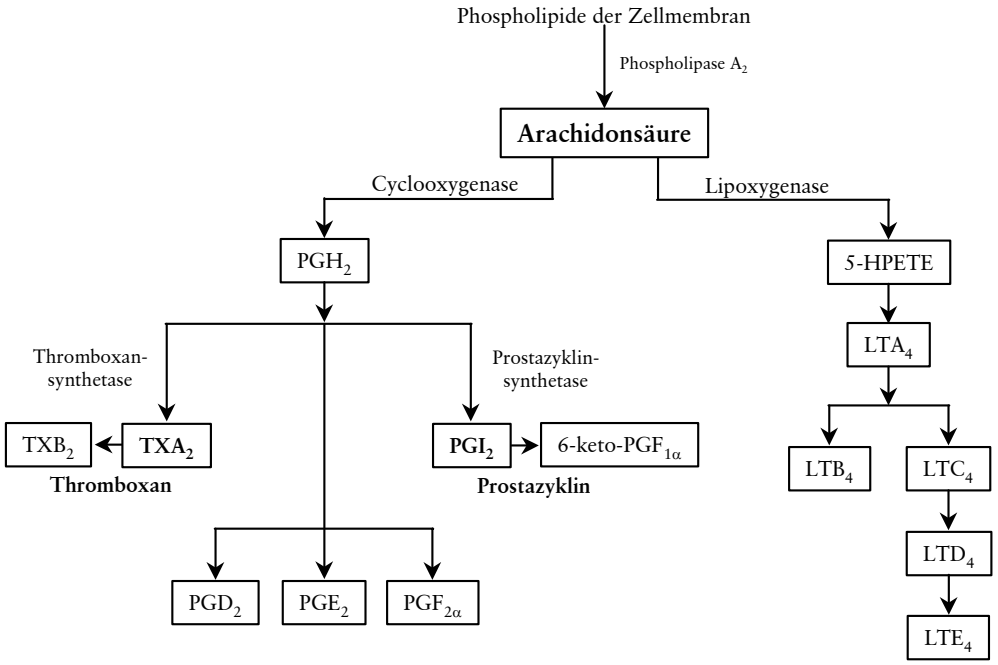

Abb. 2: Schema des Arachidonsäuremetabolismus

PG = Prostaglandin, TX = Thromboxan, LT = Leukotrien, HPETE = Hydroperoxyeicosatetraensäure

Die Eikosanoide Prostazyklin (PGI_2) und Thromboxan (TXA_2) sind in der Pathophysiologie der Sepsis und des septischen Schocks auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkun-

gen von wesentlicher Bedeutung [4;13;18]. Prostazyklin ist ein potenter Vasodilatator, hemmt die Thrombozytenaggregation und hat zytoprotektive und membranstabilisierende Eigenschaften [42]. Thromboxan hingegen bewirkt eine Vasokonstriktion und verstärkt die Thrombozytenaggregation [42]. Es gilt als zentraler Mediator von Schock und Ischämie.

Klosterhalfen [38] konnte nach Endotoxinapplikation bei Schweinen einen charakteristischen zeitlichen biphasischen Verlauf der Eikosanoidkonzentrationen im Plasma zeigen.

Eikosanoide werden nicht im Gewebe gespeichert, sondern bei Bedarf produziert und freigesetzt. Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt 2 - 3 Minuten für Prostazyklin [57] und 30 Sekunden für Thromboxan [13]. Prostazyklin wird dabei nichtenzymatisch in das stabile Hydrolyseprodukt 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ umgewandelt, Thromboxan wird zum metabolisch inaktiven TXB_2 hydrolysiert.

1.4 Auswirkungen der Eikosanoide auf das Hepatosplanchnikusgebiet

Die Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels können die Wirkung anderer Mediatoren auf den Gefäßtonus modulieren. So wird zum Beispiel eine durch Noradrenalin oder Angiotensin II ausgelöste Vasokonstriktion durch PGI_2 und seine Abbauprodukte vermindert [36]. Die exogene Zufuhr von PGI_2 im Endotoxinschock führt zu einem gesteigerten Blutfluß in Leber und Darm [42;55]. Bei Patienten im septischen Schock konnte durch exogene Zufuhr von Prostazyklin zum einen eine Verbesserung der Mikrozirkulation und der Splanchnikusoxygenierung [54] zum anderen eine Verbesserung der oxidativen Glukoseverwertung [58] erzielt werden. Oettinger [51] konnte zeigen, daß eine erhöhte Prostazyklinkonzentration beziehungsweise ein verändertes Thromboxan/Prostazyklin Verhältnis zugunsten des Prostazyklins mit einer Erhöhung der Überlebensrate bei Patienten im septischen Schock einhergeht.

Die therapeutische Veränderung des Thromboxan/Prostazyklin Verhältnisses zugunsten des Prostazyklins wird als eine Möglichkeit gesehen, die Sepsis induzierten hämodynamischen Veränderungen und Organdysfunktionen positiv zu beeinflussen [57].

In der klinischen Anwendung jedoch ist die Gabe von exogenem Prostazyklin auf Grund von Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall und daraus resultierender Tachykardie, einer Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches und einer Thrombozytenaggregationshemmung nur begrenzt möglich [57].
Aus diesem Grund stellt die Verwendung eines Thromboxansynthetaseinhibitors und -rezeptorantagonisten für die Modulierung des Thromboxan/Prostazyklin Quotienten eine Alternative dar.

An Sepsis- und Ischämie/Reperfusionsmodellen mit Kleintieren konnten positive Wirkungen sowohl durch die Blockade der Thromboxansynthetase [32] als auch mit einem Thromboxanrezeptorantagonisten [1;10;61] gezeigt werden.
Bei all diesen Modellen handelt es sich jedoch um vorbehandelte Versuchstiere, das heißt der Synthetaseinhibitor und auch der Rezeptorantagonist wurden vor der Endotoxinexposition beziehungsweise vor Ischämie/Reperfusion verabreicht.

An Großtiermodellen konnten die typischen Kreislaufveränderungen durch eine Vorbehandlung mit Thromboxanrezeptorantagonisten und -synthetasehemmern in einem Verbrennungsmodell am Schwein [34] abgeschwächt werden, in einem Endotoxinmodell am Schaf [27] konnten sie sogar verhindert werden. Nach Gabe eines Thromboxansynthetaseinhibitors im Endotoxinschock des Schweins konnte ein positiver Effekt sowohl auf die hämodynamischen Veränderungen als auch auf die pulmonale Hypertension beobachtet werden [43].

Einer Erhöhung der endogenen Prostazyklinkonzentration einerseits und einer Verringerung der Thromboxankonzentration beziehungsweise einer Blockade der Thromboxanrezeptoren andererseits könnte deshalb eine therapeutische Bedeutung zukommen.

Wir untersuchten daher an einem Schweinemodell im hyperdynamen septischen Schock [56], das im Gegensatz zu den oben dargestellten Modellen der klinischen Situation einer Sepsis beim Menschen entspricht, ob die Veränderung des Thromboxan/Prostazyklin Verhältnisses zugunsten des Prostazyklins durch die Anwendung des potenten und selektiven kombinierten Thromboxansynthetaseinhibitors und –rezeptorantago-

nisten DTTX30 [5-Hexensäure, 6-[4-[2-[[(4-chlorophenyl)-sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]6-(3-pyridinyl)-,(E)-] [31] Auswirkungen auf die globale und regionale Hämodynamik des Hepatosplanchnikusgebietes und dessen Energiemetabolismus zeigt [45;63].

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Läßt sich die Thromboxansynthese in unserem Modell pharmakologisch hemmen und eine Veränderung des Thromboxan /Prostazyklin Verhältnisses herbeiführen?
- Welchen Effekt hat der Einsatz des selektiven kombinierten Thromboxansynthetaseinhibitors und -rezeptorantagonisten DTTX30 auf die systemische Hämodynamik und die systemischen Sauerstofftransportparameter?
- Welche Veränderungen zeigen sich im Bereich der regionalen Hämodynamik und Mikrozirkulation des Hepatosplanchnikusgebietes?
- Welchen Einfluß hat DTTX30 auf Parameter des Stoffwechsels und der zellulären Energiebilanz?

2 Methodik

2.1 Versuchstiere

Nach Genehmigung des Versuchsvorhabens durch die Tierschutzkommission des Landes Baden-Württemberg (Regierungspräsidium Tübingen Az 37-9185.81-3) wurden Schweine beiderlei Geschlechts in die Untersuchung einbezogen. Untersucht wurden insgesamt 27 Schweine mit einem Körpergewicht zwischen 35 und 58 kg. Die Haltung der Tiere erfolgte durch das Tierforschungszentrum der Universität Ulm. Die Tiere wurden 24 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gehalten, jedoch mit freiem Zugang zu Wasser.

2.2 Versuchsdurchführung

2.2.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation der Versuchstiere erfolgte etwa eine Stunde vor Versuchsbeginn mit Atropin (2,5 mg Atropinsulfat®, Braun, Melsungen) und Azaperon (150 - 200 mg, Stresnil®, Janssen, Neuss) i.m.

Zur Narkoseeinleitung wurde ein intravenöser Zugang mit einer Venenverweilkanüle (Viggo Venflow® ∅ 1,2 mm) über eine Ohrvene angelegt. Die O_2-Sättigung wurde mit einem Clip am Schwanz pulsoxymetrisch überwacht. Die Narkoseeinleitung mit Pentobarbital (10 $mg*kg^{-1}$, Nembutal®, Sanofi Wintrop, München) und Ketamin (1,5 - 2,0 $mg*kg^{-1}$, Ketavet®, Park-Davis, Berlin) erfolgte über den i.v. Zugang der Ohrvene. Das Schwein wurde auf einem OP-Tisch in Rückenlage gelagert, orotracheal intubiert und kontrolliert beatmet (Servo 900B, Siemens, Erlangen). Die Beatmung erfolgte volumenkonstant mit einem Tidalvolumen von 15 $ml*kg^{-1}$. Die Atemfrequenz wurde auf 10 - 12 $Atemhübe*min^{-1}$ eingestellt, um den $PaCO_2$ zwischen 35 - 40 mmHg zu halten. Während der chirurgischen Präparation verwendeten wir ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (FiO_2 0,35), während der Beobachtungszeit ein Luft-Sauerstoff-Gemisch. Dabei wurde der FiO_2 so gewählt, daß eine arterielle O_2-Sättigung > 90% erreicht wurde. Der PEEP wurde zunächst auf 5 cm H_2O eingestellt und im Versuchsverlauf

dem Gasaustausch angepaßt. Das Verhältnis von Inspirationsdauer zu Exspirationsdauer betrug 1:2.

Die Narkose wurde mit 300 $mg*h^{-1}$ Pentobarbital als Dauerinfusion über einen Perfusor (Perfusor®, Braun, Melsungen) aufrechterhalten. Zusätzlich erhielten die Tiere alle vier Stunden Buprenorphin (0,3 mg, Temgesic®, Boehringer Mannheim). Die Narkosetiefe wurde durch kontinuierliche EEG-Aufzeichnung über Nadelelektroden (Neurotrac, Interspec Inc., USA) überwacht. Die Relaxierung erfolgte mit Alcuronium (14 $mg*h^{-1}$, Alloferin®, Hoffmann-La Roche, Basel) als Dauerinfusion über einen Perfusor. Über Plattenelektroden wurde mit einem HP-Monitor (HP 66S, Hewlett Packard, Palo Alto, USA) kontinuierlich ein EKG abgeleitet.

Als Basisinfusion wurde eine Ringerlaktat-Lösung intraoperativ in einer Dosierung von 10 $ml*kg^{-1}*h^{-1}$ und im weiteren postoperativen Verlauf von 7 $ml*kg^{-1}*h^{-1}$ infundiert.

2.2.2 Operative Präparation

Die rechte und linke V. jugularis, die rechte V. submandibularis und beide Aa. femorales wurden chirurgisch freipräpariert. Über die linke V. jugularis wurde ein zentralvenöser Katheter (7 Fr Double lumen, Arrow, Reading, PA, USA) zur Infusion der Medikamente, Infusionslösungen und Isotopentracer in die V. cava sup. eingeführt. Unter Ultraschallkontrolle wurde über die rechte V. jugularis ein Angiographiekatheter (7 F Multipurpose A-1, Cordis, Roden, Niederlande) in einer Lebervene plaziert. Ein Pulmonalarterienkatheter (93A 754 7F, Baxter Healthcare, Irvine, USA) wurde zur Messung des zentralen Venendruckes (CVP), des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP) und des pulmonalarteriellen Verschlußdruckes (PAOP) über ein Einführungsbesteck in der rechten V. submandibularis in die A. pulmonalis eingeschwemmt.

In die rechte A. femoralis wurde ein Katheter (4 Fr Einführungsset, Pulsion Medical Systems, München) zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und zur Blutentnahme eingeführt.

Über ein 4 Fr Einführungsset (Pulsion Medical Systems, München) in der linken A. femoralis wurde ein 3 Fr Thermodilutions-Fiberoptikkatheter (FT-Pulsioncath PV

2023, Pulsion Medical Systems, München) zur Doppelindikatordilutionsmessung in der distalen Aorta plaziert.
Eine mediane Laparotomie ermöglichte den Zugang zum Abdomen. Die V. portae und die A. hepatica communis wurden distal vom Abgang der A. gastroduodenalis dargestellt. Über diesen Gefäßen wurden vorkalibrierte perivaskuläre Ultraschall-Flußsonden (Transonic Systems, Ithaca, USA) positioniert. In die V. portae wurde außerdem ein doppellumiger 4 Fr Katheter (CS-16402, Arrow, Reading, USA) für portalvenöse Blutentnahmen eingeführt. Über der Leber wurde durch die Bauchwand ein trichterförmiges Glasgefäß nach außen geführt, um die Positionierung des EMPHO-Lichtleiters auf der Leberoberfläche zu ermöglichen. Über eine antimesenteriale Inzision im Ileum wurde eine Tonometriesonde (TRIP Sigmoid Catheter, Tonometrics, Helsinki) plaziert und durch die Bauchwand nach außen geführt.
Zur Ableitung von Aszites diente eine Drainage, die subhepatisch plaziert und durch die Bauchwand nach außen geführt wurde.
Der Urin wurde über einen suprapubischen Blasenkatheter abgeleitet.
Alle Katheter wurden an ihrer Eintrittsstelle fixiert und die entstandenen Wunden chirurgisch versorgt.

Die Katheter zur Druckmessung wurden an ein kontinuierliches Spülsystem (Intraflow II, Sorensen Research, USA) angeschlossen und mit Druckaufnehmern (Medex MX 80 pressure transducers, Medex Inc., Hillard, USA) verbunden. Die Meßdaten wurden auf einem Monitor (HP 66S, Hewlett Packard, Palo Alto, USA) graphisch und digital dargestellt.

