Universitätstklinikum Ulm

Klinik für Anästhesiologie

(Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. M Georgieff)

Sektion für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung

Prof. Dr. Dr. med. h. c. P. Radermacher

Hämodynamische und Stoffwechseleffekte von N-acetylcystein im Endotoxinschock am Schweinemodell

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

vorgelegt von

Johannes Wegner

aus Köln

2010

Amtierender Dekan : Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Dr. h.c. Radermacher
2. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Schelzig

Tag der Promotion : 05.11.2010

Für meine Eltern

1. Abkürzungsverzeichnis III

2. Einleitung 1

3. Material und Methoden 7

3.1 Versuchstiere 7
3.2 Prämedikation und Narkose 7
3.3 Chirurgische Präparation 9
3.4 Versuchsablauf 11
3.5 Protokoll 11
3.6 Hämodynamische Messungen 12
3.7 Sauerstoffbilanz 13
3.8 Energiebilanz 16
3.9 Expiratorische NO-Bestimmung 19
3.10 Nitratbestimmung im Blut 20
3.11 Endogene Glukoseproduktion 20
3.12 Bestimmung des Serumbilirubins 21
3.13 Bestimmung der Aminotransferaseaktivität 21
3.14 Bestimmung von 8-Isoprostanen und Glutathion 22
3.15 Statistische Analyse 23

4. Ergebnisse 24

4.1 Hämodynamik 25
4.2 Sauerstoffparameter 27
4.3 Energiebilanz 30
4.4 Leberwerte 35
4.5 Darmwerte 38
4.6 pH-Werte 40
4.7 Oxidativer Stress 43
4.8 Nitratkonzentrationen 47

5. Diskussion 50

5.1 Modelldiskussion 51
5.2 Oxidativer Stress 52
5.3 Hämodynamik und Sauerstoffparameter 54
5.4 NO-Produktion 57

5.5 Energiebilanz 59
5.6 Endogene Glukoseproduktion 65
5.7 Schlussfolgerung 67
6. Zusammenfassung 69
7. Literaturverzeichnis 71
8. Anhang 92
9. Danksagung 94
10. Tabellarischer Lebenslauf 95

1. Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
ε	Extinktionskoeffizient
a	arteriell
A	Arterie/arteriell
ADP	Adenosin- di –Phosphat
AL	Alanin
ALT	Alanin-Aminotransferase
APE	atom percent exess
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosin-tri-phosphat
avD_{O2}	arterio-gemischtvenöse Sauerstoffdifferenz
bzw	beziehungsweise
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
CAM	Zelladhäsionsmolekül
CaO_2	arterieller Sauerstoffgehalt
Cath.	Katheter
CcO_2	pulmonal-kapillärer Sauerstoffgehalt
$C_{HV}O_2$	hepato-venöser Sauerstoffgehalt
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CO	Herzminutenvolumen
CO_2	Kohlendioxid
$C_{x\,O2}$	Sauerstoffgehalt (x= entsprechend der Entnahmestelle z.B. a für arteriell)
CRP	C-reaktives Protein
CvO_2	gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
d	Schichtdicke (mathematische Formel Seite 17)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DO_2	Sauerstoffangebot
D_{O2}	Sauerstoffzufuhr
D_{O2liv}	Sauerstoffzufuhr der Leber
ECG	Elektrocorticogramm

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
$EtCO_2$	expiratorisches Kohlendioxid
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
F	Infusionsrate
fem.	femoral
FiO_2	inspiratorische Sauerstoffzufuhr
G	Gramm
GL	Glutamin
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSH	Glutathion
H	Wasserstoff
h	Hour (Stunde)
HA	Arteria hepatica
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
HAES®	Hydroxyaethylstärke
Hb	Hämoglobin
HbO_2	Oxyhämoglobin
HR	heart rate (Pulsfrequenz)
HV	hepato-venös
Hz	Herz (als physikalische Einheit)
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
ICG-PDR	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (siehe PDRig)
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffoxid Synthase
iO_2EX	Sauerstoffextraktion
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
IU	international Unites/internationale Einheiten
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOH	Kalilauge
L	Laktat

L/P-Quotient	Laktat/Pyruvat-Quotient
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MDH	Malatdehydrogenase
mg	Milligramm
MG	Molekulargewicht
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmH_2O	Millimeter Wassersäule
MPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
mmol	Millimol
mRNA	messenger-(Boten)Ribonukleinsäuren
NAC	N-acetylcystein
NaCl	Natriumchlorid
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADPH	Nicotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffoxid – Synthase
O_2	Sauerstoff
ONOO-	Peroxynitrit
P	Partialdruck
PA	Pulmonalarterie
$PaCO_2$	arterielle CO_2-Gehalt
PAO_2	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
paO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOP	pulmonal-arterieller Okklusionsdruck
PB	Barometrischer Druck
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck-Partialdruck
PcO_2	Pulmonal-kapillärer Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin

PDRig	Plasma disappearance rate of indocyanine green
PEEP	positiv endexspiratorischer Druck
PH_2O	Wasser-Vapor-Druck in den Alveolen
$PiaO_2$	ideal-alveolärer Sauerstoffpartialdruck
pmol	Picomol
pO_2	O_2-Partialdruck
ppb	Parts per Billion
PV	portal-venös
Q_{HA}	Blutfluss Arteria hepatica
Q_{liv}	Lebergesamtperfusion
Q_{PV}	Blutfluss Vena portae
Q_S	Shuntvolumen
Q_T	Herzzeitvolumen
R	Konstante (Respiratorischer Quotient; siehe Seite 14)
Ra	rate of appearance/endogene Glukoseproduktion
ROS	Sauerstoffradikale
S	Sättigung
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{HV}O_2$	hepato-venöse Sauerstoffsättigung
SH	Sulfhydryl
$S_{PV}O_2$	portal-venöse Sauerstoffsättigung
SvO_2	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer Gefässwiderstand
TNF	Tumornekrosefaktor
torr	Millimeter Quecksilbersäule
U	Unit; Einheit
v	Pobevolumen (nur in Formel Seite 17)
V	Testvolumen (nur als Formel Seite 17)
V.	Vena
V_{CO2}	Abgabe Kohlendioxid
vers.	versus
V_{O2}	Sauerstoffverbrauch
V_{O2liv}	Sauerstoffverbrauch der Leber
ZVP	Zentral Venöser Druck

ΔE	Extinktion Probe-Leerwert
ΔpCO_2	Differenz Kohlendioxidpartialdruck

2. Einleitung

Die Sepsis ist die systemische Antwort des Organismus auf die Einschwemmung von Bakterien und / oder ihrer Toxine. Trotz verbesserter intensivmedizinischer Überwachungsmassnahmen und potenter Antibiotikatherapie ist der septische Schock weiterhin durch eine hohe Letalität gekennzeichnet [44] und Haupttodesursache auf Intensivstationen [102].

Reaktivem Sauerstoff wird in der Pathophysiologie der Sepsis eine entscheidende Rolle zugeschrieben. So führt dieser zum Beispiel zu Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren in Zellmembranen [30] oder zu Veränderungen an Nukleinsäuren (Reaktionen mit Thymin, Guanin und Desoxyribose), woraus DNA-Strangbrüche und Mutationen resultieren. Septische Patienten zeigen eine hohe Konzentration an reaktivem Sauerstoff gegenüber einer niedrigen Konzentration an Antioxidantien [45,50], was als “oxidativer Stress” bezeichnet wird. Dieser oxidative Stress resultiert entweder aus einer exzessiven Produktion an reaktivem Sauerstoff oder einer verminderten Anzahl an Antioxidantien. Verschiedene physiologische Mechanismen sind an der Produktion von reaktivem Sauerstoff beteiligt, so z.B. die NADPH-Oxidase (ein membran-assozierter, enzymatischer Komplex), undichte Stellen in der Elektronen-Transportkette (Atmungskette) in den Mitochondrien, dem Arachidonsäurestoffwechsel, durch Cytochrom P450, die Xanthinoxidase und die Stickstoffoxid-Synthetase (NOS).

Zusätzlich zu den direkten, schädigenden Effekten von reaktivem Sauerstoff spielt er eine Rolle als „second messanger“ interzellulärer Signalketten inflammatorischer Zellen. Besonders die Aktivierung des im Zellkern vorhandenen Transkriptionsfaktors NF-κB aktiviert durch Hydrogenperoxid und deaktiviert durch mehrere Antioxidantien wie z.B. Vitamin E, scheinen eine wesentliche Rolle zu spielen [128],[136]. NF-κB ist ein zentraler Transkriptionsfaktor, welcher zahlreiche proinflammatorische Gene reguliert, wie z.B. die Expression vieler Cytokine. Hier wären der Tumor-Nekrose Faktor (TNF), Interleukine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-2), hämatologischer Wachstumsfaktoren (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, granulocyte colony-stimulating factor), von Zelladhäsionsmolkülen [CAM (intercellular CAM-1, endothelial-leukocyte adhesion molecule 1, vascular CAM-1] und der induzierbaren Stickstoffoxid- Syntethase (iNOS) [10] zu nennen. NF-κB wurde als wichtiger Mediator der Signal-Transduktion für sowohl Endotoxin- aber auch Cytokin- induzierte Aktivierung identifiziert [10]. Eine

Studie an septischen Patienten zeigte, dass die Applikation von einem Antioxidanz (N-acetylcystein) zu einer Reduzierung der Konzentration von NF-κB-Faktor führt und somit eve. der Expression von proinflammtorischen Cytokinen entgegenwirkt [113].

Wie bereits erwähnt, wird reaktiver Sauerstoff unter anderem durch die NOS produziert. Eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Befunden [47,70,81] weist daraufhin, dass Stickstoffmonoxid (NO), dessen erheblich gesteigerte Freisetzung durch die Aktivierung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthetase (iNOS) ausgelöst wird, als "finaler Mediator" der für den septischen Schock pathognomonischen "Vasoplegie" anzusehen ist. Im Zusammenspiel mit freien Sauerstoffradikalen kann bei Endotoxinexposition aus NO Peroxinitrit (ONOO-) enstehen [141].

Peroxynitrit ist toxischer als NO oder andere Sauerstoffradikale [138] und löst die gleichen Effekte aus wie NO [139], d.h. Vasodilatation und die Hemmung der Gefässkontraktilität [22,140,142,164], Hemmung der mitochondrialen Respiration [140,142,164] sowie Schädigung der gastrointestinalen Mukosa [23,34,77] durch Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität [53,119]. Hervorzuheben ist, dass Peroxynitrit diese Effekte sowohl direkt [139] als auch durch die Induktion von DNA-Strangbrüchen [137] mit Aktivierung der Poly(ADP-Ribose)Synthetase (PARS) auslösen kann [140].

Inhibitoren der NO-Synthese hemmen die überschiessende Bildung von NO bzw. konsekutiv Peroxynitrit und demzufolge die damit verbundenen Wirkungen auf zelluläre Respiration und Gefässkontraktilität [138].

Die drei wichtigsten Antioxidantien sind die Superoxiddismutase, Katalase und reduziertes Glutathion [31].

In einer durch die Glutathion – Peroxidase katalysierten Reaktion wirkt Glutathion über die Bereitstellung von Sulfhydrylgruppen, das Einfangen von freien Radikalen und als direkter Fänger von Vitamin E - und Vitamin C Radikalen [109]. Die Kapazität dieser Mechanismen im menschlichen Körper hängt vom vorhandenen Pool an GSH und SH-Gruppen ab. Glutathion kann vom Körper aus den Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Cystein und Glycin unter Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) synthetisiert werden. Des Weiteren kann neues Glutathion aus der oxidierten Form durch die Glutathion – Reduktase unter Verbrauch von Nicotinamid- Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) synthetisiert werden. Ist die Menge an NADPH, beispielsweise im Schock reduziert, kann dies daher zu einer Abnahme des

vorhandenen Pools an GSH und SH-Gruppen und somit zu einer Effektivitätsabnahme führen [64,109]. Es wurde gezeigt, dass eine Verminderung der Konzentration an Glutathion (GSH) zu einer Erhöhung des Oxidaktiven Stresses, durch Lipopolysaccharid induziert, führt [20], bzw. dass GSH eine bedeutende Rolle in der Verminderung von Zellschäden durch reaktiven Sauerstoff während der Sepsis beizumessen ist [64]. Der gänzliche Verlust der GSH-Synthese in der Leber von entsprechenden Knock-out Mäusen führte zu einem raschen Leberversagen und letztlich zum Tod [28].

Glutathion wurde daraufhin auch in Kombination mit N-acetylcystein als Sauerstoffradikalfänger ausgetestet [109].

N-acetylcystein (NAC) ist ein bekanntes mukolytisches Medikament und das Medikament der Wahl bei Paracetamol-induziertem Leberversagen [89,123,148,158]. Das Spektrum seiner pharmakologischen Wirkungsweisen schliesst eine potente direkte sowie indirekte antioxidative Wirkung durch Ergänzung der intrazellulären GSH Speicher [68] ein. NAC erhöht den Spiegel an zyklischem Guanosin-Monophosphat, dient als Sulfhydryl-Spender und regeneriert so den vom Endothel gebildeten relaxierenden Faktor. NAC hat auf diese Weise vasodilatierende Eigenschaften. Des Weiteren soll NAC modulierend auf die Aktivität der induzierbaren NO-Syntethase wirken [13,18,42,48,151,155], proinflammatorische Cytokine reduzieren [11,101,129] und die Plättchenaggregation [4,24] sowie die Aktivierung Neutrophiler Granulozyten [33] inhibieren. Allerdings, je nach Redox-Milieu, kann NAC auch autooxidieren [25] und so einen prooxidativen Effekt aufweisen [134].

In verschiedenen experimentellen Studien hat NAC bereits einige vorteilhafte Aspekte aufgewiesen: es verminderte Endotoxin-induzierte Lungenschäden [36] und intestinale Schäden, welche durch Ischämie/Reperfusion Modelle oder Zymosan hervorgerufen wurden [31,32,33]. Im Rahmen einer Hypoxie/Reoxygenierungsstudie am Schwein wirkte sich NAC positiv auf die Herzfunktion und den oxidativen Stress aus[78]. Ein Sepsismodel zeigte eine verbesserte Barriere-Funktion des Darmes und eine hepato-protektiven Effekt nach Ligatur des Gallengangs bei Ratten [8]. Des Weiteren erhöhte es den hepatosplanchnischen Blutfluss im Endotoxinschock beim Hund [163] und verbesserte den portalen Blutfluss und die hepatische Mikrozirkulation bei obstruktiven Ikterus [69]. Ebenso wird NAC eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion [49,75], gemessen an der mitochondrial reduzierten und oxidierten Glutathion- und hepatischem Adenosin-triphosphat-Konzentrationen

zugeschrieben [99]. Auch eine Verminderung der heptozellulären Schädigung nach Lipopolysaccharidexposition sei auf NAC zurückzuführen [99]. Eine Verminderung des oxidativen Stresses, Verminderung von DNA-Schädigung sowie ein hepatoprotektiver Effekt bei Bestrahlung wurden anhand eines Rattemodells beschrieben [85]. Eine andere Studie an Ratten beschreibt ausserdem eine Reduktion der Lipidperoxidation unter NAC-Einfluss nach durch Ligatur des Gallengangs und Endotoxinapplikation induzierter Sepsis [17]. Neben einem nephro- und hepatoprotektiven Effekt führte NAC in einem weiteren Sepsismodell an der Ratte zu einer Reduktion der Inflammationsparameter TNF-α, Interleukin-6 und –10 und zu einer Stabilisierung der Herzkreislaufsituation[63]. Auch bei im Rahmen der durch Kontrastmittel induzierten Nephropathie wird NAC ein nephroprotektiver Effekt zugeschrieben [48].

Die meisten dieser Studien, vor allem die an Hunden grösserer Spezies [11,69,163] und am Schwein [54,93], wurden jedoch im hypodynamischen Schock, welcher mit einer Herabsetzung der kardialen Auswurffraktion assoziiert ist, und /oder in Pretreatmentmodellen durchgeführt.

Kontroverse Informationen lieferten klinische Studien: Beim nicht durch Paracetamol verursachten Leberversagen wiess NAC positive Ergebnisse auf [74,98]. Während NAC ausserdem den Leberblutfluss und die Leberfunktion bei Sepsispatienten verbesserte [37,60,117] und die Produktion von Interleukin-8 herabsetzte [131], wurde ebenfalls dokumentiert, dass es die Herzaktion negativ beeinflußt [114,132]. Hinsichtlich inflammatorischer Marker reduzierte es in einer Studie zwar das CRP nach grossen abdominellen Operationen, hatte jedoch keinen Einfluss auf PCT oder Microalbuminurie [96]. In manchen Studien wurde überhaupt kein Benefit für den Intensivpatienten nachgewiesen [2,26,94,143]. So zeigte sich zum Beispiel auch bei Pankreatitispatienten zwar initial eine Reduktion der Parameter für den oxidativen Stress, im Verlauf konnte jedoch kein Benefit nachgewiesen werden [130,150]. Eine im zeitlichen Verlauf der Erkrankung spätere Verabreichung (>24 Stunden nach Einlieferung auf der Intensivstation) wurde sogar mit einer erhöhten Mortalität dokumentiert [95]. Einige Autoren berichten über verbesserten pulmonalen Gasaustausch und verbessert Genesungsraten [14,135]. Aktuellere Studien dagegen zeigten keinen positiven Effekt bei Patienten mit akuten Lungenerkrankungen [38,108]. Auch der verbesserte Sauerstoffaustausch während einer Kurzinfusion N-

acetylcystein bei Patienten mit Leberversagen [37,59] konnte für eine längere Infusionsdauer nicht bestätigt werden [152].

Wie bereits erwähnt, wurden in den meisten relevanten Tierstudien [11,54,93,163] Pretreatmentmodelle oder Posttreatment-Modelle mit sehr frühem Therapiebeginn (innerhalb von Minuten) im hypodynamen Schockzustand und mit reduziertem Herzauswurfvolumen durchgeführt [31,32,33,36,99]. Mehrere Autoren waren jedoch der Ansicht, dass klinisch relevante Modelle der Sepsis beim Menschen im hyperdynamen Kreislaufzustand mit einem durchgehend erhöhten Herzauswurfvolumen, unter Volumengabe und als Postreatment-Modell durchgeführt werden sollten [43].

Diesen Empfehlungen folgend untersuchten wir die systemische, pulmonale und hepatosplanchnische Hämodynamik, den Sauerstoffaustausch und metabolische Effekte unter einer verzögert eingesetzten N-acetylcystein-Therapie (versus Kontrollgruppe) in einem Schweine-Modell im Stadium der hyperdynamen Endotoxinämie unter Volumenaufrechterhaltung [87,100]. Dieses Modell erfüllt die Kriterien für die Sepsis beim Menschen [43]. Die Tierspezies Schwein ist besonders gut geeignet, da sie anatomisch (Lage, Konfiguration der thorakalen und abdominalen Organe, Gefässversorgung), metabolisch und physio- und pathophysiologisch von den in Frage kommenden Spezies die grösste Homologie zum Menschen aufweisst [39].

Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Kann die 8-Isoprostan - Serumkonzentration (portal-venös/hepatovenös) als stellvertretender Marker für den oxidativen Stress unter N-acetylcystein-Applikation gesenkt werden und die Serumkonzentration an Glutathion als Antioxidanz angehoben werden (portal-venös/hepatovenös)?

- Führt die Applikation von N-acetylcystein in unserem Post-Treatmentmodell zu einer Verbesserung der Durchblutung und des O_2 – Austausches im Hepatosplanchnikusgebiet, wie es schon in mehreren Pre-Treatmentstudien der Fall war?