Nach Abschluß der operativen Instrumentierung folgte im Versuchsablauf eine achtstündige Ruhephase für das Versuchstier, die zum einen eine Erholung vom operativen Trauma, zum anderen aber auch den Ausschluß operativ bedingter Komplikationen ermöglichen sollte.

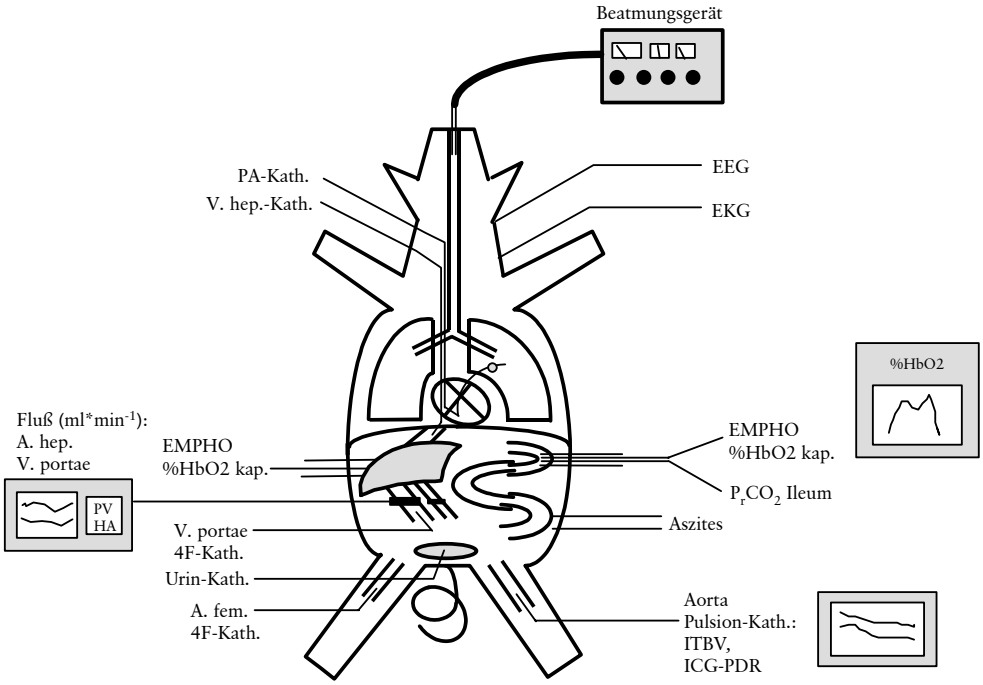

Abb. 3: Schematische Darstellung der Instrumentierung

PA-Kath. = Pulmonalarterienkatheter, V. hep. = Vena hepatica, V. portae = Vena portae, A. fem. = Arteria femoralis, A. hep. = Arteria hepatica, EEG = Elektroenzephalogramm, EKG = Elektrokardiogramm, ITBV = intrathorakales Blutvolumen, ICG = Indocyaningrün, PDR = *p*lasma *d*isappearance *r*ate; Plasmaextraktionsrate, P_rCO_2 = intramukosaler CO_2-Partialdruck, HbO_2 = kapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung

2.3 Studienprotokoll

2.3.1 Versuchsgruppen

Die Tiere wurden randomisiert einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

Kontrollgruppe (Schock ohne Pharmakotherapie) ETX (n=16)

Bei diesen Versuchstieren wurde durch i.v. Zufuhr von Endotoxin (E. coli Lipopolysacharid B 0111:B4, DIFCO Laboratories, Detroit, USA; 20 $mg*l^{-1}$ in 5% Glukose) über einen Perfusor ein hyperdynamer septischer Schock ausgelöst und bis zum Versuchsende aufrechterhalten. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde von zunächst 4 $ml*h^{-1}$ schrittweise alle 20 Minuten erhöht, bis ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) von 50 mmHg erreicht wurde, und schließlich so angepaßt, daß eine moderate pulmonale Hypertension mit einem MPAP von ≈ 35 - 40 mmHg bis zum

Ende des Versuchs aufrechterhalten werden konnte. Zusätzlich erhielten die Versuchstiere zur Schocktherapie Hydroxyethylstärke (Infukoll® HAES 6%, Serumwerk, Bernburg), um den mittleren arteriellen Druck (MAP) > 60 mmHg zu halten, und eine Infusionslösung bestehend aus 10% Glukose und 10% Xylit (GX 20%, Pharmacia, Erlangen), um den arteriellen Blutzuckerspiegel zwischen 80 und 100 $mg*dl^{-1}$ aufrechtzuerhalten.

Therapiegruppe (Schock mit Pharmakotherapie) TRASI (n=11)

Bei diesen Tieren wurde analog zur Kontrollgruppe ein hyperdynamer septischer Schock ausgelöst. Zusätzlich zur HAES 6% und GX 20% Infusionslösung erhielten die Tiere dieser Gruppe 12 Stunden nach Beginn der Endotoxinzufuhr eine i.v. Therapie mit DTTX30 (Boehringer Ingelheim Pharma; 0,12 $mg*kg^{-1}$ als Bolus und anschließend 0,29 $mg*kg^{-1}*h^{-1}$ als Dauerinfusion) bis zum Versuchsende.

2.3.2 Versuchsablauf und Meßzeitpunkte

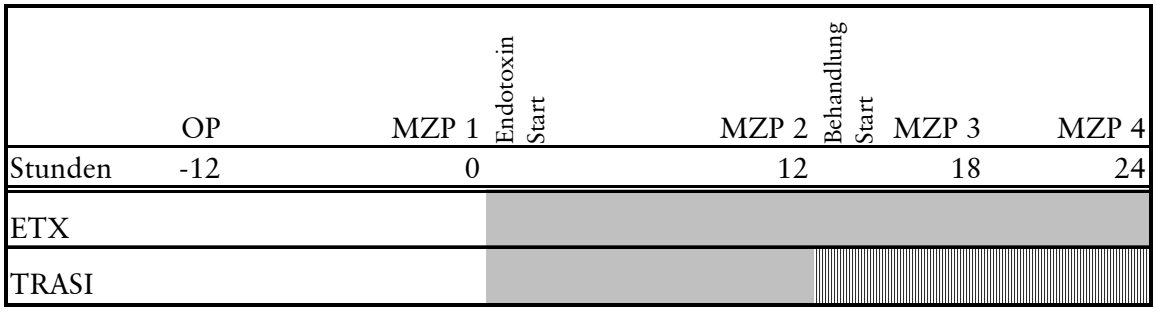

Abb. 4: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

MZP = Meßzeitpunkt

2.3.3 Versuchsende

Nachdem die letzten Versuchsdaten erhoben waren, wurden die Versuchstiere durch Injektion von Kaliumchlorid in tiefer Allgemeinnarkose getötet.

Anschließend führten wir eine Obduktion durch, um die korrekte Lage der Katheter bei Versuchsende zu überprüfen und um vorbestehende Organanomalien und stattgehabte Organschäden ausschließen zu können.

2.4 Meßwerterfassung

Parameter	MZP 1 0 h	MZP 2 12 h	MZP 3 18 h	MZP 4 24 h
Hämodynamik				
mittlerer arterieller Druck (MAP)	✓	✓	✓	✓
zentralvenöser Druck (CVP)	✓	✓	✓	✓
mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP)	✓	✓	✓	✓
Herzzeitvolumen (CO)	✓	✓	✓	✓
peripherer Gefäßwiderstand (SVR)	✓	✓	✓	✓
intrathorakales Blutvolumen (ITBV)	✓	✓	✓	✓
pulmonalarterieller Verschlußdruck (PAOP)	✓	✓	✓	✓
Blutfluß der A. hepatica und der V. portae	✓	✓	✓	✓
Blutgasanalyse	✓	✓	✓	✓
endogene Glukoseproduktion	✓	✓	✓	✓
Laktat	✓	✓	✓	✓
Pyruvat	✓	✓	✓	✓
EMPHO	✓	✓	✓	✓
Eikosanoide	✓	✓	✓	✓
Tonometrie	✓	✓	✓	✓

Abb. 5: Übersicht der erfaßten Parameter zu den Meßzeitpunkten

MZP = Meßzeitpunkt, h = Stunden nach Endotoxinstart

2.4.1 Hämodynamik

2.4.1.1 Globale Hämodynamik

Die Herzfrequenz, der zentralvenöse Druck (CVP), der mittlere arterielle Druck (MAP) und der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) wurden kontinuierlich gemessen.
Der pulmonalkapilläre Verschlußdruck (PAOP) wurde intermittierend gemessen.
Das Herzzeitvolumen (CO) wurde mit dem Thermodilutionsverfahren bestimmt. Hierzu wurden 3 - 4 mal 10 ml eiskalte NaCl-Lösung 0,9% über den Pulmonaliskatheter appliziert und aus dem Mittelwert der einzelnen Messungen das mittlere CO nach dem Stewart-Hamilton Verfahren berechnet.

Der periphere Gefäßwiderstand (SVR) wurde nach folgender Formel errechnet:

$$SVR = \frac{MAP - CVP}{CO} * 79{,}9 \quad [dyn * s * cm^{-5}]$$

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, CVP = zentraler Venendruck, CO =Herzzeitvolumen

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) wurde mit der transpulmonalen Doppelindikatordilutionsmethode bestimmt (COLD Z-021, Pulsion, München). Es umfaßt das enddiastolische Volumen des gesamten Herzens und das Volumen der Lungenstrombahn [60]. Hierfür wurden 10 ml kalte Lösung Indocyaningrün (2,5 mg*ml^{-1}, ICG, Pulsion, München; gelöst in aqua ad injectabila) injiziert.
Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) berechnet sich nach folgender Formel [60]:

$$ITBV = CO * mtt_{ICGAorta} \quad [ml]$$

CO = Herzzeitvolumen, mtt = *m*ean *t*ransit *t*ime

2.4.1.2 Regionale Hämodynamik

Mit Hilfe der Ultraschallflußsonden wurde der Blutfluß ($\dot{Q}$) der A. hepatica ($\dot{Q}_{HA}$) und der V. portae ($\dot{Q}_{PV}$) kontinuierlich gemessen und über einen Mehrfachkanalschreiber kontinuierlich graphisch aufgezeichnet. Der gesamte Blutfluß der Leber ($\dot{Q}_{Leber}$) errechnet sich aus der Summe der individuellen Werte von $\dot{Q}_{HA}$ und $\dot{Q}_{PV}$.

2.4.2 Intrakapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung

Die intrakapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung wurde mit dem Erlanger Mikrolichtleiterspektrophotometer (EMPHO, Bodenseewerk Gerätetechnik, Überlingen) gemessen [41].

Dieses Gerät arbeitet nach folgendem Prinzip [26]:
Das Licht einer Xenon-Hochdrucklampe wird über einen flexiblen Sendelichtleiter in das Gewebe eingestrahlt. Das vom Gewebe zurückgestreute Licht wird von sechs kreisförmig um den Sendelichtleiter angeordneten Empfängerlichtleitern an das Gerät zurückgeleitet und von einer rotierenden Interferenzverlaufsscheibe in monochromatisches Licht im Wellenlängenbereich von 528 – 628 nm zerlegt. Anschließend wird das

monochromatische Licht an einen Photomultiplier weitergeleitet und in ein analoges Stromsignal umgesetzt. Dieses Signal wird von einem analog-digital Wandler digitalisiert und mit einem Computer weiterverarbeitet.
Oxygeniertes Hämoglobin besitzt zwei Absorbtionsmaxima bei 542 nm und 577 nm, desoxygeniertes Hämoglobin hingegen nur ein Maximum bei 556 nm.
Auf Grund dieser unterschiedlichen Absorbtionsmaxima kann man nach der Theorie von Kubelka und Munk [40] die kapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung berechnen.

Ablauf der Messung:
Zu den jeweiligen Meßzeitpunkten wurden an sechs verschiedenen Stellen auf der Leberoberfläche und auf der Ileummukosa jeweils 300 Spektren aufgezeichnet, so daß pro Meßzeitpunkt und Tier 1800 Spektren aufgenommen wurden. Die Auswertung erfolgte offline. Dabei wurden artefaktbedingt fehlerhafte Spektren von der Auswertung ausgeschlossen.

2.4.3 Sauerstofftransport

2.4.3.1 Globaler Sauerstofftransport

Aus arteriellen und gemischtvenösen Blutproben wurde der PO_2 (NOVA Stat 5, Biomedical, Waltham, USA) sowie der Hämoglobingehalt (IL 482 CO-Oximeter, Instrumentation Laboratories, Lexington, USA; für Schweineblut kalibriert) gemessen. Hierfür wurde aus den entsprechenden Kathetern mit einer heparinisierten 2 ml Spritze Blut abgenommen.
Die Hämoglobinsauerstoffsättigung wurde mit dem CO-Oximeter IL 482 gemessen.
Der Sauerstoffgehalt (cO_2) der einzelnen Proben errechnet sich aus der Summe des chemisch gebundenen und des physikalisch gelösten Sauerstoffs nach folgender Formel:

$$cO_2 = (SO_2 * Hb * 1{,}34) + (PO_2 * 0{,}003) \quad [ml * dl^{-1}]$$

cO_2 = Sauerstoffgehalt [ml*dl^{-1}], SO_2 = Sauerstoffsättigung [%], Hb = Hämoglobin [g*dl^{-1}],
PO_2 = Sauerstoffpartialdruck [mmHg]

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($a\bar{v}DO_2$) wird folgendermaßen berechnet:

$$a\bar{v}DO_2 = c_AO_2 - c_{\bar{v}}O_2 \quad [ml * dl^{-1}]$$

c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, $c_{\bar{v}}O_2$ = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

Das Sauerstoffangebot (DO_2) berechnet sich wie folgt:

$$DO_2 = c_AO_2 * CO * 10 \quad [ml * min^{-1}]$$

c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, CO = Herzzeitvolumen

Die Sauerstoffausschöpfung (O_2er) läßt sich nach folgender Formel berechnen:

$$O_2er = \frac{a\bar{v}DO_2}{c_AO_2}$$

c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, $a\bar{v}DO_2$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) wird nach folgender Formel berechnet:

$$VO_2 = a\bar{v}DO_2 * CO * 10 \quad [ml * min^{-1}]$$

$a\bar{v}DO_2$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, CO = Herzzeitvolumen

2.4.3.2 Regionaler Sauerstofftransport

Aus Blutproben der V. portae und der V. hepatica wurden der PO_2 und der Hämoglobingehalt bestimmt (siehe 2.4.3.1).
Der Sauerstoffgehalt der V. portae und der V. hepatica ($c_{PV}O_2$, $c_{HV}O_2$) wurden analog zu den globalen Parametern (siehe 2.4.3.1) berechnet.