- Hat die Applikation von N-acetylcystein positive Auswirkungen auf die Energiebilanzparameter im Hepatosplanchnikusgebiet, gemessen an den Laktat/Pyruvat-Quotienten im arteriellen, portal-venösen und hepato-venösen Blut, sowie anhand der endogenen Glucoseproduktion, der Laktataufnahme der Leber und der mucosal-arteriellen pCO_2-Differenz?

3. Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

Die geplante Studie wurde von den Tierschutzbeauftragten der Universität Ulm und vom Regierungspräsidium Tübingen genehmigt. Beim Versuch wurden Hausschweine (deutsches Landschwein) verwendet (beiden Geschlechtes; n=18; KG 40-58,5). Hierbei handelte es sich um Tiere aus einer pathogenfreien Zuchtreihe.

3.2 Prämedikation und Narkose

Nach einer 24-stündigen Nahrungskarenz (Wassereinnahme ad libitum) wurden die Tiere vor dem Transport mit Atropin (2,5 mg; Atropinsulfat®, Braun, Melsungen) und Azaperon (150-200 mg; Stresnil®, Janssen, Neuss) intramuskulär prämediziert. Nach Transport in die Operationseinrichtung, erfolgte die Kanülierung einer Ohrvene. Hierüber wurde nun die Narkose eingeleitet. Hierfür wurden Natrium-Pentobarbital (6-10 mg/kg, Narkodorm-n® Alverta, Neumünster) und Ketamin (1,5-2,0 mg/kg Ketavat®, Parke-Davis, Berlin) verwendet. Dieser Vorgang fand unter Kontrolle durch ein am Schwanz angebrachtes Pulsoxymeter statt. Anschliessend wurden die Tiere orotracheal intubiert und mechanisch, volumenkontrolliert beatmet (Servo® 900B, Siemens, Erlangen). Das Atemzugvolumen betrug 10-12 ml/kg KG bei einer Atemfrequenz von 12 /Minute und einem endexpiratorischen Druck von 5 cm H_2O . Das Atemminutenvolumen wurde so eingestellt, dass ein arterieller pCO_2 zwischen 35 und 40 mmHg und eine Sauerstoffsättigung des Hämoglobins von > 90 % (Datex Capnomac Ultima® ULT-S-3301, Datex Instrumentarium Corp, Helsinki, Finnland) eingehalten wurde. An das Beatmungsgerät wurde zusätzlich im Nebenstrom ein Gerät zur Messung der expiratorischen NO-Konzentration angeschlossen (Nitric Oxide Analyser NOA®, Sievers 280, Boulder, USA). Kontinuierlich wurde die arterielle Sauerstoffsättigung (transkutane Pulsoxymetrie; Hewlett Packard 66S Monitor, San Antonio, Texas, USA) überwacht und ein EKG sowie die Rektaltemperatur abgeleitet.

Zur Dekompression und Ableitung des Magensaftes wurde eine Magensonde gelegt. Während der Präparation setzte sich das Inspirationsgas aus 60 % Lachgas und 40 % Sauerstoff zusammen, in der Beobachtungsphase wurde die Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch fortgeführt. Die Anästhesie wurde durch kontinuierliche intravenöse Infusion von Natrium-Pentobarbital (200-300 mg/h) aufrechterhalten. Die

Tiefe der Anästhesie wurde durch das fortlaufende Ableiten eines Enzephalogramms (EEG) (Neurotrac®; Interspec, Conshohocken, PA, USA) kontrolliert. Die spektrale Eckfrequenz lag immer unter 15 Hz und die mediane Frequenz zwischen 5 und 10 Hz. Um einen inadäquaten Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes in Folge einer unzureichenden Narkosetiefe zu verhindern, wurde alle vier Stunden und je nach Bedarf bei chirurgischen Stimuli Buprenorphin intravenös (0,3 mg Temgesic®, Boehringer, Mannheim) appliziert. Die muskuläre Relaxation wurde durch intravenöse Verabreichung von Alcuronium (14 mg/Stunde; Alloferin® , Hoffman-La Roche, Basel, Schweiz) erreicht. Zur Flüssigkeitszufuhr wurde kontinuierlich Ringer-Lactat Lösung (Ringerlösung Fresenius®, Fresenius Kabi, Bad Homburg) zugeführt. Dies erfolgte während des chirurgischen Eingriffes mit einer Zufuhr von 10 ml/kg/h und anschliessend bis zum Abschluss des laufenden Versuches mit 7 ml/kg/h. Als Thromboseprophylaxe wurden 1000 IU/h Natrium-Heparin verabreicht. Alle zwei Stunden wurde die arterielle Blutglukosekonzentration mittels eines enzymatischen Glukose-Analysators bestimmt (Glucometer Elite®, Bayer AG, Leverkusen).

3.3 Chirurgische Präperation

Abbildung 1 zeigt die schematische Darstellung der Instrumentierung der Versuchstiere:

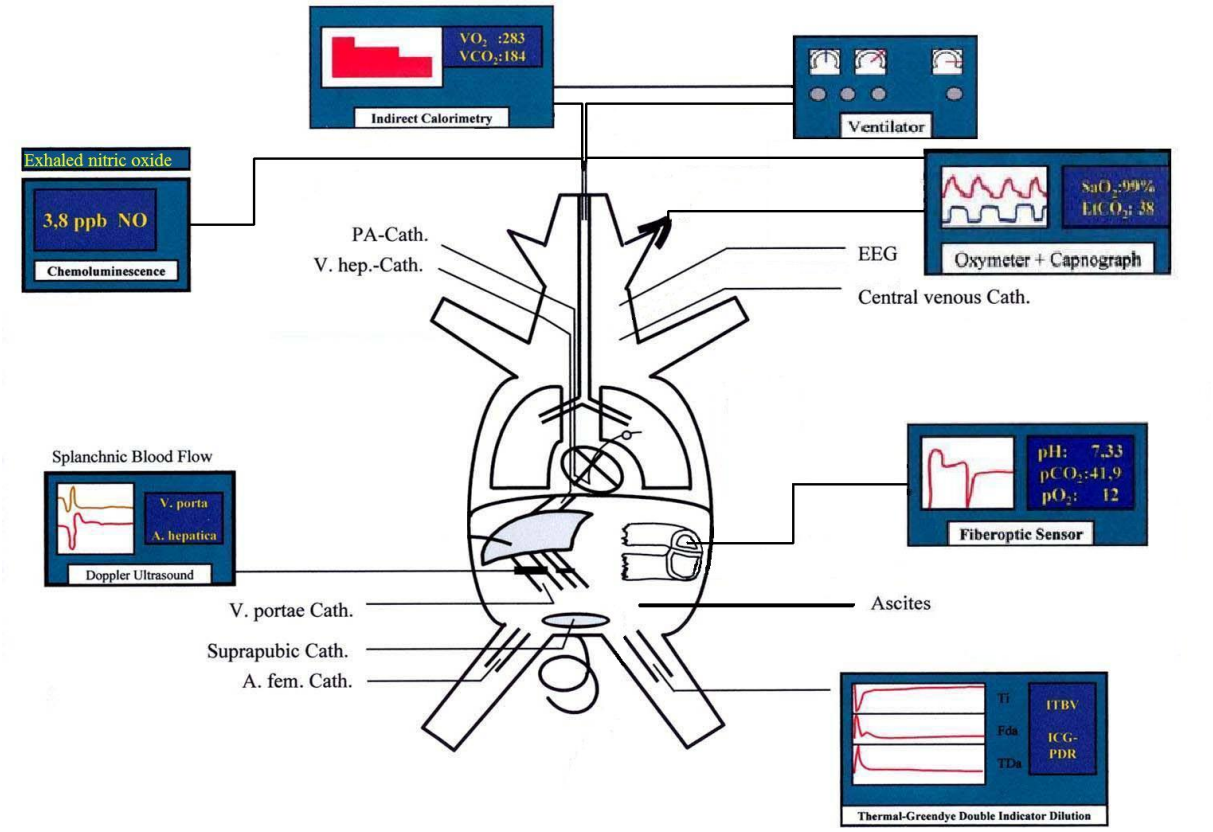

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Instrumentierung

Versuchstiere: Hausschweine
SaO_2 = Sauerstoffsättigung; $EtCO_2$=endexpiratorische Kohlendioxid; EEG= Elektroenzephalogramm; Cath.=Katheter; pH= pH-Wert; pCO_2=Kohlendioxidpartialdruck; pO_2= Sauerstoffpartialdruck; ITBV=intrathoracales Blutvolumen; ICG-PDR=Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate; V_{O2}=Sauerstoffaufnahme; V_{CO2}=Kohlendioxid-Abgabe; PA-Cath.=Pulmonaliskatheter; V.hep.-Cath.= Vena hepatica-Katheter; A.fem.Cath.=Arteria femoralis Katheter, NO=Stickstoffmonoxid; ppb=parts per billion

Die chirurgische Präparation wurde unter aseptischen Bedingungen durchgeführt. Nach Rasur und Desinfektion der Haut wurden die Versuchstiere steril abgedeckt. Die Hautareale, an denen chirurgische Eingriffe erfolgten wurden mit transparenter Klebefolie abgeklebt.

Die Submandibularvenen wurden beidseitig freipräpariert. Ein dreilumiger zentraler Venenkatheter wurde über die linke Submandibularvene (Cavafix®, Fa. Braun) zur Applikation von Medikamenten und zur Flüssigkeitszufuhr eingeführt. Über die rechte Submandibularvene wurde ein Pulmonalarterienkatheter (Thermodilutionskatheter

Modell 93A754-7F, Fa. Baxter Healthcare, Irvine, CA, USA) zum Erfassen des zentralvenösen Druckes (ZVP), des mittleren Pulmonalarteriendruckes (MPAP), intermittierend des pulmoarteriellen Okklusionsdruckes (PAOP) (Medex MX 80® pressure transducer , Medex Inc., Hillard, OH, USA) sowie zur Messung des Herzminutenvolumens durch Thermodilution (CO) eingeschwemmt. Nach Freilegung der rechten V. jugularis und Einbringen einer Katheterschleuse, wurde unter sonographischer Sichtkontrolle ein Angiographie-Katheter (7 F Standart Ducor MP A-1 Angiographie-Katheter, Cordis®, Cordis Europa N.V:Roden; Niederlande) in der V. hepatica platziert. Die korrekte Lage wurde post mortem kontrolliert.
Nach Freilegung der Arteria femoralis beidseits, wurde in eine der beiden Arterien zur Blutabnahme und zur kontinuierlichen Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) ein Katheter eingebracht. In die Arterie der Gegenseite wurde ein fiberoptischer 3F Katheter (FT-Pulsiocath® PV 2023; Pulsion, München) zur Messung der Indocyanin-Grün (ICG) Konzentration eingeführt. Zum Monitoring der Temperatur und des Druckes wurde ein Monitor für Intensivpatienten benutzt (66S Monitor, Hewlett Parkard, Palo Alto, Ca, USA).

Anschliessend wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt, die A. hepatica sowie die V. portae freipräpariert und vorkalibrierte Ultraschallflusssonden (Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) zur Messung der Durchblutungsrate um beide Gefässe gelegt, im Fall der A. hepatica distal des Abgangs der A. gastroduodenalis. Hierbei wurde besonders darauf geachtet die Nervenschicht der A. hepatica so wenig wie möglich zu verletzen. Die Flüsse wurden fortlaufend von einem T206-Flussmeter (Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) aufgezeichnet. In die V. portae wurde ein A 4 French Katheter (CS.16402; Arrow®, Reading, PA, USA) für Blutabnahmen eingebracht. Des weiteren wurde eine Ileumschlinge über einen lateralen Hautschnitt, von 5 cm Länge, ausgeleitet. Auf der antimesenterialen Seite wurde das Ileumsegment eröffnet. Die seitlichen Anteile wurden an die Haut genäht, so dass die mukosale Seite an der Oberfläche zum liegen kam. Die restliche Ileumschlinge wurde in den Bauch zurückgeführt. In dieses doppelläufige Ileostoma wurde ein fiberoptischer Katheter zur pCO_2-Messung eingelegt und mit einen Monitor (Paratrend® 7^{FL}, Diametrics Medical, High Wycombe, UK) verbunden. Das Ileostoma wurde dann mit einem auswechselbaren Stomabeutel (Coloplast 5940, Coloplast A/S, Humlebæk, Dänemark) versorgt, um einem zu starken Wärme- und

Flüssigkeitsverlust vorzubeugen. Zur Aszitisableitung wurde durch die rechte, seitliche Bauchwand eine Drainage (Silikon-Drainage 36/50/5/Z, Oriplast, Neukirchen-Saar) unter die Leber gelegt. Zur Ableitung des Urins wurde ein Zystostomie-Katheter (Freka® Cyst Standard, Ch10 Fresenius Kabi, Bad Homburg) perkutan eingebracht.

Im Anschluss an die Präparation wurde eine 8-stündige Erholungsphase eingehalten, um einen stabilen Ausgangszustand für die anschliessenden Messungen zu erreichen. Die Körpertemperatur wurde bei 38° ± 0,5 °C durch Anwendung einer Heizmatratze oder gegebenen Falls durch externe Kühlung mit Eisbeuteln stabilisiert.

3.4 Versuchsablauf

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung des Versuchsablaufs

NAC= N-acetylcystein; Start= Endotoxinapplikation; Endotoxindaten: Datenerhebung nach 12 Stunden unter Endotoxineinfluss; Therapie Start = NAC-Applikation in der NAC-Gruppe NAC-Gruppe: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrollegruppe: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12 (Endotoxindaten), 18 und 24 Stunden (Therapiedaten) unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben (Therapiedaten).

□ : Endotoxin ; ■ : N-acetylcystein plus Endotoxin

	Präparation Erholung	Basal-wert	Start	Endotoxin Daten	Therapie Start	Therapie Daten 1	Therapie Daten 2
Stunden	12	0		12		18	24
Kontrollgruppe							
NAC-Gruppe							

3.5 Protokoll

Nach Erhebung der Basaldaten wurde bei allen Versuchstieren zentralvenös Endotoxin (E.coli 0111:B4, [SIGMA Chemical, St.Louis, MI, USA, Lot: 110K4060], 20 mg/l in 5 % Dextrose) verabreicht, wie unter 3.4 bereits schematisch dargestellt. Es wurde mit einer Dosis von 80 µg/h begonnen, bis ein MPAP von 40 mmHg erreicht

wurde. Anschliessend wurde die infundierte Menge während der folgenden 10 Stunden, bis ca. 2 Stunden vor der Erhebung der ersten Daten unter Endotoxineinfluss so eingependelt, dass eine moderate pulmonale Hypertonie mit einem MPAP von 35-45 mmHg eingehalten wurde. Die so festgestellte Infusionsmenge wurde bis zum Ende des Versuches beibehalten. Hydroxyethylstärke (HAES-Steril® 6% 200/0,5 Fresenius Kabi, Bad Homburg) wurde infundiert, um einen arteriellen Mitteldruck vom >60 mmHg aufrecht zu erhalten. Eine Kombination aus 10 % Glucose und Xylitol (GX20%, Pharmacia Erlangen) wurde zugeführt, um den arteriellen Glukosespiegel zwischen 5-7 mmol/l einzupendeln.

Nach 12 Stunden kontinuierlicher intravenöser Endotoxininfusion, wurden die Versuchstiere randomisiert zwei Gruppen zugeordnet. Die eine Gruppe erhielt neben der Endotoxininfusion keine Therapie, abgesehen von der Volumenzufuhr und der Glukose/Xylitol-Mischung (Kontrollgruppe n=9). Die andere Gruppe Versuchstiere erhielt dagegen als Therapie N-acetylcystein (NAC-Gruppe, n=9, Fluimucil® Antidot, Zambon GmbH, Kerpen). Zunächst erhielten diese Tiere 150 mg/kg intravenös über 60 Minuten und anschliessend 20 mg/kg/h über die nächsten 11 Stunden bis zum Ende des Versuches. Parallel dazu erhielten sie, wie die Kontrollgruppe auch, Volumen und die Mischung aus Glukose und Xylitol zur Einstellung des Glukosespiegels. Bei beiden Gruppen lag der erste Messzeitpunkt bei 12 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion, in der NAC-Gruppe somit unmittelbar vor Beginn der NAC-Appilikation. Weitere Messzeitpunkte wurden auf 18 und 24 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion festgelegt. Nach dem letzten Messzeitpunkt wurden die Tiere beider Gruppen mit einer KCl-Injektion unter tiefer Anästhesie getötet.

3.6 Hämodynamische Messungen

Folgende Parameter wurden mit dem Patientenmonitor Hewlett Packard 66S aufgezeichnet:

1. Die Herzfrequenz
2. Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck (MAP)
3. Der systolische, diastolische und mittlere Pulmonalarteriendruck (MPAP) sowie der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP)
4. Der zentrale Venendruck (ZVP)

3.6.1 Systemische Hämodynamik

Das Herzminutenvolumen (CO) wird durch Thermodilution (EXP-220, Baxter Explorer Multiple Parameter Cardiopulmonary Monitor, Baxter Health, Irvine, CA, USA) bestimmt. Hierfür fanden vier bis fünf Injektionen von 10 ml eiskalten Wassers, randomisiert über den Atemzyklus verteilt, statt. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und die „*Plasma Dissapearance rate*“ (PDRig) von Endocyaningrün wurden nach einem Bolus von 10 ml kalter Indocyaningrünlösung (2,5 mg/ml [ICG®, Plusion, München]) über den in der A. femoralis liegenden fiberoptischen Katheter bestimmt (COLD Z-021, Plusion, München). Gleichzeitig wurde das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt.

Die entsprechenden Werte des systemischen Gefässwiderstandes (SVR) wurden über die Standardformel berechnet:

$$SVR = (\frac{MAP - ZVD}{CO}) * 79{,}9 \qquad [dyn/cm^5/kg]$$

3.6.2 Regionale Hämodynamik

Die Gesamtleberperfusion (Q_{liv}) wurde als Summe der Flüsse in der A. hepatica (Q_{HA}) und V. portae (Q_{PV}) (Transonic Systems, Ithaca, NY, USA, Zweikanalforschungsflowmeter) berechnet. Daraus wurde der Anteil der Gesamtsplanchnikusdurchblutung am HZV abgeleitet (Q_{liv}/Q_{tot}). Die Perfusion in der Portalvene ist im weiteren auch ein Anhaltspunkt für die Perfusion im Darm.

3.7 Sauerstoffbilanz

An jedem Messzeitpunkt wurden arterielle, portal- und hepatovenöse und gemischtvenöse Blutgasanalysen zur Bestimmung des pO_2 , pCO_2 und pH-Wertes mit einem Blutgas-Analysator (NOVA Stat Profile Ultra®; NOVA Biochemical, Waltham, MA, USA) durchgeführt. Zusätzlich wurden spektrophotometrisch das

Gesamthämoglobin (Hb) und die HbO_2-Sättigung bestimmt (IL 482 CO-Oximeter®, Instrumentation Laboratories, Lexington, MA, USA; auf Schweineblut kallibriert).