Das Sauerstoffangebot der Leber ($DO_{2\,Leber}$) wird folgendermaßen errechnet:

$$DO_{2\,Leber} = \left(c_{PV}O_2 * \dot{Q}_{PV} \right) + \left(c_AO_2 * \dot{Q}_{HA} \right) \quad [ml * min^{-1}]$$

$c_{PV}O_2$ = portalvenöser Sauerstoffgehalt, c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, $\dot{Q}_{PV}$ = portalvenöser Blutfluß, $\dot{Q}_{HV}$ = hepatovenöser Blutfluß

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz der Leber ($a\bar{v}DO_{2Leber}$) berechnet sich wie folgt:

$$a\bar{v}DO_{2Leber} = c_AO_2 + c_{PV}O_2 - c_{HV}O_2$$

c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, $c_{PV}O_2$ = portalvenöser Sauerstoffgehalt,
$c_{HV}O_2$ = hepatovenöser Sauerstoffgehalt

Der Sauerstoffverbrauch der Leber ($VO_{2\,Leber}$) berechnet sich wie folgt:

$$VO_{2\,Leber} = \left(c_AO_2 * \dot{Q}_{HA}\right) + \left(c_{PV}O_2 * \dot{Q}_{PV}\right) - \left[c_{HV}O_2 * \left(\dot{Q}_A + \dot{Q}_{PV}\right)\right] \quad [ml * min^{-1}]$$

c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt, $c_{PV}O_2$ = portalvenöser Sauerstoffgehalt, $c_{HV}O_2$ = hepatovenöser Sauerstoffgehalt,
$\dot{Q}_{HA}$ = hepatoarterieller Blutfluß, $\dot{Q}_{PV}$ = portalvenöser Blutfluß, $\dot{Q}_{HV}$ = hepatovenöser Blutfluß

Hieraus läßt sich die Sauerstoffausschöpfung der Leber ($O_2er_{\,Leber}$) berechnen:

$$O_2er_{\,Leber} = \frac{a\bar{v}DO_{2Leber}}{c_AO_2 + c_{PV}O_2}$$

$a\bar{v}DO_{2Leber}$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz der Leber, $c_{PV}O2$ = portalvenöser Sauerstoffgehalt,
c_AO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt,

2.4.4 Metabolische Parameter

2.4.4.1 Blutglukosespiegel und endogene Glukoseproduktion

Der Blutzuckerspiegel wurde mit einem automatischen Blutzuckermeßgerät (Glucometer Elite®, Bayer AG, Leverkusen) gemessen.

Die endogene Glukoseproduktion wurde mit der Stabilen-Isotope-Technik bestimmt [67]. Zum besseren Verständnis dieser Technik werden einige Begriffe zur methodologischen Beschreibung definiert:

Isotope: Chemisch identische Atome, die sich nur in der Anzahl der Neutronen unterscheiden.

Tracee: Substanz, die untersucht werden soll; hier Glukose.

Tracer: Hat die gleiche chemische Struktur wie der Tracee. Es wurde jedoch an einer oder mehreren Positionen des Moleküls ein Atom durch ein Isotop ersetzt. Wir ver-

wendeten [6,6-$^2H_2$]-Glukose (Mass Trace, Woburn, USA). Bei diesem Tracer wurden zwei Wasserstoffatome am C_6-Atom des Moleküls durch Deuterium (^2H) ersetzt.

Rate of appearance (R_a): Menge des Tracee, die pro Zeiteinheit in einem definierten Kompartiment auftritt.

Rate of disappearance (R_d): Menge des Tracee, die pro Zeiteinheit irreversibel aus einem definierten Kompartiment austritt.

Infusionsrate (F): Bezeichnet die Menge der exogenen Zufuhr des Tracers.

Anreicherung (E_p): Verhältnis von Tracer zu Tracee.

Priming: Verabreichung einer definierten Menge des Tracer als Bolus direkt vor Beginn der Tracerinfusion.

Man geht von einem vereinfachten Modell aus und nimmt an, daß die Verteilung und die Kinetik der zu untersuchenden Substanz in dem uns zugänglichen Kompartiment, dem Intravasalraum, dieselbe ist wie im gesamten Organismus.

Die markierte Substanz wird mit konstanter Geschwindigkeit in den Intravasalraum infundiert, bis sich ein Fließgleichgewicht (steady state) einstellt (siehe Abb. 6). Zu diesem Zeitpunkt erreicht die Anreicherung im Organismus ein Plateau (siehe Abb. 7). Um die Zeit bis zum Erreichen des Plateaus zu verkürzen, ohne dabei die Höhe der Anreicherung zu verändern, verabreicht man vor Beginn der konstanten Tracerinfusion eine definierte Menge an Tracersubstanz als Bolus in den zu untersuchenden Substratpool.

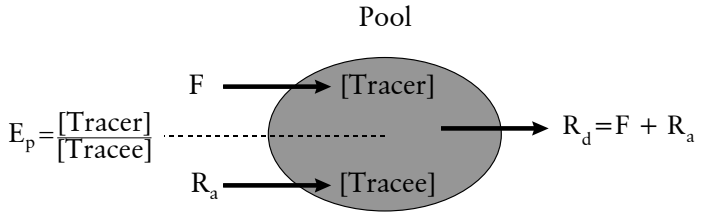

Abb. 6: Ein-Kompartiment-Modell unter steady state Bedingungen

E_p=Anreicherung , F=Infusionsrate, R_a=Rate of appearance, R_d=Rate of disappearence

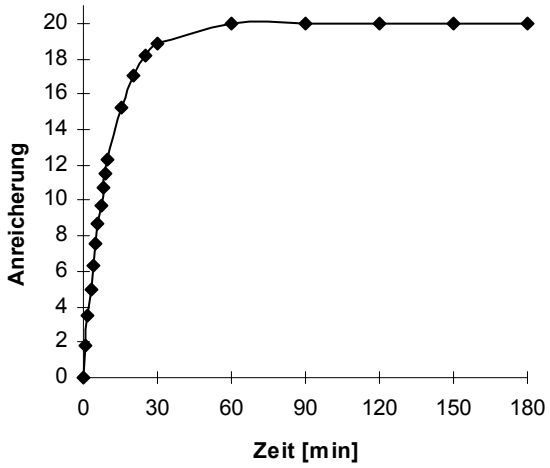

Abb. 7: Anreicherung bei konstanter Tracerinfusion

Die Rate of appearance (R_a) von Glukose berechnet sich folgendermaßen [22]:
Für die Anreicherung im Plateau gilt:

$$\frac{F}{R_a} = E_p \quad \Rightarrow \quad R_a = \frac{F}{E_p}$$

Berechnung der endogenen Glukoseproduktion:
Zur Berechnung der endogenen Glukoseproduktion muß von R_a noch die exogen zugeführte Glukose abgezogen werden.

Durchführung:
Die Primingdosis betrug 8 mg*kg^{-1} [6,6-$^2H_2$]-Glukose (Mass Trace, Woburn, USA). Der Tracer wurde über 90 Minuten mit 0,1 mg*kg^{-1}*min^{-1} [6,6-$^2H_2$]-Glukose (Mass Trace, Woburn, USA) infundiert.

Probenentnahme:
An den vier Meßzeitpunkten (siehe 2.3.2) wurden in 10minütigem Abstand drei arterielle Blutproben entnommen und der Mittelwert der darin gemessenen Plasmaanreicherung (E_p) errechnet.

Analytik:

Die Anreicherung wurde mit Hilfe eines Gaschromatographie/Massenspektrometers (HP 5890 GC, MS 5970 B; Hewlett-Packard, Palo Alto, USA) gemessen, nachdem die Glukose in das 1,5-Pentaacetat-Derivat überführt worden war [56].

2.4.4.2 Laktat- und Pyruvatkonzentration

Wir bestimmten zu den definierten Meßzeitpunkten (siehe 2.3.2) die arterielle, die hepatovenöse und die portalvenöse Laktat- und Pyruvatkonzentration als Mittelwert aus der jeweiligen Doppelbestimmung.

Laktatbestimmung:

Die Bestimmung erfolgte mit einem enzymatischen Test Kit (MPR 1 LACTAT, Boehringer Mannheim). Diesem Kit liegt folgendes Testprinzip zugrunde:

$$\text{L}-\text{Laktat} + \text{NAD}^+ \xleftrightarrow{LDH} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Da das Gleichgewicht dieser Reaktion auf der Seite von Laktat liegt, muß das Pyruvat in einem weiteren Reaktionsschritt verbraucht werden:

$$\text{Pyruvat} + \text{L}-\text{Glutamat} \xleftrightarrow{GPT} \text{L}-\text{Alanin} + \alpha-\text{Ketoglutarat}$$

Reagenzien:

Alle benötigten Reagenzien liegen dem Kit bei.

Laktat-Puffer:

Inhalt einer Flasche NAD mit 5 ml Puffer auflösen.

Enzym:

LDH und GPT als gebrauchsfertige Suspension

Lösung 3:
Ammoniumsulfat, ebenfalls schon gebrauchsfertig.

Durchführung:
Die Blutproben werden 10 Minuten bei 3000 U*min^{-1} zentrifugiert und das überstehende Plasma anschließend dekantiert.

Bestimmungsansatz für den Leerwert:
2,5 ml Laktat-Puffer, 50 μl Plasma und 50 μl Lösung 3 werden in eine Einmalküvette (10*10mm, Sarstedt, Nümbrecht) pipettiert und geschüttelt.

Bestimmungsansatz für die Probe:
Für den Probenansatz werden 2,5 ml Laktat-Puffer, 50 μl Plasma und 50 μl Enzym benötigt.

Nach 12 Minuten wird sowohl für den Leerwert als auch für die Probe die Extinktion bei 365 nm photometrisch gemessen (Spectronic Genesis II, Milton Roy, USA).

Berechnung der Konzentration (c):

$$c = 15{,}3 * (E_{Probe} - E_{Leerwert}) \quad [mmol * l^{-1}]$$

Pyruvatbestimmung:

Die Pyruvatbestimmung erfolgte enzymatisch nach folgendem Prinzip:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xleftrightarrow{LDH} \text{L–Laktat} + \text{NAD}^+$$

Zur Bestimmung werden folgende Reagenzien benötigt:

Puffer:

14 g Triethanolaminhydrochlorid (0,75 $mol*l^{-1}$; Triethanolaminhydrochlorid kristallisiert, Boehringer Mannheim) und 0,28 g EDTA-$Na_2H_2 \cdot 2\ H_2O$ (7,5 $mmol*l^{-1}$; EDTA, Boehringer Mannheim) in 80 ml Aqua bidest. lösen. Anschließend den pH-Wert mit NaOH (5 $mol*l^{-1}$) auf 7,6 einstellen und dann mit Aqua bidest. auf 100 ml auffüllen.

Lösung II:

30 mg NADH-Na_2 (Boehringer Mannheim) und 60 mg $NaHCO_3$ in 6 ml Aqua bidest. auflösen.

Enzym:

L-Laktat-Dehydrogenase (Boehringer Mannheim)

Durchführung:

Die Vollblut-Proben werden zuerst bei 4°C mit 3000 $U*min^{-1}$ 10 Minuten zentrifugiert. Zum Enteiweißen werden 2 ml Überstand (Plasma) mit 2 ml eiskalter Perchlorsäure (0,6 $mol*l^{-1}$, Boehringer Mannheim) versetzt und erneut zentrifugiert. Vom Überstand werden 3 ml abpipettiert und der pH-Wert mit KOH auf 7 eingestellt. Anschließend wird die Probe 30 Minuten auf Eis gestellt und dann nochmals 10 Minuten zentrifugiert.

Bestimmungsansatz für die Probe:

Vom Überstand werden 500 μl in eine Einmalküvette (10*10mm, Sarstedt, Nümbrecht) abpipettiert. Dann werden 500 μl Puffer, 500 μl bidestilliertes Wasser und 50 μl Lösung II hinzugegeben und geschüttelt.

Bestimmungsansatz für den Leerwert:
500 μl Puffer, 1000 μl bidestilliertes Wasser und 50 μl Lösung II werden in eine Küvette gegeben und geschüttelt.

Sowohl für den Leerwert als auch für die Probe wird mit einem Photometer (Spectronic Genesis II, Milton Roy, USA) die Extinktion E_0 bei 365 nm gemessen. Anschließend werden jeweils 10 μl Enzym hinzugegeben und nach 6, 8 und 10 Minuten die Extinktion gemessen, um sicherzustellen, daß die Reaktion zum Stillstand gekommen ist.

Berechnung der Pyruvatkonzentration in der Probe:
Nach der allgemeinen Berechnungsformel für die Bestimmung der Konzentration gilt:

$$c = \frac{V * MG}{\varepsilon * d * v * 1000} * \Delta E \quad [g * l^{-1}]$$

$V = 1{,}56$ [ml], $\varepsilon = 3{,}4$ [l*mmol^{-1}*cm^{-1}], $d = 1$ [cm], $v = 0{,}5$ [ml],

$\Delta E = (E_{0\,Probe} - E_{10\,Probe}) - (E_{0\,Leerwert} - E_{10\,Leerwert})$

2.4.5 Tonometrie

Das der Tonometrie zugrunde liegende Prinzip besteht darin, daß CO_2 auf Grund seiner physiochemischen Eigenschaften leicht durch verschiedenste Gewebeschichten diffundiert. Dabei stellt sich zwischen der Mukosa und dem Lumen eines viszeralen Hohlorgans ein Gleichgewicht ein. Mit der gastrointestinalen Tonometrie kann man somit durch die Messung des PCO_2 im Lumen auf den PCO_2 in der Mukosa schließen. Dafür wird über die Tonometriesonde Phosphatpuffer in einen an der Sondenspitze gelegenen semipermeablen Ballon injiziert. Nach einer angemessenen Äquilibrationszeit stellt sich zwischen dem PCO_2 in der Flüssigkeit innerhalb des Ballons und dem Lumen des Organs ein Gleichgewicht ein. Um nun den regionalen PCO_2 (P_rCO_2) zu messen, wird die Tonometerflüssigkeit anaerob aspiriert, mit einem Blutgasgerät analysiert und mit einem herstellerabhängigen Korrekturfaktor multipliziert.

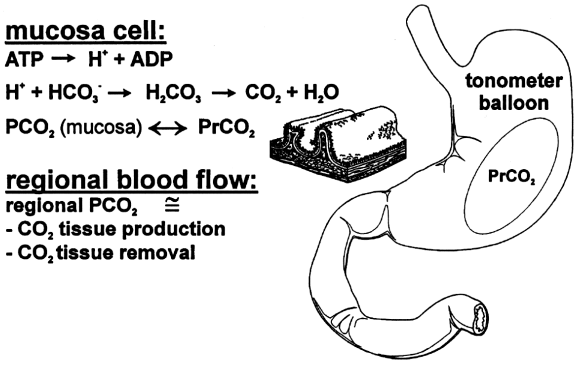

Abb. 8: Prinzip der gastralen Tonometrie, modifiziert nach [8]

ATP = Adenosintriphosphat, ADP = Adenosindiphosphat, H^+ = Wasserstoffion, HCO_3^- = Bicarbonat, H_2CO_3 = Kohlensäure, CO_2 = Kohlendioxid, H_2O = Wasser, PCO_2 = Kohlendioxidpartialdruck, P_rCO_2 = regionaler Kohlendioxidpartialdruck

Aus dem ermittelten P_rCO_2 und dem gleichzeitig bestimmten arteriellen $PaCO_2$ wurde die ileummukosal-arterielle PCO_2-Differenz berechnet als Parameter für die lokale CO_2-Homöostase.

Durchführung:

Die Tonometriesonde wird mit 3,5 ml Phosphatpuffer (pH 7,4; NOVA Biomedical, Waltham, USA) gefüllt. Nach einer Äquilibrationszeit von 2 Stunden werden zuerst 2,5 ml Phosphatpuffer abgezogen und verworfen, die verbleibenden 1,0 ml werden mit einem Blutgasgerät (NOVA Stat 5, Biomedical, Waltham, USA) analysiert.

2.4.6 Bestimmung der Eikosanoide

Es wurden als stabile Abbauprodukte von Thromboxan A_2 (TXA_2) und Prostazyklin (PGI_2) entsprechend Thromboxan B_2 (TXB_2) und 6-keto-Prostaglandin-$F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$) mit Hilfe eines Enzymimmunoassays (EIA) bestimmt.

Probengewinnung:
Arterielle und portalvenöse Blutproben wurden in EDTA-Monovetten (1,6 mg EDTA*ml^{-1} Blut; 2,7 ml, Sarstedt, Nümbrecht) entnommen, die zusätzlich noch 0,3 ml Indomethacin (1 mg*ml^{-1} gelöst in 0,1 M Natrium-Phosphatpuffer, pH 7,4) enthielten, um eine Prostaglandin- bzw. Thromboxansynthese *ex vivo* zu verhindern. Die Proben wurden sofort bei 4°C mit 3000 U*min^{-1} 10 Minuten zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde abpipettiert und bis zur Messung bei – 70°C aufbewahrt.

Bestimmung:
Die TXB_2 Konzentration wurde mit dem EIA System RPN 220 (BIOTRAK, Amersham International, England) bestimmt, die 6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ Konzentration mit dem EIA System RPN 221 (BIOTRAK, Amersham International, England). Für TXB_2 beträgt die Sensitivität 3,6 pg*ml^{-1}, für 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 3,0 pg*ml^{-1}.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SigmaStat (SPSS). Die tabellarisch dargestellten Werte entsprechen dem Median und dem Interquartilenbereich.
Um Veränderungen innerhalb einer Gruppe zwischen den Ausgangswerten und den Werten während des Endotoxinschockes beziehungsweise unter Therapie zu überprüfen, wendeten wir den Friedman Test für wiederholte Messungen gefolgt vom Student-Newman-Keuls Test an. Das Signifikanzniveau wurde auf $p<0,05$ festgelegt.
Veränderungen zwischen den Gruppen wurden mit dem Rangsummentest nach Mann-Whitney überprüft. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

3 Ergebnisse

Tabellarisch sind der Median und der Interquartilenbereich dargestellt. In den Abbildungen sind die Daten in Form von Boxplots mit Median, 25 und 75 Quantile und Minimum/Maximum dargestllt. Signifikanzen innerhalb einer Gruppe im Vergleich zu den Ausgangswerten sind mit § versehen, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit #.

3.1 Zugeführte Endotoxinmenge

Tab. 1: Zugeführte Endotoxinmenge

Gruppe	Endotoxininfusion [ng*min^{-1}*kg^{-1}]		
	12 h	18 h	24 h
ETX	7 (4-11)	12 (8-15)	10 (6-18)
TRASI	8 (5-9)	10 (8-15)	13 (8-18)

Den Tieren beider Versuchsgruppen wird trotz großer interindividueller Unterschiede eine vergleichbare Menge an Endotoxin kontinuierlich zugeführt.

3.2 Eikosanoide

In Abb. 9 ist die arterielle Plasmakonzentration für TXB_2 dargestellt. Nach Endotoxingabe steigt die TXB_2 Konzentration in beiden Gruppen signifikant an. Während die TXB_2 Konzentration in der ETX-Gruppe bis zum Versuchsende erhöht bleibt, supprimiert TRASI die arterielle Plasmakonzentration von TXB_2 ($p<0,001$) sogar unter den Ausgangsbereich.

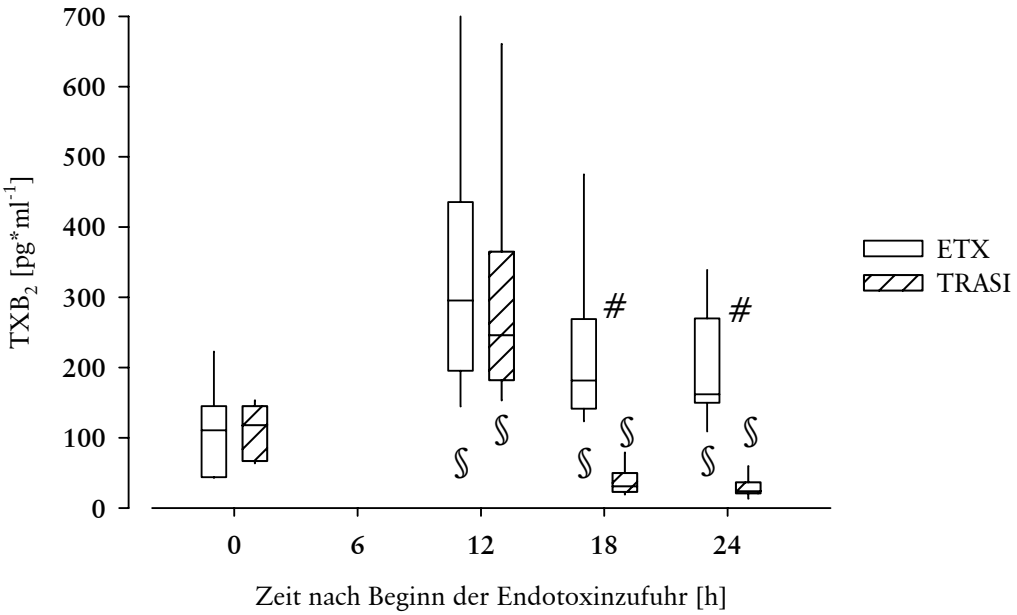

Abb. 9: Arterielle TXB_2 Plasmakonzentration

TXB_2 = Thromboxan B_2, § = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

Nach Beginn der Behandlung mit TRASI kommt es im arteriellen Plasma zu einem signifikanten Anstieg der 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ Konzentration, dem stabilen Metabolit des Prostazyklins, jedoch ohne statistische Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 10).

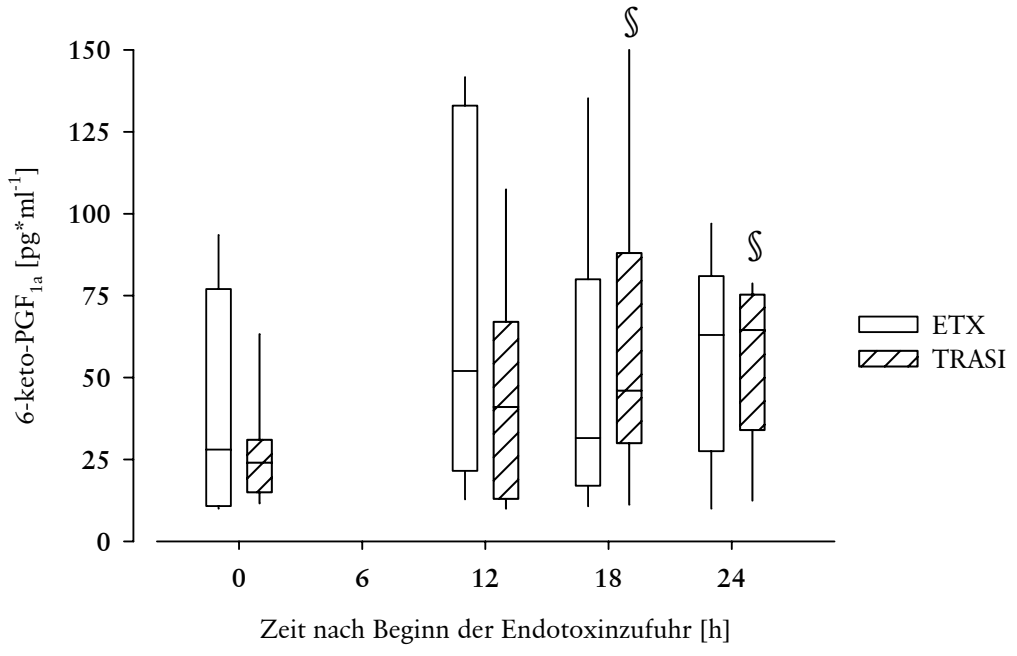

Abb. 10: Arterielle Konzentration von 6-keto-$PGF_{1\alpha}$

6-keto-$PGF_{1\alpha}$ = 6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$, § = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

Abb. 11 zeigt das arterielle TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ Verhältnis. TRASI bewirkt eine signifikante Verschiebung des $TXB_2/PGF_{1\alpha}$ Verhältnisses zugunsten des 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p<0{,}001$).

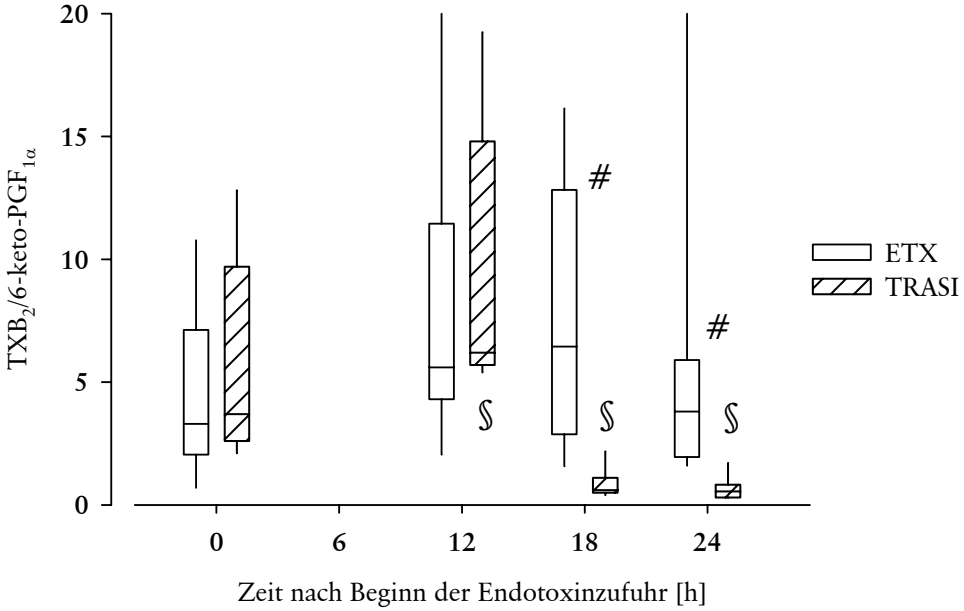

Abb. 11: Arterielles Thromboxan/Prostazyklin Verhältnis

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

3.3 Hämodynamische Parameter und Sauerstofftransport

3.3.1 Globale Hämodynamik und globaler Sauerstofftransport

Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion wird eine hyperdyname, normotensive Endotoxinämie erreicht und bis zum Versuchsende aufrechterhalten.

In Abb. 12 ist der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes dargestellt. In der ETX-Gruppe kommt es zu einem signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) über die Zeit, während DTTX30 diesen Abfall signifikant verhindert. Die hyperdyname Kreislaufsituation spiegelt sich im signifikant erhöhten Herzzeitvolumen (CO) wider (siehe Abb. 13). Außerdem kommt es zu einem signifikanten Abfall des

systemischen Gefäßwiderstands (SVR) (siehe Abb. 14). Im Vergleich zur ETX-Gruppe läßt sich unter der Therapie mit DTTX30 eine signifikant geringere Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands beobachten.

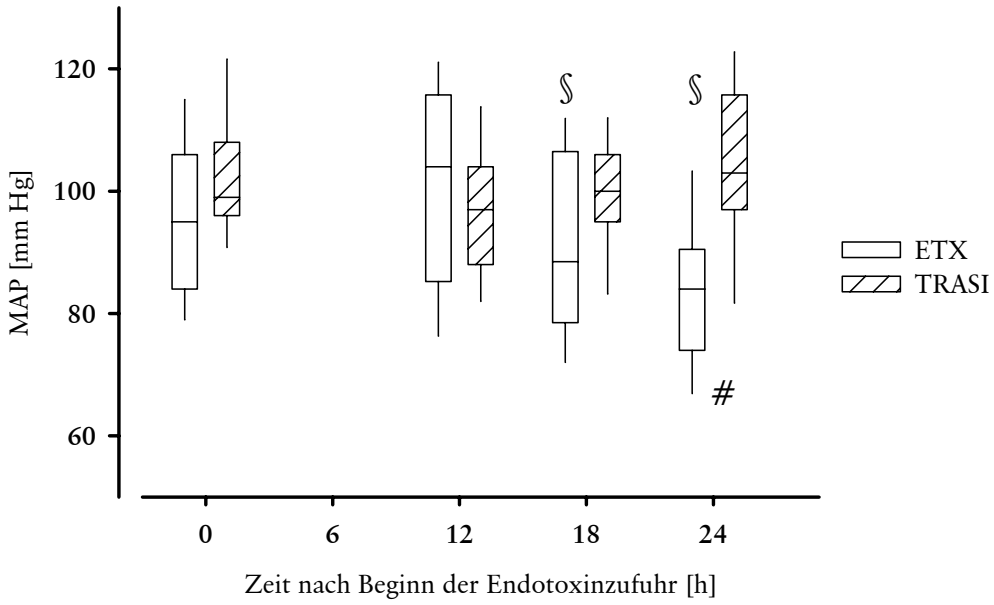

Abb. 12: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

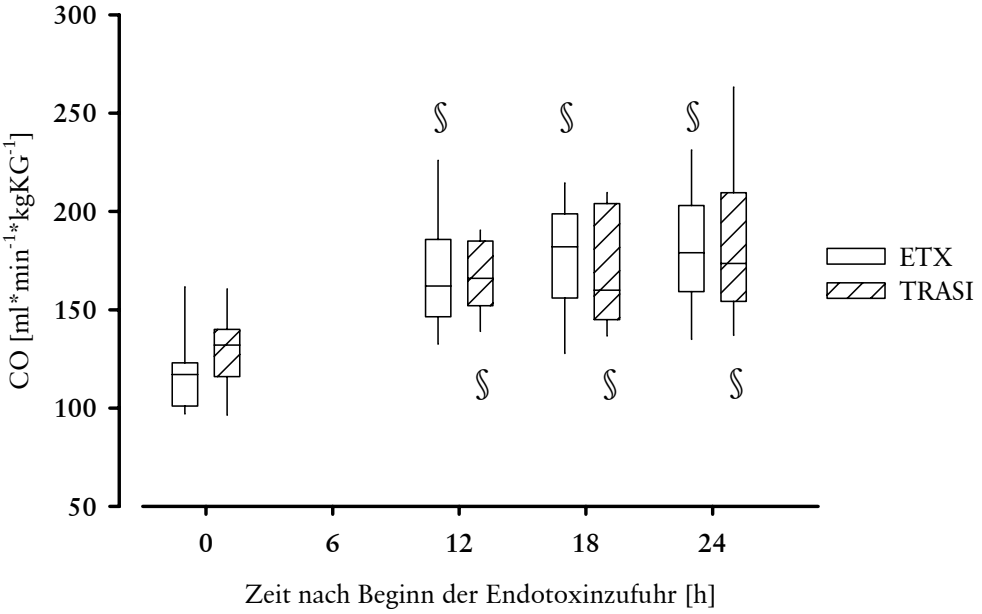

Abb. 13: Herzzeitvolumen (CO)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