3.7.1 Sauerstoffgehalt

Nach den folgenden Formeln wurde der Sauerstoffgehalt (C_{O2}) berechnet:

$C_{aO2} = (Hb \times 1{,}36) \times S_{aO2} + (P_{aO2} \times 0{,}0031)$ [ml/100 ml] a = arteriell

$C_{vO2} = (Hb \times 1{,}36) \times S_{vO2} + (P_{vO2} \times 0{,}0031)$ [ml/100 ml] v = gemischtvenös

$C_{PVO2} = (Hb \times 1{,}36) \times S_{PVO2} + (P_{PVO2} \times 0{,}0031)$ [ml/100 ml] PV = portalvenös

$C_{HVO2} = (Hb \times 1{,}36) \times S_{HVO2} + (P_{HVO2} \times 0{,}0031)$ [ml/100 ml] HV = hepatovenös

Mit: Hb = Hämoglobin
S = Sättigung
P = Partialdruck

3.7.2 Venöse Beimischung

Die venöse Beimischung wurde über folgende Formel berechnet:

$$Qs/Qt = (CcO_2 - CaO_2) \times 100 / (CcO_2 - CvO_2)\,[\%]$$

Mit: Qs = Shuntvolumen
Qt = Herzzeitvolumen
CcO_2 = pulmonal - kapillärer Sauerstoffgehalt
CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt
CvO_2 = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

CcO_2 ist nur schwer messbar und wurde daher berechnet. Hierfür musste zunächst der sogenannte „ideal-alveoläre Sauerstoffpartialdruck“ ($PiaO_2$) berechnet werden:

$PiaO_2 = (PB - PH_2O)FiO_2 - PaCO_2/R$

Anschliessend kann, unter der Annahme, dass $PiaO_2$ gleich dem pulmonal-kapillären Sauerstoffpartialdruck (PcO_2), der kapilläre Sauerstoffgehalt errechnet werden :

$CcO_2 = ([Hb] \times SaO_2 \times 1{,}39) + (0{,}003 \times [PiaO_2])$ [ml/100 ml]

PAO_2 = alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PB = Barometrischer Druck
PH_2O = Wasser-Vapor-Druck in den Alveolen
$PaCO_2$ = arterieller CO_2-Gehalt
R = Konstante (Respiratorischer Quotient = 1,25)
SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

2.7.3 Systemischer Sauerstoffverbrauch

Das systemische O_2-Angebot (D_{O2}) wurde nach der Standardformel berechnet:

$D_{O2} = 10 \times CaO_2 \times CO$ [ml/min/kg]

Für den systemischen O_2-Verbrauch (V_{O2}) gilt:

$V_{O2} = 10 \times avD_{O2} \times CO$ [ml/min/kg]

Mit: avD_{O2} = arterio-gemischvenöse O_2-Differenz

3.7.4 Horowitz-Index

Horowitz-Oxygenationsindex in mmHg = paO_2/FiO_2
paO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

3.7.5 Sauerstoffaustausch der Leber

Das O_2-Angebot (D_{O2liv}) bzw. der O_2-Verbrauch (V_{O2liv}) der Leber wurden wie folgt berechnet:

$D_{O2liv} = (Q_{HA} \times C_{HA}O_2 + Q_{PV} \times C_{PV}O_2) \times 10$ [ml/min/kg]

$V_{O2liv} = [\, Q_{HA}(C_{HA}O_2 - C_{HV}O_2) + Q_{PV}(C_{PV}O_2 - C_{HV}O_2)] \times 10$ [ml/min/kg]

Mit: Q = Perfusion
HA = Arteria hepatica
HV = Vena hepatica/hepatovenös
PV = Vena portae/portalvenös

3.7.6 Sauerstoffextraktion des Darmes

Als Anhaltspunkt für die intestinale Sauerstoffextraktion (iO_2EX) des Darmes wurde die Sauerstoffextraktion der über die Portalvene drainierten Organe gewählt. Die intestinale O_2-Extraktion berechnet sich aus der Differenz arterieller O_2-Gehalt abzüglich portalvenöser O_2-Gehalt geteilt durch arterieller O_2-Gehalt.

3.8 Energiebilanz

Die Bestimmungen wurden aus arteriellen (A), hepato- und einer portalvenösen (HV, PV) Blutproben an jedem Messzeitpunkt durchgeführt.

3.8.1 Laktatbestimmung

Laktat wurde mit einem kommerziell erhältlichen Kit (Lactat Nr.737 Sigma-Aldrich, Dreisenhofen, Boehringer Mannheim GmbH Biochemica) spektrophotometrisch bestimmt.

Der Bestimmung liegt folgendes Testprinzip zugrunde:

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

Das Reaktionsgleichgewicht liegt bei diesem Testansatz weit auf der Seite von Laktat. Die quantitative Bestimmung von Laktat wird durch Kopplung der Dehydrierungs-Reaktion mit der Transaminierungs-Reaktion mittels Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) erreicht. Dabei wird Pyruvat aus dem Reaktionsgemisch durch Umsetzung mit L-Glutamat entfernt und zu L-Alanin transaminiert. Glutamat dient als Puffersubstanz.

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

Die Proben werden 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert (Hettich, Rotanta/RP) und das Plasma zur Weiterverarbeitung abpippetiert. Die Konzentration von NADH ist die Messgrösse und wird bei HG 365nm photometrisch bestimmt (Spectronic® Genesys 5, Milton, USA). Für die Konzentrationsbestimmung wird der Leerwert von den Proben abgezogen.
Folgende Formel wurde angewandt:

$c = 15{,}3 \times \Delta E$ [mmol/l]

mit: c = Konzentration
ΔE = Probe – Leerwert

3.8.2 Pyruvatbestimmung

Für die Pyruvatbestimmung wurde ein kommerziell erhältlicher Kit verwendet (UV – Test, Boehringer Mannheim GmbH Biochemica, Mannheim). Die Messung wurde mittels Spektrophotometer durchgeführt. Der Pyruvatbestimmung liegt folgendes Testprinzip zugrunde:

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

Nach Enteiweissung der Proben werden 2 ml Plasma in ein Reagenzglas mit 2 ml Perchlorsäure abpipettiert. Danach wird 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, 3 ml des Überstandes abgetrennt und der pH-Wert mit KOH (Kalilauge) auf 7-8 eingestellt. Nach 30 – minütigem Eisbad wird nochmals 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert und das überstehende Plasma abgetrennt und aufbereitet.
Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist der Pyruvat-Menge proportional. Die Konzentration von NADH ist die Messgrösse und wird bei 365 nm bestimmt.
Für die Berechnung der Substanzkonzentrationen wurde folgende allgemeine Berechnungsformel angewandt:

$$c = \frac{V \times MG}{\varepsilon \times d \times v \times 1000} \times \Delta E \qquad [\mu mol/l]$$

Mit: V = Testvolumen (ml)
v = Probevolumen (ml)
MG = Molekulargewicht der zu bestimmenden Substanz
d = Schichtdicke
ε = Extinktionskoeffizient von NADH bei HG 365 nm = 3,4 ($l \times mmol^{-1} \times cm^{-1}$)

Hieraus ergibt sich folgende Berechnung für die Pyruvatkonzentzration:

$$c = \frac{1{,}56}{3{,}4 \times 1 \times 0{,}5 \times 1000} \times \Delta E \times 10^6 \qquad [\mu mol/l]$$

Aus den Ergebnissen wurde der Laktat/Pyruvat-Quotient (L/P-Quotient) bestimmt.

3.8.3 Bestimmung von Alanin und Glutamat

Die Bestimmungen wurden aus arteriellen (A), hepato- und portalvenösen (HV, PV) Blutproben an jedem Messzeitpunkt durchgeführt.
Die beiden Aminosäuren Alanin und Glutamin wurden immer mit Hilfe der Ninhydrin Reaktion, nach vorangegangener Seperation durch Hochleistungsflüssig-chromatographie bestimmt (Amino Acid Analyser LC 3000; Biotronik, Hamburg).

3.8.4 Laktat-, Alanin- und Glutamataufnahme der Leber

Die Laktat- [L], Alanin- [AL] und Glutamatkonzentrationen [GL] wurden wie oben erwähnt arteriell (A), hepatovenös (HV) und portalvenös (PV) bestimmt. Die Aufnahme der Leber wurde dann anhand folgender Formel berechnet:

$$L_{liv} = [L]_{HA} \times Q_{HA} + [L]_{PV} \times Q_{PV} - [L]_{HV} \times Q_{liv} \qquad [\mu mol/min/kg]$$

$AL_{liv} = [AL]_{HA} \times Q_{HA} + [AL]_{PV} \times Q_{PV} - [AL]_{HV} \times Q_{liv}$ [µmol/min/kg]

$GL_{liv} = [GL]_{HA} \times Q_{HA} + [GL]_{PV} \times Q_{PV} - [GL]_{HV} \times Q_{liv}$ [µmol/min/kg]

3.8.5 pCO_2-Differenz (ΔpCO_2) zwischen Darmmukosa und arteriellem Blut

In das Ileostoma wurde ein fiberoptischer Katheter eingelegt, über den kontinuierlich der CO_2-Partialdruck (pCO_2) der Darmukosa gemessen wurde (Paratrend® Sensor, Trend Care, Diametrics Medical Inc. Roseville, USA) Parallel wurde der pCO_2 einer arteriellen Blutprobe bestimmt. So konnte der pCO_2 der Darmmukosa von dem arteriellen pCO_2 abgezogen werden. Gleichzeitig wurde in dem entsprechenden Ileumsegment die Temperatur bestimmt, um durch die Temperatur bedingte Effekte auf die CO_2-Messung auszuschliessen. Die Temperatur lag immer bei 38-39 °C.

3.8.6 Aufnahme des Darmes von Laktat, Alanin und Glutamat

Die Aufnahme von Laktat [L], Alanin [AL] und Glutamat [GL] wurden durch folgende Formel berechnet:

$L_{Darm} = ([L]_A - [L]_{PV}) \times Q_{PV}$ [µmol/min/kg]

$AL_{Darm} = ([AL]_A - [AL]_{PV}) \times Q_{PV}$ [µmol/min/kg]

$GL_{Darm} = ([GL]_A - [GL]_{PV}) \times Q_{PV}$ [µmol/min/kg]

3.9 Expiratorische NO-Bestimmung

Als einen Stellvertreter für die totale Körper-NO-Produktion wurde die exspiratorische NO-Konzentration durch Messung der gemischten exspiratorischen NO-Konzentrationen durch Chemolumineszenz bestimmt (NOA™ 280 NO Analyzer, Sievers Medical Instruments, Boulder, CO, USA). Um exogene Quellen an NO, beispielsweise aus der Raumluft zu eliminieren, wurde das eingeatmete Gas durch

einen Kohle-Kalium-Permanganat-Filter zugeführt, welcher im zuführenden Port des Ventilationszyklus eingesetzt wurde. Vor jeder Datenerhebung wurde das Gerät mit einer Zweipunktkalibrierung [entweder <1 („zero air“) oder 100 ppb NO (Westfalen AG, Münster)] geeicht. Durch Multiplikation der expiratorischen NO-Konzentration mit dem Atemminutenvolumen wurde die abgeatmete NO-Menge (pmol/kg/min) berechnet.