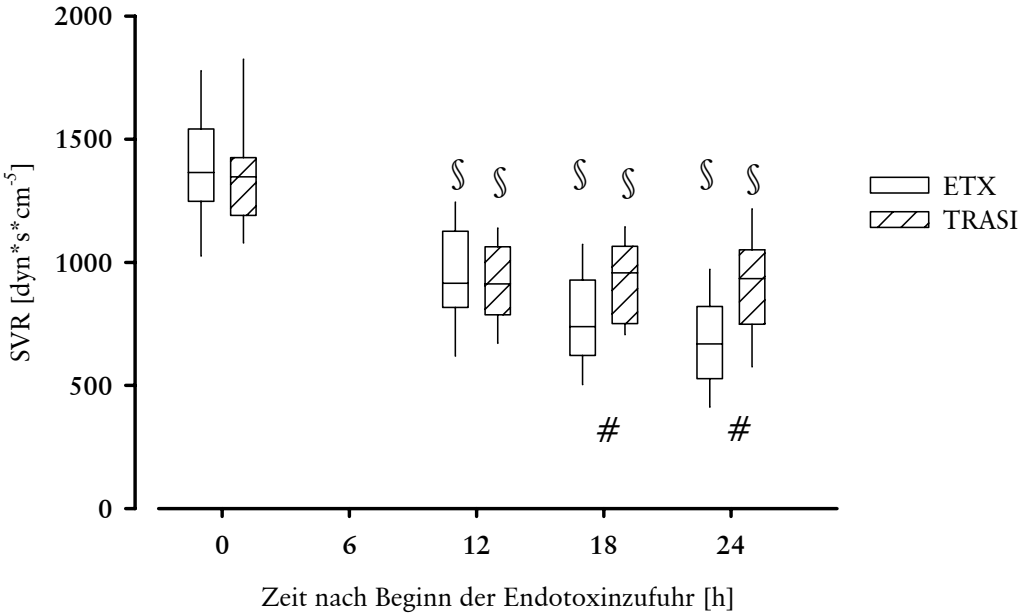

Abb. 14: Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

Die übrigen Parameter der globalen Hämodynamik sowie des globalen Sauerstofftransports sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg des ITBV in der ETX- und in der TRASI-Gruppe, ohne Unterschied zwischen den Gruppen. In der ETX-Gruppe kommt es zu einem leichten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) nach 24 Stunden. In der TRASI-Gruppe kann dieser Endotoxin induzierte Blutdruckabfall verhindert werden.

Endotoxin bewirkt einen deutlichen, signifikanten Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (MPAP) in beiden Versuchsgruppen.

Das globale Sauerstoffangebot (DO_{2sys}) stieg tendenziell parallel zum gesteigerten CO an, wobei dieser Anstieg nur in der ETX-Gruppe signifikant war, während der globale Sauerstoffverbrauch (VO_{2sys}) über die Zeit in beiden Gruppen unverändert blieb.

Tab. 2: Globale Hämodynamik und globaler Sauerstofftransport

Gruppe	Zeit	HR [1*min^{-1}]	CVP [mmHg]	MPAP [mmHg]	PAOP [mmHg]	ITBV [ml*kg^{-1}]	DO_{2sys} [ml*kg^{-1}*min^{-1}]	VO_{2sys} [ml*kg^{-1}*min^{-1}]
ETX	Ausgangswert	110 (99-119)	6 (4-9)	20 (19-24)	5 (5-7)	26 (24-29)	14 (12-14)	4,6 (4,0-4,8)
	12 h	111 (109-118)	14 § (12-16)	37 § (35-44)	14 § (11-20)	33 § (31-36)	17 § (15-20)	4,4 (4,1-5,0)
	18 h	113 (106-122)	16 § (13-19)	41 § (34-44)	17 § (14-19)	32 § (31-36)	16 § (13-19)	4,7 (4,2-4,9)
	24 h	114 (104-133)	17 § (14-20)	43 § (36-48)	16 § (14-21)	33 § (30-36)	16 § (12-17)	4,6 (4,1-5,2)
TRASI	Ausgangswert	113 (104-121)	10 (7-12)	25 (23-29)	9 (7-9)	28 (26,31)	14 (12-17)	4,8 (4,1-5,4)
	12 h	109 (104-115)	17 § (15-19)	42 § (36-45)	16 § (15-18)	30 § (29-34)	16 (13-17)	4,4 (3,9-5,1)
	18 h	116 (105-126)	18 § (17-19)	42 § (39-43)	18 § (16-20)	33 § (29-37)	13 (12-16)	4,1 (3,9-5,3)
	24 h	119 (104-133)	18 § (16-18)	41 § (39-43)	19 § (18-19)	33 § (32-35)	17 (13-19)	4,8 (3,9-5,3)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

HR = Herzfrequenz, CVP = zentraler Venendruck, MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAOP = pulmonalarterieller Verschlußdruck, ITBV = intrathorakales Blutvolumen, DO_{2sys} = globales Sauerstoffangebot, VO_{2sys} = globaler Sauerstoffverbrauch

3.3.2 Regionale Hämodynamik und regionaler Sauerstofftransport

In Tab. 3 sind der Leberblutfluß und der hepatische Sauerstofftransport dargestellt. In beiden Gruppen kommt es zu einem signifikanten Anstieg des portalvenösen Blutflusses ($\dot{Q}_{PV}$) über die Zeit, parallel zum gesteigerten CO, während sich der gesamte Blutfluß der Leber ($\dot{Q}_{Leber}$) nur in der TRASI-Gruppe signifikant verändert. Nach 24 Stunden kann in der TRASI-Gruppe ein signifikanter Anstieg des hepatischen Sauerstoffangebots (DO_{2Leber}) im Vergleich zur ETX-Gruppe fetgestellt werden. Der hepatische Sauerstoffverbrauch (VO_{2Leber}) wird nicht beeinflußt.

Tab. 3: Regionale Hämodynamik und regionaler Sauerstofftransport

Gruppe	Zeit	$\dot{Q}_{PV}$ [ml*kg^{-1}*min^{-1}]	$\dot{Q}_{HA}$ [ml*kg^{-1}*min^{-1}]	$\dot{Q}_{Leber}$ [ml*kg^{-1}*min^{-1}]	DO_{2Leber} [ml*kg^{-1}*min^{-1}]	VO_{2Leber} [ml*kg^{-1}*min^{-1}]
ETX	Ausgangs-wert	21 (18-25)	5,1 (4,1-6,2)	27 (23-29)	2,2 (1,8-2,5)	0,7 (0,5-1)
	12 h	22 (19-26)	3,6 (2,3-5,5)	27 (23-29)	1,9 (1,6-2,4)	0,7 (0,5-0,9)
	18 h	24 (21-27)	4,5 (3,5-6,3)	30 (25-34)	1,9 (1,6-2,4)	0,7 (0,4-0,8)
	24 h	27 § (23-30)	4,8 (2,5-6,8)	32 (27-36)	1,9 (1,4-2,3)	0,6 (0,5-0,8)
TRASI	Ausgangs-wert	24 (20-29)	6,1 (4,3-7,2)	32 (25-36)	2,1 (1,8-2,9)	0,8 (0,6-1,2)
	12 h	25 (19-31)	3,8 § (2,0-7,1)	30 (24-35)	1,9 (1,7-2,3)	0,7 (0,4-0,8)
	18 h	29 § (22-34)	8,9 (5,0-9,7)	33 § (28-45)	2,1 (1,5-2,8)	0,6 (0,5-0,9)
	24 h	30 § (25-42)	7,5 (3,9-9,2)	40 § (29-52)	2,8 # (1,7-3,5)	0,7 (0,6-1,1)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

$\dot{Q}_{PV}$ = Blutfluß in der Portalvene, $\dot{Q}_{HA}$ = Blutfluß in der Arteria hepatica, $\dot{Q}_{Leber}$ = gesamter Blutfluß der Leber, DO_{2Leber} = Sauerstoffangebot der Leber, VO_{2Leber} = Sauerstoffverbrauch der Leber

In Abb. 15 ist der fraktionierte Leberblutfluß ($\dot{Q}_{Leber}/\dot{Q}_{tot}$), das Verhältnis der Leberdurchblutung zum Herzzeitvolumen, dargestellt. Endotoxin führt zu einer signifikanten Abnahme des fraktionierten Leberblutflusses über die Zeit, während DTTX30 diese Abnahme verhindert.

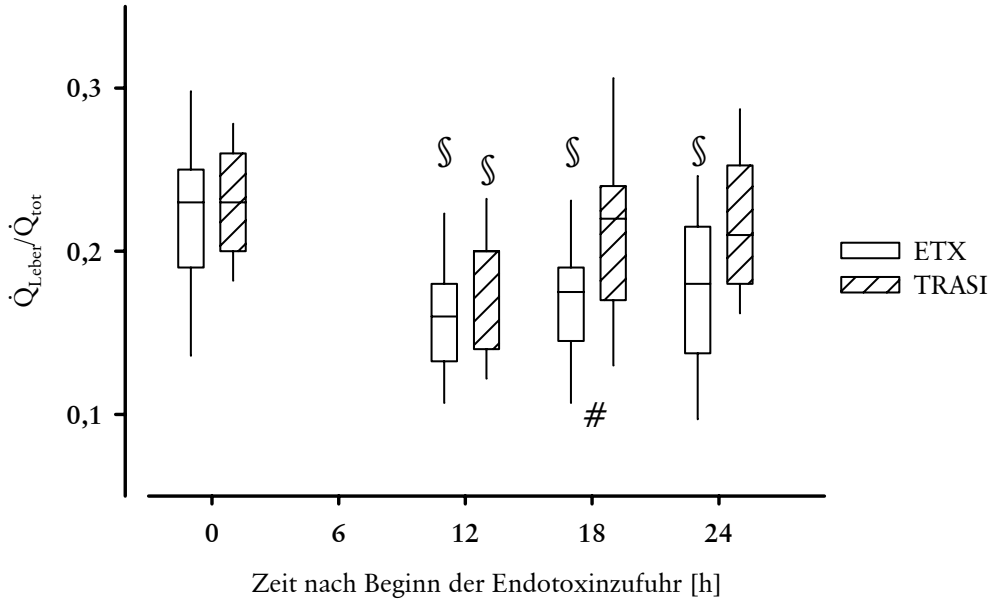

Abb. 15: Fraktionierter Leberblutfluß ($\dot{Q}_{Leber}/\dot{Q}_{tot}$)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

3.3.3 Intrakapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung

In Tab. 4 ist die kapilläre HbO_2-Sättigung der Leber aufgezeigt. Abb. 16 zeigt die HbO_2-Häufigkeitsverteilung der Leber. Für beide Parameter konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tab. 4: Kapilläre HbO_2-Sättigung der Leber, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung

Gruppe	HbO_2 Leber			
	Ausgangs-wert	12 h	18 h	24 h
ETX	58±12	53±7	54±7	54±6
TRASI	59±9	52±14	54±23	51±6

HbO_2 = Hämoglobinsauerstoffsättigung

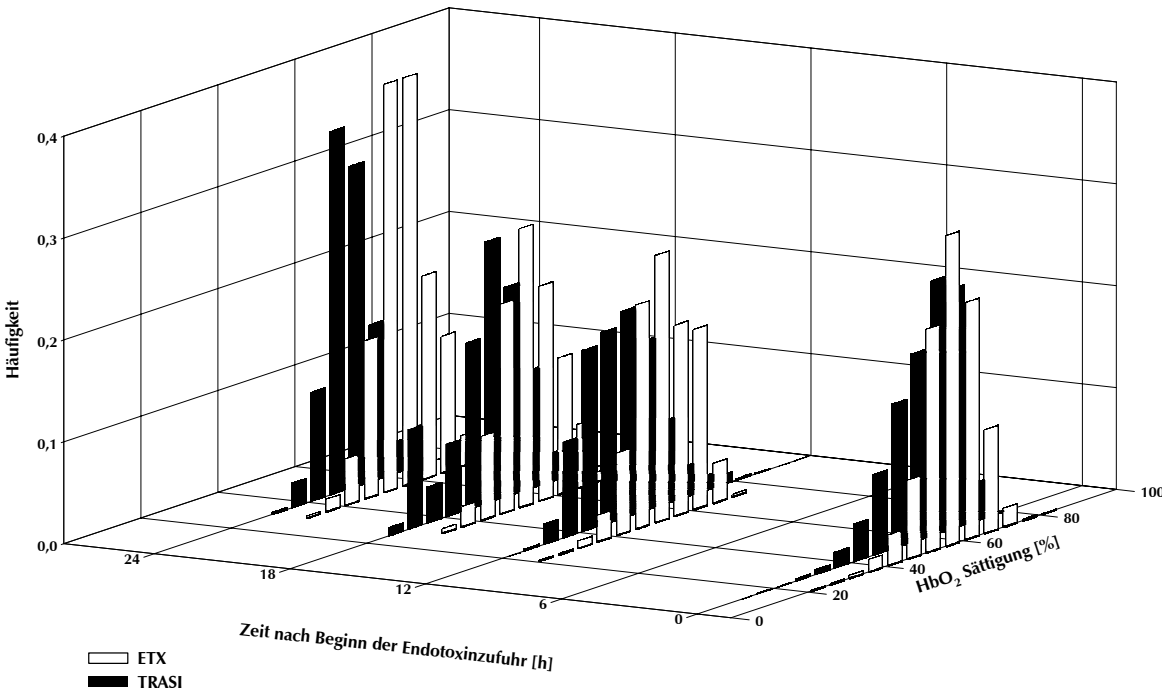

Abb. 16 HbO_2-Häufigkeitsverteilung der Leber

HbO_2 = Hämoglobinsauerstoffsättigung

Auch in der HbO_2-Sättigung (siehe Tab. 5) und in der HbO_2-Häufigkeitsverteilung (siehe Abb. 17) der Ileummukosa konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Tab. 5: Kapilläre HbO_2-Sättigung des Ileums, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung

Gruppe	HbO_2 Ileum			
	Ausgangs-wert	12 h	18 h	24 h
ETX	53±17	56±18	45±12	52±14
TRASI	51±11	47±12	49±14	53±17

HbO_2 = Hämoglobinsauerstoffsättigung

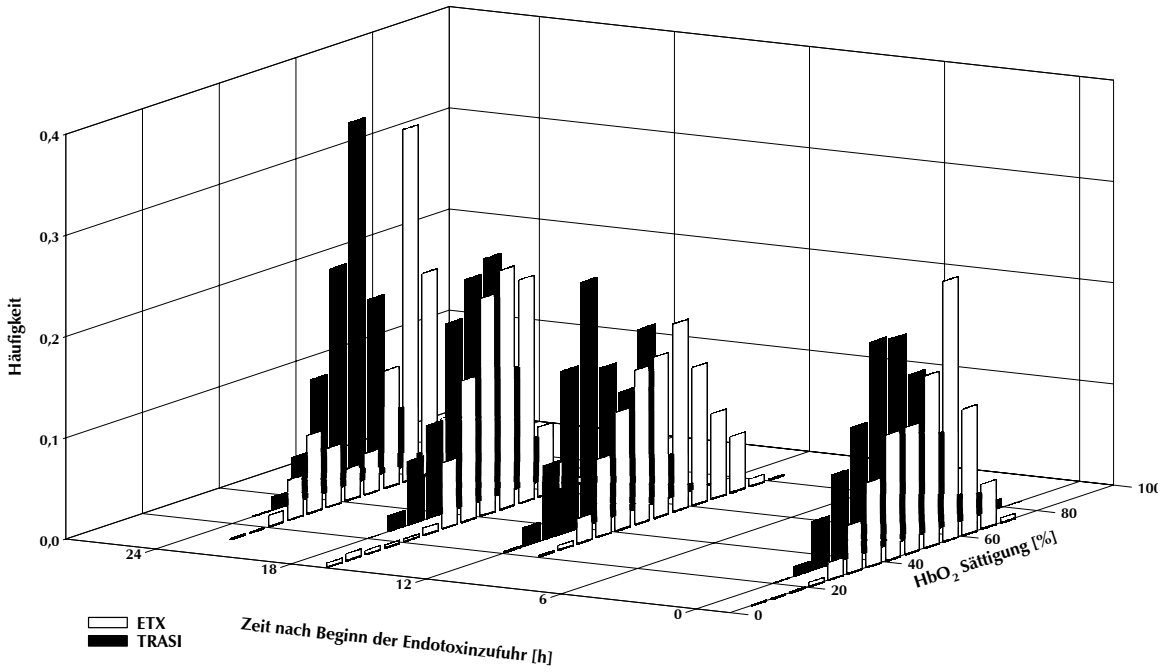

Abb. 17: HbO_2-Häufigkeitsverteilung des Ileums

HbO_2 = Hämoglobinsauerstoffsättigung

3.4 Regionale metabolische Parameter

Tab. 6: Regionale metabolische Parameter

Gruppe	Zeit	pH_{PV}	pH_{HV}	L/P_{PV}	L/P_{HV}
ETX	Ausgangs-wert	7,46 (7,44-7,47)	7,47 (7,45-7,49)	13 (12-19)	16 (12-20)
	12 h	7,37 § (7,34-7,40)	7,38 § (7,34-7,42)	15 (12-18)	15 (13-17)
	18 h	7,35 § (7,34-7,37)	7,36 § (7,34-7,38)	17 (15-20)	17 (15-23)
	24 h	7,30 § (7,24-7,35)	7,30 § (7,24-7,34)	21 § (18-24)	28 (15-47)
TRASI	Ausgangs-wert	7,45 (7,43-7,46)	7,46 (7,45-7,47)	13 (13-16)	17 (14-21)
	12 h	7,36 § (7,34-7,40)	7,37 § (7,34-7,40)	15 (14-18)	14 (13-17)
	18 h	7,35 § (7,33-7,37)	7,35 § (7,33-7,39)	15 (14-21)	15 (13-20)
	24 h	7,35 § (7,31-7,37)	7,36 § (7,31-7,38)	16 # (15-18)	16 (13-22)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen
pH_{PV} = portalvenöser pH-Wert, pH_{HV} = hepatovenöser pH-Wert, L/P_{PV} = portalvenöses Laktat/Pyruvat Verhältnis
L/P_{HV} = hepatovenöses Laktat/PyruvatVerhältnis

Im Verlauf des Versuchs entwickelt sich in beiden Gruppen sowohl portalvenös als auch hepatovenös eine progrediente Azidose ohne Unterschied zwischen den Versuchsgruppen. Parallel dazu kommt es in der ETX-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des portalvenösen Laktat/Pyruvat Verhältnisses am Ende des Versuchs, während TRASI diesen Anstieg verhindert (siehe Tab. 6).

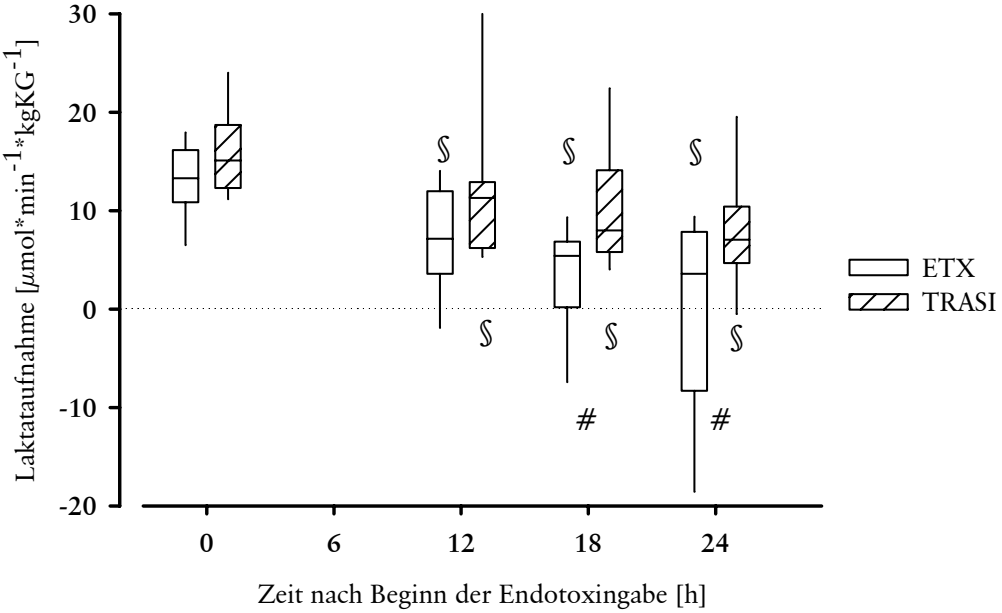

Abb. 18: Laktataufnahmerate der Leber

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

Der Abfall des hepatovenösen pH-Wertes war mit einer signifikanten Abnahme der hepatischen Laktataufnahmerate verbunden, wie in Abb. 18 dargestellt. In der ETX-Gruppe wurde die Laktatbilanz der Leber sogar negativ. TRASI hingegen konnte die stetige Abnahme der Laktataufnahme im Vergleich zur ETX-Gruppe signifikant abschwächen.

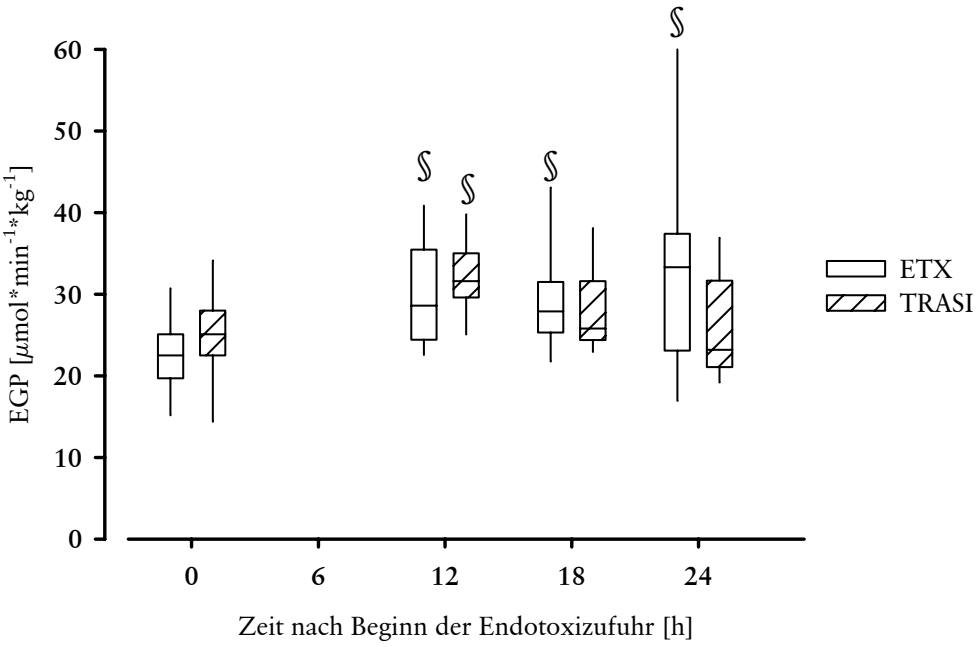

Abb. 19: Endogene Glukoseproduktionsrate (EGP)

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

Abb. 19 zeigt die endogene Glukoseproduktionsrate (EGP). Der für den Endotoxinschock typische Hypermetabolismus spiegelt sich im signifikanten Anstieg der EGP nach 12 Stunden Endotoxinämie in beiden Gruppen wider. Während in der ETX-Gruppe die EGP über die weitere Versuchsdauer erhöht blieb, konnte in der TRASI-Gruppe nach 6 und 12 Stunden Therapie eine Reduktion der erhöhten EGP beobachtet werden.

3.5 Tonometrie

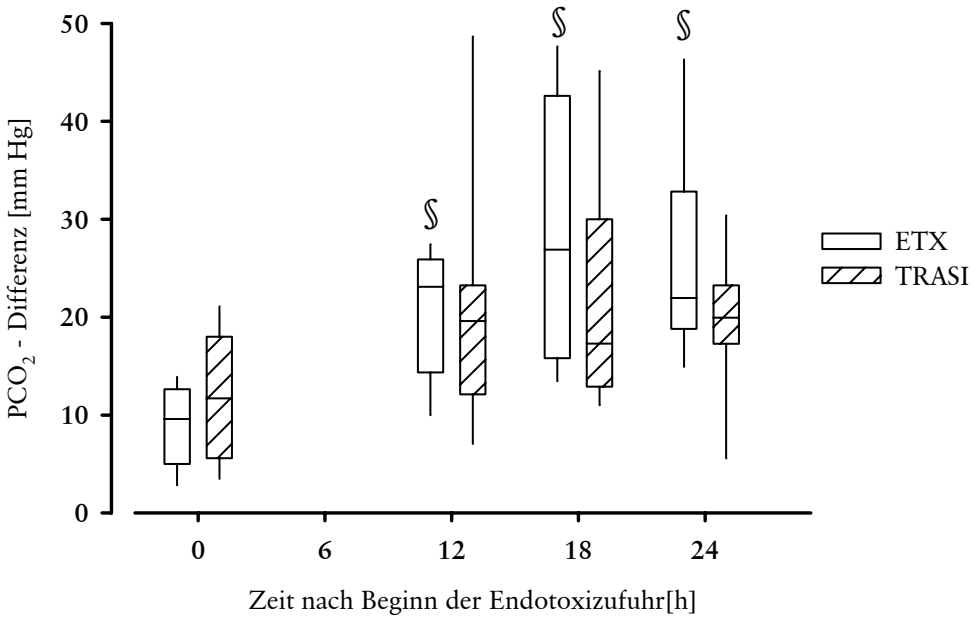

Abb. 20: Ileummukosal-arterielle PCO_2 -Differenz

§ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

Die ileummukosal-arterielle PCO_2-Differenz stieg in der ETX-Gruppe signifikant als Hinweis auf eine progrediente intramukosale Azidose an. Ein Anstieg des regionalen PCO_2 war in der TRASI-Gruppe nicht zu beobachten.

4 Diskussion

In der vorgestellten Arbeit sollen die Effekte des kontinuierlich zugeführten kombinierten Thromboxanrezeptorantagonisten und -synthetaseinhibitors DTTX30 (TRASI) auf die systemische, hepatische und intestinale Hämodynamik, den Sauerstofftransport und den Energiemetabolismus in einem 24stündigen Langzeitversuch am Schwein im hyperdynamen septischen Schock untersucht werden.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Das Schwein als Versuchstier

Als Versuchstier wurde das Schwein gewählt, da es zum einen in der Konfiguration und Lage der Organe, der Kreislaufphysiologie, der Biochemie und dem Metabolismus dem Menschen sehr ähnlich ist [20;21] und sich zum anderen durch die Applikation von Endotoxin ein hyperdynamer septischer Schock analog dem des Menschen auslösen läßt [29]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen ist bei diesem Modell günstiger als bei Kleintiermodellen. Außerdem erfordert das aufwendige hämodynamische Monitoring und die mehrfachen Blutentnahmen ein Versuchstier ausreichender Größe.

4.1.2 Das Endotoxinmodell

Das hier verwendete Modell spiegelt den klinischen Zustand von Patienten mit einer manifesten Sepsis wider: ein hyperdynames Schockbild mit erhöhtem Herzzeitvolumen, der Notwendigkeit kolloidaler Volumentherapie und einem ausgeprägter Hypermetabolismus. Es erfüllt somit die Voraussetzungen, die an ein klinisch relevantes Modell des septischen Schocks gestellt werden [23]. Santak [56] konnte zeigen, daß eine 12stündige kontinuierliche Infusion von Endotoxin den Zustand eines hyperdynamen Schocks herbeiführt, wie er auch vergleichbar bei Patienten zu beobachten ist.
Desweiteren kann in diesem Modell während einer Endotoxinämie eine Eikosanoidfreisetzung reproduziert werden, wie sie auch bei Patienten mit Sepsis auftritt. Durch die 12stündige Etablierung der Sepsis vor Therapiebeginn kann die spezifische Eikosanoid-

freisetzung in der Phase der akuten Endotoxinämie als Störgröße weitgehend ausgeschlossen werden [25;38].