3.10 Bestimmung der Nitrat-Konzentration im Blut

Die Nitratkonzentration wurde sowohl in arteriellem, portal- sowie im hepatovenösen Blut mittels Chemilumineszenz bestimmt (NOA^{TM} 280 NO Analyzer, Sievers Medical Instruments, Boulder, CO, USA). Die Proben wurden mit Vanadium in Salzsäure gemischt, welche Nitrat und Nitrit chemisch in NO umwandelt. Anschliessend wurde mittels Methanol eine Enteiweissung durchgeführt. Nach Kalibrierung des Analysators, wurden mittels Standardkurven die Serumproben analysiert.

3.11 Endogene Glucoseproduktion

Die endogene Glukoseproduktion wurde mit Hilfe stabiler, nicht radioaktiv markierter Isotopen (6,6-^{2}H2-Glukose; Mass Trace, Woburn, MA, USA) bestimmt. Zunächst wurde eine arterielle Blutprobe entnommen, um die natürliche Isotopenverteilung zu bestimmen (Grundanreicherung). Anschliessend wurde isotopen-markierte Glukose infundiert. Nach Gabe eines Priming-Bolus (8 mg/kg KG) wurde kontinuierlich isotopen-markierte Glukose infundiert.

Nach 90 Minuten Infusionsdauer wurden im Abstand von je 10 Minuten vier Blutproben entnommen, um einen Gleichgewichtszustand (steady state) zwischen markierter und unmarkierter Glukose nachzuweisen. Die Proben wurden zentrifugiert und das Plasma zur Weiterverarbeitung abpippetiert. Die Glukosemoleküle des Plasmas wurden mit Pentoacetat derivatisiert und in einem Gaschromatographen (Gaschromatography GC 5890, Hewlett Packard, Palo Alto, CA) injiziert. Danach erfolgte über online-Bestimmung die Massentrennung (Massenspektrometer, MSD 5970, Hewlett Packard, Palo Alto, CA) in markierte und unmarkierte Glukose und die Bestimmung des Verhältnis von markierter Glukose zur Gesamtmenge der markierten und nicht markierten Glukose (APE)

Von der gemessenen Plasmaisotopenanreicherung wurde die Grundanreicherung abgezogen. Folgende Formel wurde dann zur Berechnung der endogenen Glukoseproduktionsrate (endogene Produktion und exogene Zufuhr) angewandt:

$$Ra = \frac{F}{APE}$$

Mit: Ra = rate of appearence, endogene Glukoseproduktionsrate
F = Infusionsrate der markierten Substanz in μmol/kg/min
APE = atom percent exess
Prozentuales Verhältnis einer markierten Substanz zur Gesamtmenge der markierten und nicht markierten Substanz.

Die endogene Glukoseproduktion wurde schliesslich als Differenz zwischen der endogenen Glukoseproduktionsrate und der Infusionsrate der nichtmarkierten Glukose errechnet.

3.12 Bestimmung des Serumbilirubins

Die Konzentration des totalen Serumbilirubins im arteriellen, portalen und hepatovenösen Blut wurde spektrophotometrisch mittels eines kommerziellen Kits bestimmt (NR. 550-A, Sigma Diagnostics, Inc., St. Louis, MO, USA). Hierbei reagiert das Bilirubin mit diazotierter Sulfanilsäure in Gegenwart von Dimethylsulfoxid zu Azobilirubin, was bei 560 nm photometrisch bestimmt werden kann.

3.13 Bestimmung der Aminotransferaseaktivität

Die Aktivität der Alanin – und Aspartat-Aminotransferase wurde im hepatovenösen Blut mittels eines kommerziellen Kits bestimmt (1087568 und 1087541, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

Testprinzipien:

Alanin - Aminotransferase:

$$\alpha - Oxoglutarat + L - Alanin \xleftrightarrow{ALT} L - Glutamat + Pyruvat$$
$$Pyruvat + NADH + H^+ \xleftrightarrow{LDH} Laktat + NAD^+$$

Aspartat – Aminotransferase:

$$\alpha - Oxoglutarat + L - Aspartat \xleftrightarrow{AST} L - Glutamat + Oxalacetat$$
$$Oxalacetat + NADH + H^+ \xleftrightarrow{MDH} L - Malat + NAD^+$$

In beiden Fällen resultiert aus dem zweiten Teil der Reaktion ein Farbumschlag der photometrisch bei 340 nm gemessen werden kann und somit eine quantitative Bestimmung der ALT bzw. der AST zulässt.

3.14 Bestimmung von 8-Isoprostanen und Glutathion

8-Isoprostane aus portal- und hepatovenösem Blut ist ein Marker für einen Mangel an Antioxidantien sowie für Oxidativen Stress bei Lipidperoxidation [97]. Hierfür wird ein kommerzieller ELISA-Kit (CM 592 41, IBL Immuno-biological Laboratories, Hamburg) verwendet. Das Wirkprinzip des Assays basiert auf der Konkurrenz zwischen 8-Isoprostanen und einem 8-Isoprostane-Acetylcholinesterase Konjugat um eine limitierte Anzahl an spezifischen 8-Isoprostan-Bindungsstellen eines Kaninchen-Antiserums. Nach Zugabe des Ellman-Reagenz kann die gebundene Menge an Konjugat bei 412 nm photometrisch bestimmt werden. Bei konstanter Menge an Konjugat und an spezifischen Bindungstellen, bei wechselnden 8-Isoprostan-Konzentrationen, ist die gebundene Menge an Konjugat umgekehrt proportional zur 8-Isoprostankonzentration.

Die Glutathion-Konzentrationen wurde im portalem und hepatovenösem Blut bestimmt. Hierfür wurde ein kommerzieller Colormetric Microplate Assay Kit verwendet (Product # GR 20; Total Glutathione (tGSH) Determination Colormetric

Microplate Assay Kit; Oxford Biomedical Research; Oxford). In Kombination mit 5,5-Dithiobis(2-Nitrobenzoe-Säure) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat plus Wasserstoff kommt es zu einer Farbintensivierung, welche bei 405 nm photometrisch messbar ist. Die Intensität des Farbintensivierung ist proportional zur totalen Glutathion-Konzentration und kann anhand einer Standardkurve berechnet werden.
Die gemessenen Konzentrationen an 8-Isoprostanen und Glutathion wurden in pro Gramm totales Plasmaprotein genormt, um jede Art von Verdünnungseffekt durch intravenöse Flüssigkeiten auszuschliessen.

3.15 Statistische Analyse

Als statistische Analyse wurden folgende Verfahren verwendet:
Der Friedmann-Test (RM-Anova, Rangsummentest bei wiederholten Messungen), um Unterschiede innerhalb einer Gruppe gegenüber dem Basalwert darzustellen.
Der Dunn-Test wurde für multiple Vergleiche herangezogen.
Der Mann-Whitney Rangsummen-Test wurde verwendet um Unterschiede zwischen den Gruppen (N-acetylcystein-Gruppe versus Konrollgruppe) zu den jeweiligen Messzeitpunkten darzustellen. Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ angenommen.

Tabellen:

Alle Werte sind als Median, 25. und 75. Perzentile angegeben.
kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert ($p < 0,05$)
§ kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,05$)

Grafiken:

Alle Werte sind als Box Plot abgebildet. Dabei sind der Median, die 25. und 75. sowie die 5. und 95. Perzentile angegeben.
kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert ($p < 0,05$)
§ kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,05$)

4 . Ergebnisse

Alle Daten wurden folgendermassen auf 4 Messzeitpunkte verteilt:

Kontrollgruppe:

1. Basalwert – vor Induktion der Sepsis
2. 12 h nach Sepsisinduktion
3. 18 h nach Sepsisinduktion
4. 24 h nach Sepsisinduktion

Therapiegruppe:

1. Basalwert – vor Induktion der Sepsis
2. 12 h nach Sepsisinduktion ; Therapiebeginn mit NAC
3. 18 h nach Sepsisinduktion bzw. 6 h nach Start der NAC-Infusion
4. 24 h nach Sepsisinduktion bzw. 12 h nach Start der NAC-Infusion

4.1 Hämodynamik

4.1.1 Systemische Hämodynamik

Tabelle 2: Systemische Hämodynamik

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05,
CI: Herzindex; HR: Herzfrequenz; MAP: Mittlerer arterieller Druck; MPAP: Mittlerer pulmonal-arterieller Druck; ZVP: Zentralvenöser Druck; PAOP: Pulmonal-arterieller Okklusionsdruck; SVR: Systemischer Gefässwiderstand, ITBV: Intrathorakales Blutvolumen; PDRig: Plasma dissapearance rate; ml: Milliliter; kg: Kilogramm; mmHg: Milimeter Quecksilbersäule; min: Minute; sec: Sekunde; dyne: Kraft