4.1.3 Das Therapiekonzept

Die Unterdrückung der Thromboxanwirkung als Therapie der septischen Kreislaufveränderungen und des Metabolismus mit einem selektiven kombinierten Thromboxanrezeptorantagonisten und -synthetaseinhibtor beruht auf den folgenden Überlegungen: Zum einen wird Thromboxan als ein Hauptmediator im septischen Schock angesehen [42], zum anderen konnte durch die Blockade der Thromboxanwirkung sowohl im Ischämie/Reperfusions-Versuch [10] als auch an Tiermodellen im Endotoxinschock [1;27;34] ein günstiger Einfluß gezeigt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, daß die selektive Hemmung der Thromboxansynthese zu einer Verschiebung von Vorstufen zugunsten der vorteilhaften Prostazyklinsynthese führt [31].
Es ist jedoch zu betonen, daß es sich bei all diesen Experimenten um „pretreatment" Versuche handelt, das heißt die Therapiesubstanz wurde den gesunden Versuchstieren verabreicht und erst dann das schädigende Agens zugeführt. Im Gegensatz dazu haben wir einen Therapieansatz gewählt, der die klinische Situation von Patienten mit manifester Sepsis widerspiegelt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Eikosanoide

Wir konnten zeigen, daß DTTX30 in unserem Versuchsmodell die arterielle Plasmakonzentration von TXB_2, dem stabilen Abbauprodukt des Thromboxan A_2, signifikant supprimiert, während die TXB_2-Konzentration in der ETX-Gruppe bis zum Versuchsende erhöht bleibt. Außerdem kommt es in der TRASI-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Plasmakonzentration des 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, dem stabilen Abbauprodukt des Prostazyklins. DTTX30 bewirkt schließlich eine signifikante Verschiebung des TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$-Quotienten zugunsten des 6-keto-$PGF_{1\alpha}$.

Der kombinierte Thromboxanrezeptorantagonist und -synthetaseinhibitor DTTX30 erfüllt somit die pharmakologischen Voraussetzungen für dieses Versuchsvorhaben.

4.2.2 Globale Hämodynamik

Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion wird eine hyperdyname, normotensive Endotoxinämie erreicht und bis zum Versuchsende aufrechterhalten. Dies zeigt sich am signifikanten Abfall des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) bei gleichzeitig signifikant erhöhtem Herzzeitvolumen (CO). Eine adäquate Volumentherapie wird durch die Überwachung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) und des pulmonalarteriellen Verschlußdruckes (PAOP) sichergestellt. Die Infusion von Endotoxin führt trotz aggressiver Volumensubstitution, wie sie auch bei Patienten im septischen Schock durchgeführt wird, zu einem kontinuierlichen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP). Im Gegensatz dazu konnte der Blutdruck durch die Therapie mit DTTX30 auf dem Ausgangsniveau gehalten werden. Dies ist auf den ersten Blick überraschend, da durch die Hemmung des Vasokonstriktors Thromboxan genau das Gegenteil erwartet würde. Daß dieser Effekt dennoch mit der Hemmung der Thromboxanwirkung in Verbindung gebracht werden kann, sollen folgende Ergebnisse verdeutlichen: Wir konnten zeigen, daß DTTX30 den Endotoxin induzierten Anstieg des TXB_2-Plasmaspiegels umkehrt und zu einem Abfall des TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$-Verhältnisses führt. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit Untersuchungen von Müller [46].

Wie frühere Untersuchungen [30;48] gezeigt haben, führt TXA_2 über die Stimulation der Produktion von TNF_α zu einer proinflammatorischen Antwort des Organismus. Die Hemmung der TXA_2-Synthese beziehungsweise die Blockade des TXA_2-Rezeptors bewirkt eine verminderte Endotoxin induzierte TNF_α-Synthese [1;2].

Nüssler [49] konnte zeigen, daß TNF_α eine Überproduktion von Stickstoffmonoxid mit konsekutiver Hypotension induziert. NO wiederum ist ein wesentlicher Effektor der septischen Vasoplegie [37]. Hieraus läßt sich ableiten, daß es sich bei der Wirkung von TRASI auf den Blutdruck nicht um einen direkten Einfluß von TXA_2 auf den Gefäßtonus handelt, sondern daß die antiinflammatorische Wirkung von TRASI den NO induzierten Blutdruckabfall verhindert.

4.2.3 Regionale Hämodynamik und Sauerstofftransport

Parallel zum gesteigerten Herzzeitvolumen konnte in beiden Gruppen ein Anstieg der regionalen Perfusion im portalvenösen Stromgebiet beobachtet werden. Zusätzlich stieg der gesamte Blutfluß der Leber ($\dot{Q}_{Leber}$) in der TRASI-Gruppe über die Zeit signifikant an, jedoch ohne Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Untersuchung von Fink [24] an einem Kurzzeitmodell mit Hasen.
Der Anteil des Herzzeitvolumens am Leberblutfluß ($\dot{Q}_{Leber}/\dot{Q}_{tot}$) sank in der Endotoxingruppe über die Zeit signifikant ab, während dies bei der Therapie mit DTTX30 nicht beobachtet werden konnte. Dies legt nahe, daß der signifikant gesteigerte Leberblutfluß ($\dot{Q}_{Leber}$) in der Therapiegruppe nicht nur durch das gesteigerte Herzzeitvolumen zustande kommt, sondern eine Umverteilung der Perfusion zugunsten der Leber durch DTTX30 stattfindet.
Ebenso konnten wir am Ende des Versuchs in der TRASI-Gruppe ein signifikant erhöhtes Sauerstoffangebot an die Leber (DO_{2Leber}) im Vergleich zur ETX-Gruppe beobachten, jedoch ohne Veränderung des Sauerstoffverbrauchs (VO_{2Leber}). Eine pathologische VO_2/DO_2-Abhängigkeit, wie sie von einigen Autoren beschrieben wird [19], konnten wir im Bereich der beobachteten DO_2-Veränderungen weder systemisch noch regional nachweisen.

Entgegen den makrozirkulatorischen Veränderungen im Bereich des Hepatosplanchnikusgebietes konnten bei der mikrozirkulatorischen Sauerstoffverfügbarkeit, gemessen an der mittleren kapillären HbO_2-Sättigung und an der Häufigkeitsverteilung der HbO_2-Sättigungen, keine Unterschiede festgestellt werden.
Allerdings führte die Infusion von Endotoxin zu einem signifikanten Anstieg der ileummukosal-arteriellen PCO_2-Differenz als Hinweis auf eine progrediente intramukosale Azidose. Dieser Anstieg konnte unter Therapie mit DTTX30 nicht beobachtet werden. Die PCO_2-Differenz zwischen Darmmukosa und arteriellem Blut ist ein Parameter, der sowohl Aussagen über die zirkulatorische Situation erlaubt als auch die intestinale Energiebilanz widerspiegelt [7;39].
Ein progredienter Anstieg der ileummukosal-arteriellen PCO_2-Differenz bei unbeeinflußter mikrozirkulatorischer HbO_2-Sättigung läßt sich jedoch nicht ohne weiteres in Einklang bringen. Tatsächlich konnten Tugtekin et al. [65] in einer kongruenten Unter-

suchung an Schweinen zeigen, daß ein Anstieg der ileummukosal-arteriellen PCO_2-Differenz mit einer gestörten Mikrozirkulation der Darmvilli trotz unbeeinflußter remissionsspektrophotometrisch gemessener HbO_2-Sättigung des Ileums einhergeht. Möglicherweise handelt es sich um ein methodisches Problem der remissionsspektrophotometrisch gemessenen kapillären HbO_2-Sättigung mit EMPHO®, da im Meßvolumen nicht nur die Mukosa sondern auch die Submukosa beziehungsweise die komplette Darmwand detektiert wird [28;59].

4.2.4 Regionaler Metabolismus

Obwohl sowohl die Makrozirkulation des Splanchnikusgebietes, gemessen am portalvenösen Blutfluß, als auch die mikrozirkulatorische Sauerstoffverfügbarkeit in beiden Versuchsgruppen ähnlich waren und in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall des portalvenösen pH-Wertes beobachtet wurde, konnte DTTX30 den kontinuierlichen Anstieg des portalvenösen Laktat/Pyruvat-Verhältnisses signifikant verhindern. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einer Studie von Bernard [3] bei septischen Patienten. Er konnte durch die Blockade der Cyclooxygenase mit Ibuprofen einen Rückgang des Laktatspiegels und des Sauerstoffverbrauchs beobachten, möglicherweise „durch einen Rückgang der metabolischen Anforderungen“ [3] im Rahmen der antiinflammatorischen Wirkung. Der Laktat/Pyruvat-Quotient erlaubt eine Aussage über das zytosolische Redoxpotential, das als Marker für die zelluläre Stoffwechselintegrität dient [33].

Auch im venösen Abluß der Leber konnte die Entwicklung einer progredienten Azidose beobachtet werden. Diese ging mit einem signifikanten Rückgang der hepatischen Laktataufnahmerate einher. In der unbehandelten ETX-Gruppe wurde die Leber gar zum Laktat produzierenden Organ. DTTX30 hingegen konnte der Abnahme der hepatischen Laktataufnahmerate signifikant entgegenwirken. Parallel zum Rückgang der hepatischen Laktataufnahmerate war ein Trend zum Anstieg des hepatovenösen Laktat/Pyruvat-Verhältnisses zu beobachten, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,05$).

Die endogene Glukoseproduktionsrate (EGP) stieg nach zwölf Stunden Endotoxinämie in beiden Gruppen signifikant an und spiegelt den für die Sepsis typischen Hypermetabolismus wider [16;56]. Während die EGP in der ETX-Gruppe über die gesamte Versuchsdauer erhöht blieb, konnte unter der Therapie mit DTTX30 ein Rückgang der erhöhten EGP beobachtet werden.

Für die Glukoneogenese benötigt die Leber unter physiologischen Bedingungen schon 50-80% der hepatischen Sauerstoffaufnahme [35]. Stöchiometrisch werden für die Bildung von 1 mol Glukose in der Leber 6 mol ATP benötigt, die 1,07 mol O_2 entsprechen [16]. Da schon bei Gesunden der Großteil der hepatischen Sauerstoffaufnahme für die Glukoneogenese benötigt wird, führt eine pathologisch gesteigerte endogene Glukoseproduktion der Leber möglicherweise dazu, daß für andere ATP abhängige Stoffwechselwege nicht genügend Sauerstoff zur Verfügung steht und diese deshalb ganz anaerob ablaufen oder zumindest reduziert werden müssen [18].

Dies könnte den progredienten Abfall der hepatischen Laktataufnahmerate, bis hin zu einer Laktatproduktion der Leber erklären. Durch die Reduktion einer pathologisch erhöhten EGP stünde wieder mehr Sauerstoff für andere Stoffwechselwege zur Verfügung. Dies bietet eine Erklärung dafür, daß DTTX30 einer Abnahme der hepatischen Laktataufnahmerate signifikant entgegenwirkt. Die bereits erwähnte antiinflammatorische Wirkung von DTTX30 könnte auch hier durch eine mögliche Reduktion des regionalen Sauerstoffverbrauchs im Hepatosplanchnikusgebiet Bedeutung erlangen.

Conary [12] konnte bei Experimenten an Hasen zeigen, daß eine Verschiebung des Thromboxan/Prostazyklin-Verhältnisses mit Überwiegen der Prostaglandinwirkung die Lunge vor Endotoxin induzierten Schäden schützt. Außerdem konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden, daß Patienten, bei denen die Prostazyklinkonzentration überwog, eine bessere Überlebensrate hatten als diejenigen, bei denen die Thromboxankonzentration überwog [50].

4.3 Schlußfolgerung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der kombinierte Thromboxanrezeptorantagonist und -synthetaseinhibitor DTTX30 in einem Langzeitversuch am Schwein mit einem hyperdynamen septischen Schock den mittleren arteriellen Blutdruck aufrechterhält, ohne daß es dabei zu einem Abfall des Herzzeitvolumens kommt, und zu einer Verbesserung der makrozirkulatorischen Leberdurchblutung führt. Außerdem verhindert die Therapie mit DTTX30 eine Störung des intestinalen zytosolischen Redoxzustandes und bewirkt eine Aufrechterhaltung der hepatischen Laktataufnahmerate.
Die Ergebnisse dieser Untersuchung geben Einblick in die Rolle der Eikosanoide auf die Pathophysiologie des Hepatosplanchnikusgebietes im Rahmen eines septischen Schocks und unterstützen die Vorstellung, daß eine Modulation des Thromboxan/Prostazyklin-Verhältnisses zugunsten des Prostazkylins einen therapeutischen Nutzen erbringen kann.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß des kombinierten Thromboxanrezeptorantagonisten und -synthetaseinhibitors DTTX30 auf die globale Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport, die regionale Hämodynamik und den regionalen Sauerstofftransport des Hepatosplanchnikusgebietes sowie auf Parameter des Energiestoffwechsels während einer 24stündigen, hyperdynamen, normotonen Endotoxinämie des Schweins im Vergleich zu einer unbehandelten Endotoxinämie untersucht werden.
Versuchstiere wurden nach randomisierter Zuteilung in zwei Gruppen untersucht:
Die Endotoxingruppe umfaßte 16 Tiere. Bei diesen Tieren wurde eine Endotoxinämie induziert, die Therapie bestand nur aus Volumenersatz.
Die Therapiegruppe umfaßte 11 Tiere. Analog zur Endotoxingruppe wurde eine Endotoxinämie induziert. Zusätzlich zur Volumentherapie wurden die Tiere mit DTTX30 behandelt.

Zur Implantation der erforderlichen Katheter und Meßsonden wurden die Tiere zunächst operativ instrumentiert. Im Anschluß an eine 8stündige Ruhephase wurden die Ausgangswerte erfaßt und mit dem Start der kontinuierlichen Escherichia coli Lipopolysaccharid Infusion über 24 Stunden begonnen. Nach 12 Stunden Endotoxinämie wurde die Therapie mit DTTX30 als Bolus mit 0,12 $mg*kg^{-1}$ und anschließender Infusion mit 0,29 $mg*kg^{-1}*h^{-1}$ über 12 Stunden begonnen. Die Meßzeitpunkte wurden vor, sowie 12, 18 und 24 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion festgelegt.

DTTX30 bewirkte eine signifikante Reduktion des Endotoxin induzierten Anstiegs der Thromboxan B_2-Konzentration und führte zu einem Anstieg der 6-keto-Prostaglandin-$F_{1\alpha}$-Konzentration mit einer signifikanten Veränderung des Thromboxan/Prostazyklin-Verhältnisses zugunsten des Prostazyklins. Die Infusion von DTTX30 führte zu einer signifikant geringeren Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes und konnte den signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes unter die Ausgangswerte verhindern. Es führte zu einer Perfusionsumverteilung zugunsten des Leberblutflusses und verbesserte das Sauerstoffangebot an die Leber, ohne gleichzeitige Veränderung des Sauerstoffverbrauchs. Veränderungen der mittleren Hämoglobinsauerstoffsättigung und der Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinsauerstoffsättigungen sowohl der Leber als

auch des Ileums konnten nicht beobachtet werden. DTTX30 verhinderte sowohl den Endotoxin induzierten Anstieg des portalvenösen Laktat/Pyruvat-Verhältnisses als auch den Anstieg der ileummukosal-arteriellen Kohlendioxidpartialdruckdifferenz. Außerdem schwächte DTTX30 signifikant die Reduktion der Laktataufnahmerate ab und verringerte die durch Endotoxin pathologisch erhöhte Glukoseproduktionsrate auf Ausgangswerte. In diesem Versuchsmodell konnte DTTX30 sowohl die systemische und regionale hämodynamische Situation verbessern als auch Störungen des Energiemetabolismus im Bereich des Hepatosplanchnikusgebietes verringern.

6 Literaturverzeichnis

1. Altavilla D, Canale P, Squadrito F, Sardella A, Ammendolia L, Urna G, Ioculano M, Squadrito G, Caputi AP: Protective effects of BAY U 3405, a thromboxane A_2 receptor antagonist, in endotoxin shock. *Pharmacol Res* 30: 137-149 (1994)

2. Altavilla D, Squadrito F, Canale P, Ioculano M, Squadrito G, Campo GM, Serrano M, Sradella A, Urna G, Spignoli G, Caputi AP: G 619, a dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane A2 receptor antagonist, inhibits tumor necrosis factor-alpha biosynthesis. *Eur J Pharmacol* 286: 31-39 (1995)

3. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB: The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336: 912-918 (1997)

4. Bihari DJ, Tinker J: The therapeutic value of vasodilator prostaglandins in multiple organ failure associated with sepsis. *Intensive Care Med* 15: 2-7 (1988)

5. Bion JF: Is the gut responsible for multiple organ failure? *Schweiz Med Wochenschr* 43: 1600-1604 (1999)

6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-1655 (1992)

7. Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P: Monitoring the hepato-splanchnic region in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 24: 542-556 (1998)

8. Brinkmann A, Radermacher P, Vogt N, Wolf CF: "pHi-Tonometrie" des Magens. *Akt Ernähr Med* 23: 72-77 (1998)

9. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 26 Suppl 1: S64-S74 (2000)

10. Canale P, Squadrito F, Altavilla D, Ioculano M, Campo GM, Squadrito G, Sardella A, Caputi AP: Beneficial Effects of BAY u3405, a novel thromboxane A_2 receptor antagonist, in splanchnic artery occlusion shock. *Pharmacology* 49: 376-385 (1994)

11. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV: Multiple-Organ-Failure Syndrome. *Arch Surg* 121: 196 (1986)

12. Conary JT, Parker RE, Christman BW, Faulks RD, King GA, Meyrick BO, Brigham KL: Protection of rabbit lungs from endotoxin injury by in vivo hyperexpression of the prostaglandin G/H synthase gene. *J Clin Invest* 93: 1834-1840 (1994)

13. Cook JA, Halushka PV: Arachidonic Acid Metabolism in Septic Schock. In: Bihari DJ, Cerra FB (Hrsg) Multiple Organ Failure, Society of Critical Care Medicine, Fullerton, S. 101-124 (1989)

14. Dahn MS, Lange MP, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA: Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 101: 69-80 (1987)

15. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, Jacobs LA, Mitchell RA: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis. *Surgery* 107: 295-301 (1990)

16. Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, Smith S, Jacobs LA: Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 117: 520-530 (1995)

17. Dantzker DR: The Gastrointestinal Tract. The canary of the body? *J Am Med Assoc* 270: 1247-1248 (1993)

18. De Backer D: Is there a place for prostacyclin in the treatment of septic shock? *Intensive Care Med* 27: 1110-1112 (2001)

19. De Backer D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent J-L: Does hepato-splanchnic VO_2/DO_2 dependency exit in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1219-1225 (1998)

20. Dodds WJ: The pigmodel for biomedical research. *Fed Proc* 41: 247-256 (1982)

21. Douglas WR: Of pigs and men and research: a review of applications and analogies of the pig, sus scrofa, in human medical research. *Space Life Sci* 3: 226-234 (1972)

22. Ensinger H, Vogt J, Träger K, Georgieff M, Radermacher P: Use of tracer techniques in intensive care research. Part I. *Clin Intensive Care* 6: 283-285 (1995)

23. Fink MP, Heard SO: Laboratoy models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 49: 186-196 (1990)

24. Fink MP, Morrissey PE, Stein KL, Clement RE, Fiallo V, Gardiner M: Systemic and regional hemodynamic effects of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase inhibition in normal and hyperdynamic endotoxemic rabbits. *Circ Shock* 26: 41-57 (1988)

25. Foex BA, Quinn JV, Little RA, Shelly MP, Slotman GJ: Differences in eicosanoid and cytokine production between injury/hemorrhage and bacteremic shock in the pig. *Shock* 8: 276-283 (1997)

26. Frank KH, Kessler M, Appelbaum K, Dümmler W: The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I. *Physiology in Medicine and Biology* 34: 1883-1900 (1989)

27. Fujioka K, Sugi K, Isago T, Flynn JT, Traber LD, Herndon DN, Traber DL: Thromboxane synthetase inhibition and cardiopulmonary function during endotoxemia in sheep. *J Appl Physiol* 71: 1376-1381 (1991)

28. Germann R, Haisjackl M, Hasibeder W, Sparr H, Luz G, Plattner R, Pernthaler H, Friesenecker B, Falk M: Dopamine and mucosal oxygenation in the porcine jejunum. *J Appl Physiol* 77: 2845-2852 (1994)

29. Goldfarb RD, Glock D, Kumar A, McCarthy RJ, Mei J, Guynn T, Matushek M, Trenholme G, Parrillo JE: A porcine model of peritonitis and bacteremia simulates human septic shock. *Shock* 6: 442-451 (1996)

30. Goldman G, Welbourn R, Klausner JM, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB: Thromboxane mediates diapedesis after ischemia by activation of neutrophil adhesion receptors interacting with basally expressed intercellular adhesion molecule-1. *Circ Res* 68: 1013-1019 (1991)

31. Guth BD, Müller TH: DTTX30, a combined thromboxane receptor antagonist and thromboxane synthetase inhibitor, prevents coronary thrombosis in anesthetized dogs. *Basic Res Cardiol* 92: 181-190 (1997)

32. Halushka PV, Cook JA, Wise WC: Beneficial effects of UK 37248, a thromboxane synthetase inhibitor, in experimental endotoxic shock in the rat. *Br J Clin Pharmacol* 15: 133-139 (1983)

33. Hotchkiss RS, Karl IE: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *J Am Med Assoc* 267: 1503-1510 (1992)

34. Iglesias G, Zeigler ST, Lentz CW, Traber DL, Herndon DN: Thromboxane synthetase inhibition and thromboxane receptor blockade preserve pulmonray

and circulatory function in a porcine burn sepsis model. *J Am Coll Surg* 179: 187-192 (1994)

35. Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT: Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev* 72: 419-448 (1992)

36. Kadowitz PJ, Hyman AL: Analysis of responses to leukotriene D4 in the pulmonary vascular bed. *Circ Res* 55: 707-717 (1984)

37. Kilbourn RG, Szabo C, Traber DL: Beneficial versus detrimental effects of nitric oxide synthase inhibitors in circulatory shock: lessons learned from experimental and clinical studies. *Shock* 7: 235-246 (1997)

38. Klosterhalfen B, Hörstmann-Jungemann K, Vogel P, Flohé S, Offner F, Kirkpatrick CJ, Heinrich PC: Time course of varius inflammatory mediators during recurrent endotoxemia. *Biochem Pharmacol* 43: 2103-2109 (1992)

39. Knichwitz G, Rotker J, Mollhoff T, Richter KD, Brussel T: Continuous intramucosal PCO2 measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. *Crit Care Med* 26: 1550-1557 (1998)

40. Kubelka P, Munk F: Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche. *Z Technische Physik* 11a: 76-77 (1931)

41. Kuchenreuther S, Adler J, Schütz W, Eichelbrönner O: The Erlanger Microlightguide Photometer: a new concept for monitoring intracapillary oxygen supply of tissue - first results and a review of the physiological basis. *J Clin Monit* 12: 211-224 (1996)

42. Lefer AM, Bitterman H: Eicosanoids: role in splanchnic ischemia and shock. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH (Hrsg) Splanchnic ischemia and multiple organ failure, Edward Arnold, London, Melbourne, Auckland, S. 213-227 (1989)

43. Li J-X, Oliver JR, Lu Y, Philips JB: Delayed thromboxane or tumor necrosis factor-α, but not leukotriene inhibition, attenuates prolonged pulmonary hypertension in endotoxemia. *Am J Med Sci* 310: 103-110 (1995)

44. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 218: 111-119 (1993)

45. Matejovic M, Radermacher P, Zülke C, Vlatten A, Altherr J, Brinkmann A, Brückner UB, Jauch K-W, Georgieff M, Träger K: Effects of the combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor DTTX-30 on intestinal O_2-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxemia. *Shock* 13: 307-313 (2000)

46. Muller TH, Binder K, Guth BD: Pharmacology of current and future antithrombotic therapies. *Cardiol Clin* 12: 411-442 (1994)

47. Mythen MG, Webb AR: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 20: 203-209 (1994)

48. Nanji AA, Khwaja S, Rahemtulla A, Miao L, Zhao S, Tahan SR: Thromboxane inhibitors attenuate pathological changes in alcoholic liver disease in the rat. *Gastroenterology* 112: 200-207 (1997)

49. Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR, Hoffman RA, Geller DA, Selby R, Madariaga J, Simmons RL: Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med* 176: 261-264 (1992)

50. Oettinger W, Berger D, Beger HG: Profiles of endogenous prostaglandin F2 alpha, thromboxane A2 and prostacyclin with regard to cardiovascular and organ functions in early septic shock in man. *Eur Surg Res* 19: 65-77 (1987)

51. Oettinger W, Berger D, Beger HG: The clinical significance of prostaglandins and thromboxane as mediators of septic shock. *Klin Wochenschr* 65: 61-68 (1987)

52. Porter JM, Sussman MS, Bulkley GB: Splanchnic vasospasm in circulatory shock. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH (Hrsg) Splanchnic ischemia and multiple organ failure, Edward Arnold, London, Melbourne, Auckland, S. 73-88 (1989)

53. Rackow EC, Astiz ME: Pathophysiology and treatment of septic shock. *J Am Med Assoc* 266: 548-554 (1991)

54. Radermacher P, Buhl R, Santak B, Klein M, Kniemeyer HW, Becker H, Tarnow J: The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 21: 414-421 (1995)

55. Rasmussen I, Arvidsson D, Zak A, Haglund U: Splanchnic and total body oxygen consumption in experimental fecal peritonitis in pigs: effects of dextran and Iloprost. *Circ Shock* 36: 299-306 (1992)

56. Santak B, Radermacher P, Adler J, Iber T, Rieger KM, Wachter U, Vogt J, Georgieff M, Träger K: Effect of increased cardiac output on liver blood flow, oxygen exchange and metabolic rate during longterm endotoxin-induced shock in pigs. *Br J Pharmacol* 124: 1689-1697 (1998)

57. Scheeren T, Radermacher P: Prostacylin (PGI_2): new aspects of an old substance in the treatment of critically ill patients. *Intensive Care Med* 23: 146-158 (1997)

58. Scheeren T, Susanto F, Reinauer H, Tarnow J, Radermacher P: Prostacyclin improves glucose utilization in patients with sepsis. *J Crit Care* 9: 175-184 (1994)

59. Schwarz B, Hofstotter H, Salak N, Pajk W, Knotzer H, Mayr A, Labeck B, Kafka R, Ulmer H, Hasibeder W: Effects of norepinephrine and phenylephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Intensive Care Med* 27: 593-601 (2001)

60. Spiegel T, Hoeft A: Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 47: 220-228 (1998)

61. Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, Ioculano MP, Campo GM, Calapai G, Saitta A, Urna G, Sardella A, Spignoli G, Caputi AP: Protective effects of G 619, a dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane A2 receptor antagonist, in splanchnic artery occlusion shock. *J Cardiovasc Pharmacol* 19: 115-119 (1992)

62. Steffes CP, Dahn MS, Lange MP: Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. *Arch Surg* 129: 46-52 (1994)

63. Träger K, Matejovic M, Vogt J, Zülke C, Vlatten A, Wachter U, Altherr J, Brinkmann A, Bruckner UB, Jauch KW, Georgieff M, Radermacher P: Hepatic oxygen exchange and energy metabolism in hyperdynamic porcine endotoxemia: effects of the combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor DTTX30. *Intensive Care Med* 27: 416-425 (2001)

64. Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Strack van Schinjndel RJ, Thijs LG: Age, chronic disease, sepsis, organ system failure and mortality in medical intensive care unit. *Crit Care Med* 15: 474-479 (1990)

65. Tugtekin IF, Radermacher P, Theisen M, Matejovic M, Stehr A, Ploner F, Matura K, Ince C, Georgieff M, Träger K: Increased ileal-mucosal-arterial PCO2 gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Intensive Care Med* 27: 757-766 (2001)

66. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang X-D: The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 104: 917-923 (1988)

67. Wolfe RR: Calculation of Substrate Kinetics: Single-Pool Model. In: Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine: principles and practice of kinetic analysis, Wiley-Liss, New York, S. 119-144 (1992)

7 Danksagung

Mein erster Dank geht an Herrn Prof. Dr. Peter Radermacher und an Herrn PD Dr. Karl Träger für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Herr Professor Radermacher war mir bei Fragen, Problemen und Anregungen stets ein kompetenter und hilfsbereiter Ansprechpartner.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Karl Träger für die beispielhafte Hilfsbereitschaft und Unterstützung während der gesamten Arbeit. Mit seinen wertvollen Anregungen und Hinweisen hat er mich beim Verfassen dieser Arbeit hilfreich unterstützt. Durch seine kollegiale Art entwickelte sich bald ein freundschaftliches Verhältnis.

Allen Mitarbeitern der Sektion APV, vor allem Frau Sandra Weber und Herrn Wolfgang Siegler, danke ich für die freundliche Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Meinen Eltern danke ich ganz besonders für ihre Unterstützung, da sie mir mein Studium und diese Promotion erst ermöglichten.

Bei Simone möchte ich mich ganz herzlich für die Geduld und Ausdauer beim Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Zum Schluß möchte ich allen danken, die mir durch ihre freundliche Unterstützung mit Anregungen und Impulsen beim Verfassen dieser Arbeit zur Seite standen.