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
CI ml/kg/min	Kontrolle	75 (66 - 103)	142 (97 - 174)	156 (112 - 213)#	145 (85 - 183)#
	NAC	92 (52 - 117)	131 (97 - 172)	149 (101 - 216)#	142 (107-211)#
HR Schläge/min	Kontrolle	79 (64 - 92)	112 (94 - 133)#	108 (76 - 131)#	118 (81 - 128)#
	NAC	77 (70 - 117)	96 (84 - 134)#	108 (93 - 121)#	102 (93 - 120)
MAP mmHg	Kontrolle	81 (70 - 87)	69 (59 - 95)	72 (60 - 98)	85 (52 - 98)
	NAC	82 (72 - 99)	79 (65 - 92)	76 (52 - 108)	79 (51 - 88)
MPAP mmHg	Kontrolle	22 (18 - 24)	36 (31 - 45)#	35 (30 - 47)#	36 (29 - 41)#
	NAC	22 (19 – 25)	40 (37 - 45)#	38 (33 - 50)#	37 (36 - 52)#
ZVP mmHg	Kontrolle	8 (5 - 12)	16 (13 - 19)#	17 (12-26)#	15 (12 - 19)#
	NAC	8 (5 - 12)	18 (14 - 20)#	18 (14 - 23)#	18 (14 - 20)#
PAOP mmHg	Kontrolle	9 (5 - 12)	15 (13 - 19)#	17 (12 - 27)#	14 (12 - 23)#
	NAC	9 (7 - 11)	17 (15 - 19)#	18 (14 - 23)#	17 (15 - 21)#
SVR dyne·sec/cm5	Kontrolle	1,509 (1,040 - 1,621)	657 (535 - 730)#	585 (319 - 774)#	651 (369 - 834)#
	NAC	1,500 (1,134 - 1,992)	787 (639 - 1,063)#	600 (368 - 857)#	584 (405 - 981)#
ITBV ml/kg	Kontrolle	21 (19 - 29)	31 (20 - 37)#	34 (23 – 41)#	31 (22 - 55)#
	NAC	24 (20 - 34)	33 (33 - 45)#	36 (30 – 51)#	29 (27 - 39)
PDRig %	Kontrolle	21 (18 - 37)	19 (10 - 45)	18 (9 - 36)	17 (4 - 40)
	NAC	23 (8 - 28)	26 (11 - 37)	32 (19 - 47)#	27 (9 - 34)

Zwei Tiere der Kontrollgruppe und drei Tiere aus der N-acetylcystein-Gruppe starben an refraktärer Hypotension. Der Todeszeitpunkt lag zwischen der Datenerhebung 18 Stunden nach einsetzten der Endotoxinämie und der Datenerhebung nach 24 Stunden.

Wie in Tabelle 2 zu sehen, entwickelten alle Tiere nach 12 stündiger Endotoxin-Infusion einen normotensiven und hyperdynamischen Kreislaufzustand, charakterisiert durch einen 18 Stunden nach Versuchsbeginn signifikant (p<0,05) von 75 (66-103) auf 156 (112 - 213) ml/kg/min in der Kontrollgruppe und von 92 (52 - 117) auf 149 (101 - 216) ml/kg/min in der NAC-Gruppe, erhöhten Herzindex, der

auch bis zum Abschluss des Versuches signifikant erhöht blieb. Diese Erhöhung des CI resultierte aus dem parallel abgesunkenen systemischen Gefässwiderstand (SVR) bei gleichzeitiger Volumenzufuhr, wie durch den vergleichbar erhöhten Herzfüllungsdruck (PAOP) und das erhöhte intrathorakale Blutvolumen dokumentiert werden konnte. Der systemische Gefäßwiderstand war bereits nach 12 Stunden signifikant von 1509 (1040 - 1621) auf 657 (535 - 730) dyn/cm5/kg in der Kontrollgruppe und von 1500 (1134 - 1992) auf 787 (639 - 1063) dyn/cm5/kg in der Therapiegruppe abgesunken und blieb bis zum Abschluss des Versuches nach 24 Stunden signifikant reduziert. Das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) stieg von 21 (19 - 29) auf 31 (20 - 37) ml/kg nach 12 Stunden in der Kontrollgruppe signifikant an und blieb auch bis zum Abschluss signifikant erhöht. In der Therapiegruppe erhöhte sich das ITBV ebenfalls innerhalb der ersten 12 Stunden signifikant von 24 (20 - 34) auf 33 (33 - 45) ml/kg, sank dann aber nach 24 Stunden auf 29 (27 - 39) ml/kg ab. Eine Änderung des Mittleren Arteriellen Druckes war über die Versuchszeit nicht festzustellen. Die Plasma-Disappearance Rate (PDRig) zeigte keine signifikante Veränderung in der Kontrollgruppe. Die NAC-Gruppe wiess nach 18 Stunden mit 32 (19 – 47) einen signifikant erhöhten Wert auf, viel aber nach 24 Stunden mit 27 (9 - 34) [Basalwert: 23 (8 - 28)] unter das Signifikanzniveau zurück. Zu keinen Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.1.2 Regionale Hämodynamik der Leber:

Tabelle 3: Regionale Hämodynamik

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$,
Q_{PV}: Blutfluss Portalvene; Q_{HA}: Blutfluss Arteria hepatica
ml: Milliliter; kg; Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Q_{PV} ml/kg/min	Kontrolle	19 (13 - 26)	27 (15 - 50)	32 (15 - 45)#	35 (16 – 40)#
	NAC	18 (12 - 23)	23 (16 - 37)	30 (20 - 41)#	29 (22 – 40)#
Q_{HA} ml/kg/min	Kontrolle	3.2 (1.6 - 7.3)	2.5 (1.3 - 8.6)	3.6 (2.0 - 10.4)	4.3 (1.3 - 10.1)
	NAC	4.4 (1.3 - 6.2)	5.3 (1.2 - 11.7)	4.8 (1.1 - 15.6)	4.6 (1.1 - 10.4)

Der Blutfluss in der Arteria hepatica (Q_{HA}) zeigte in beiden Gruppen keine signifikante Veränderung. Die portalvenöse Leberperfusion (Q_{PV}, Hinweis auf Darmperfusion) zeigte , wie in Tabelle 3 dargestellt, jedoch nach 18 Stunden eine signifikante Erhöhung der Perfusion von 19 (13 - 26) auf 32 (15 - 45) ml/kg/min in der Kontrollgruppe und von 18 (12 - 23) auf 30 (20 - 41) ml/kg/min in der Therapiegruppe. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht.

4.2 Sauerstoffparameter:

4.2.1 Systemischer Sauerstoffaustausch:

Tabelle 4: Systemischer Sauerstoffaustausch

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
D_{O2} : Systemische Sauerstoffzufuhr V_{O2}: Systemische Sauerstoffverbrauch
ml: Milliliter; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
D_{O2} ml/kg/min	Kontrolle	8.9 (7.8 - 11.7)	14.7 (11.5 - 20.1)#	16.7 (11.0 - 18.6)#	16.0 (9.2 - 21.0)#
	NAC	10.0 (6.7 - 13.8)	13.8 (10.2 - 19.2)#	15.1 (9.3 - 18.5)#	14.3 (9.1 - 19.0)#
V_{O2} ml/kg/min	Kontrolle	4.2 (1.9 - 5.0)	4.4 (3.5 - 6.0)	3.9 (2.7 - 5.4)	4.1 (2.5 - 4.4)
	NAC	4.0 (3.0 - 5.5)	4.3 (3.5 - 5.2)	4.3 (3.5 - 5.3)	4.0 (3.7 - 5.0)

Das erhöhte Auswurfvolumen des Herzens (siehe Herzindex) führte zu einem signifikanten Anstieg der systemischen Sauerstoffversorgung von 8.9 (7.8 - 11.7) bis 14.7 (11.5 - 20.1) ml/kg/min in der Kontrollgruppe nach 12 Stunden und von 10.0 (6.7 - 13.8) bis 13.8 (10.2 - 19.2) nach 12 Stunden in der Therapiegruppe. Diese Signifikanz blieb bis zum Versuchsende nach 24 Stunden bestehen, wie Tabelle 4 zu entnehmen. Einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen zu einander gab es nicht. Der Sauerstoffverbrauch blieb während der gesamten Versuchsdauer unverändert.

Tabelle 5: Für den Sauerstoffaustausch relevante Parameter

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
paO_2/FiO_2: Horowitz- Oxygenationsindex; paO_2: arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO_2: Inspiratorische Sauerstoffzufuhr; Q_S/Q_T:Venöse Beimischung; Q_S: Shuntvolumen: Q_T: Herzzeitvolumen; EVLW: Extravaskuläres Lungenwasser
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; kg: Kilogramm

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
paO_2/FiO_2 mmHg	Kontrolle	447 (382 - 495)	240 (148 - 457)#	325 (89 - 571)	390 (166 - 501)
	NAC	474 (428 - 530)	313 (168 - 465)#	337 (186 - 482)#	335 (205 - 423)#
Q_S/Q_T %	Kontrolle	6.9 (2.6 - 11.7)	20.8 (10.8 - 28.4)#	16.5 (2.2 - 60.2)#	14.1 (6.4 - 34.3)#
	NAC	6.3 (5.7 - 7.7)	15.3 (7.9 - 33.0)#	15.3 (8.2 - 29.7)#	14.6 (9.6 - 39.9)#
EVLW ml/kg	Kontrolle	3.5 (1.8 - 5.2)	3.6 (1.3 - 9.1)	6.1 (1.5 - 9.1)	3.8 (2.5 - 8.0)
	NAC	4.6 (3.0 - 7.9)	2.8 (1.9 - 8.9)	5.0 (1.7 - 8.1)	3.3 (1.7 - 7.0)

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) zeigte über die gesamte Versuchsdauer keine signifikanten Veränderungen. Der Horowitz-Oxygenationsindex (paO_2/FiO_2) sank in der Kontrollgruppe nach 12 Stunden signifikant auf 240 (148 – 457) mmHg [Basalwert: 447 (382 - 495)], stieg aber bereits nach 18 Stunden zurück auf nicht signifikante 325 (89 – 571) mmHg und, zeigte auch nach 24 Stunden keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert. Wie in Tabelle 5 zu sehen fiel auch in der NAC-Gruppe der Horowitz-Index bereits nach 12 Stunden signifikant zum Basalwert ab und blieb auch bis 24 Stunden nach Messbeginn signifikant erniedrigt [24 Stunden: 335 (205 – 423) mmHg vers. Basalwert 474 (428 – 530) mmHg]. Die „Venöse Beimischung“ (Q_S/Q_T) stieg innerhalb der ersten 12 Stunden signifikant an verdoppelt sich über 24 Stunden sowohl in der Kontroll- wie auch in der NAC-Gruppe [Basalwert-Kontrollgruppe: 6.9 (2.6 - 11.7) % vers. 24 Stunden-Kontrollgruppe: 14.1 (6.4 - 34.3) %; Basalwert NAC-Gruppe: 6.3 (5.7 - 7.7) % vers. 24 Stunden-NAC-Gruppe: 14.6 (9.6 - 39.9) %]. Zu keinem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.2.2 Sauerstoffaustausch der Leber:

Tabelle 6: Sauerstoffaustausch der Leber

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
D_{O2liv}: Sauerstoffversorgung der Leber; V_{O2liv}: Sauerstoffverbrauch
ml: Milliliter; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
D_{O2liv} ml/kg/min	Kontrolle	1.8 (1.5 - 2.6)	2.7 (1.7 - 4.8)	3.1 (1.7 - 3.7)	3.1 (1.3 - 4.9)#
	NAC	1.8 (1.2 - 2.9)	2.2 (1.0 - 4.5)	2.6 (1.2 - 4.6)	2.7 (1.3 - 4.2)
V_{O2liv} ml/kg/min	Kontrolle	0.8 (0.3 - 1.4)	0.9 (0.3 - 1.6)	0.8 (0.2 - 1.4)	0.8 (0.2 - 1.3)
	NAC	0.8 (0.6 - 1.2)	1.0 (0.6 - 1.4)	0.9 (0.5 - 1.2)	0.9 (0.5 - 0.9)

Ein leichter Anstieg der Sauerstoffversorgung war in der Leber festzustellen, der aber nur im Rahmen der Kontrollgruppe nach 24 Stunden Signifikanz erreichte. So wurde der Basalwert in der Kontrollgruppe mit 1.8 (1.5 - 2.6) ml/kg/min gemessen und erreichte nach 24 Stunden signifikante 3.1 (1.3 - 4.9) ml/kg/min. Eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen gab es nicht, wie aus den Daten in Tabelle 6 hervorgeht.
Die Sauerstoffverbrauch blieb über die Versuchsdauer in beiden Gruppen unverändert.

4.2.3 Sauerstoffextraktion des Darms:

Tabelle 7: Sauerstoffextraktion des Darms

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
iO_2EX: Sauerstoffextraktion

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
IO2EX %	Kontrolle	33 (24 - 46)	25 (17 - 34)	21 (11 - 35)	19 (10 - 33)#
	NAC	32 (22 - 47)	27 (19 - 74)	26 (16 - 60)	22 (15 - 62)

Die intestinale Sauerstoffextraktion (iO_2EX) der über die Portalvene drainierten Organe sank , wie in Tabelle 7 zu sehen, in beiden Gruppen leicht ab, wurde aber nur in der Kontrollgruppe nach 24 Stunden signifikant. Der Basalwert der

Kontrollgruppe betrug 33 (24 - 46) % und sank nach 24 Stunden auf 19 (10 - 33) % ab. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht.

4.3 Energiebilanz

4.3.1 Arterieller Laktat/Pyruvat-Quotient:

Tabelle 8: Arterieller Laktat/Pyruvat-Quotient

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
L/P ratio: Laktat/Pyruvat-Quotient

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Arterial L/P ratio	Kontrolle	13 (6 - 21)	15 (10 - 21)	14 (11 - 30)	19 (11 - 22)
	NAC	12 (6 - 22)	14 (11 - 33)	19 (8 - 40)#	24 (15 - 32)

Der Median des arteriellen Laktat/Pyruvat-Qutienten stieg zwar, verglichen mit dem Basalwert [13 (6-21) in der Kontrollgruppe vers. 12 (6-22) in der Therapiegruppe], in beiden Gruppen leicht an, erreichte aber lediglich in der Therapiegruppe nach 18 Stunden einmalig Signifikanz (p<0,05) in Bezug auf den Basalwert (nach 18 Stunden 19 (8-40) in der Therapiegruppe). Den Werten in Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass am Versuchsende kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

4.3.2 Hepato-venöser Laktat/Pyruvat-Quotient:

Tabelle 9: Hepato-venöser Laktat/Pyruvat-Quotient

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
L/P ratio: Laktat/Pyruvat-Quotient

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Hepato-venöse L/P ratio	Kontrolle	16 (5 - 22)	14 (8 - 26)	16 (9 - 122)	16 (10- 26)
	NAC	11 (5 - 23)	13 (10 - 83)	19 (7 - 129)	23 (17 - 94)#

Tabelle 9 zeigt die Medianwerte beider Gruppen zu allen Messzeitpunkten. Der Median des Laktat/Pyruvat-Quotienten blieb in der Kontrollgruppe über die gesamte Versuchsdauer unverändert [Basalwert: 16 (5-22) vers. Wert nach 24 Stunden 16 (10-26)], während der Wert der Therapiegruppe progredient anstieg und nach 24 Stunden im Vergleich zum Basalwert Signifikanz ($p<0,05$) erreichte [Basalwert: 11 (5-23) vers. Wert nach 24 Stunden: 23 (17-94)]. Zu keinem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.3.3 Portal-venöser Laktat/Pyruvat-Quotient:

Tabelle 10: Portal-venöser Laktat/Pyruvat-Quotient

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
L/P ratio: Laktat/Pyruvat-Quotient.

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Portal-venöse L/P Ratio	Kontrolle	11 (6 - 17)	16 (10 - 18)	14 (11 - 23)	17 (14 - 22)#
	NAC	12 (7 - 23)	15 (10 - 25)	17 (7 - 32)	22 (16 - 31)#

Tabelle 10 zeigt die Medianwerte der Laktat/Pyruvat-Quotienten beider Gruppen zu sämtlichen Messzeitpunkten. Sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe stieg der Median des Laktat/Pyruvat-Quotienten nach 24 Stunden auf einen signifikanten Wert ($p<0,05$) in Bezug auf den Basalwert [Kontrollgruppe Basalwert: 11 (6-17) vers. Wert nach 24 Stunden: 17 (14-22); Therapiegruppe Basalwert: 12 (7-23) vers. Wert nach 24 Stunden: 22 (16-31)]. Am Versuchsende bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.3.4 Endogene Glukoseproduktion:

Tabelle 11: Endogene Glukoseproduktion

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
µmol: Mikromol; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Endogene Glukoseproduktion µmol/kg/min	Kontrolle	21 (16 - 26)	32 (19 - 41)#	32 (17 - 70)	24 (22 - 30)
	NAC	21 (16 - 28)	30 (26 - 46)#	32 (23 - 49)	28 (23 - 34)

Tabelle 11 zeigt die Medianwerte der endogenen Glukoseproduktion beider Gruppen zu sämtlichen Messzeitpunkten. Nach 12 stündiger Endotoxininfusion kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten (p<0,05) Anstieg der endogenen Glukoseproduktion in Relation zum Basalwert [Basalwert: Kontrollgruppe: 21 (16 – 26) µmol/kg/min, Therapiegruppe 21 (16 – 28) µmol/kg/min; 12-Stunden-Wert: Kontrollgruppe: 32 (19 – 41) µmol/kg/min, Therapiegruppe 30 (26 – 28) µmol/kg/min]. Allerdings blieb diese signifikante Erhöhung nicht bestehen. Bereits nach 18 Stunden bestand sie mit 32 (17 – 70) µmol/kg/min in der Kontrollgruppe und 32 (23 – 49) µmol/kg/min in der Therapiegruppe nicht mehr und wurde auch bis zum Versuchsende nach 24 Stunden nicht mehr erreicht. Eine Signifikanz zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet.

4.3.5 Mukosal-arterielle pCO_2-Differenz

Tabelle 12: Mukosal-arterielle pCO_2-Differenz

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
pCO_2: Kohlendioxidpartialdruck; torr: Millimeter Quecksilbersäule

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Mukosale-arterielle pCO_2-Differenz Torr	Kontrolle	23 (14 - 39)	38 (13 - 93)#	55 (16 - 122)#	68 (19 - 107)#
	NAC	25 (1 - 37)	53 (34 - 129)#	54 (33 - 71)#	79 (36 - 88)#

Sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe stieg die pCO_2-Differenz (ΔpCO_2) bereits nach 12 Stunden signifikant (p<0,05) in Relation zum

Basalwert [Kontrollgruppe Basalwert: 23 (14 – 39) torr vers. 12-Stunden-Wert: 38 (13 – 93) torr; Therapiegruppe Basalwert: 25 (1 – 37) torr vers. 12-Stunden-Wert: 53 (34 – 129) torr]. Dieser Anstieg setzte sich bis zum Versuchsende nach 24 Stunden fort [24-Stunden-Wert der Kontrollgruppe: 68 (19 – 107) torr; 24-Stunden-Wert der Therapiegruppe: 79 (36 – 88) torr]. Eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen gab es nicht.

4.3.6 Laktataufnahme der Leber:

Tabelle 13: Laktataufnahme der Leber

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
µmol: Mikromol; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Laktat-Aufnahme µmol/kg/min	Kontrolle	10,8 (-1,0 - 22,4)	2,8 (-6,2 - 19,2)	1,0 (-14,2 - 16,0)#	0,2 (-9,7 - 7,7)#
	NAC	13,0 (-0,9 - 22,2)	4,2 (-11,7 - 18,6)	1,8 (-5,1 - 10,9)	- 0,5 (-10,6 - 14,6)#

Wie Tabelle 13 zu entnehmen, sank die Laktataufnahme der Leber in beiden Gruppen ab, wobei die Kontrollgruppe nach 18 Stunden mit 1,0 (-14,2 – 16,0) [Basalwert: 10,8 (-1,0 – 22,4)] und die NAC-Gruppe nach 24 Stunden mit - 0,5 (- 10,6 – 14,6) [Basalwert: 13,0 (- 0,9 – 22,2)] Signifikanzniveau erreichten. Die Leber wurde so zum Laktat produzierenden Organ.

4.3.7 Expiratorische NO-Produktion:

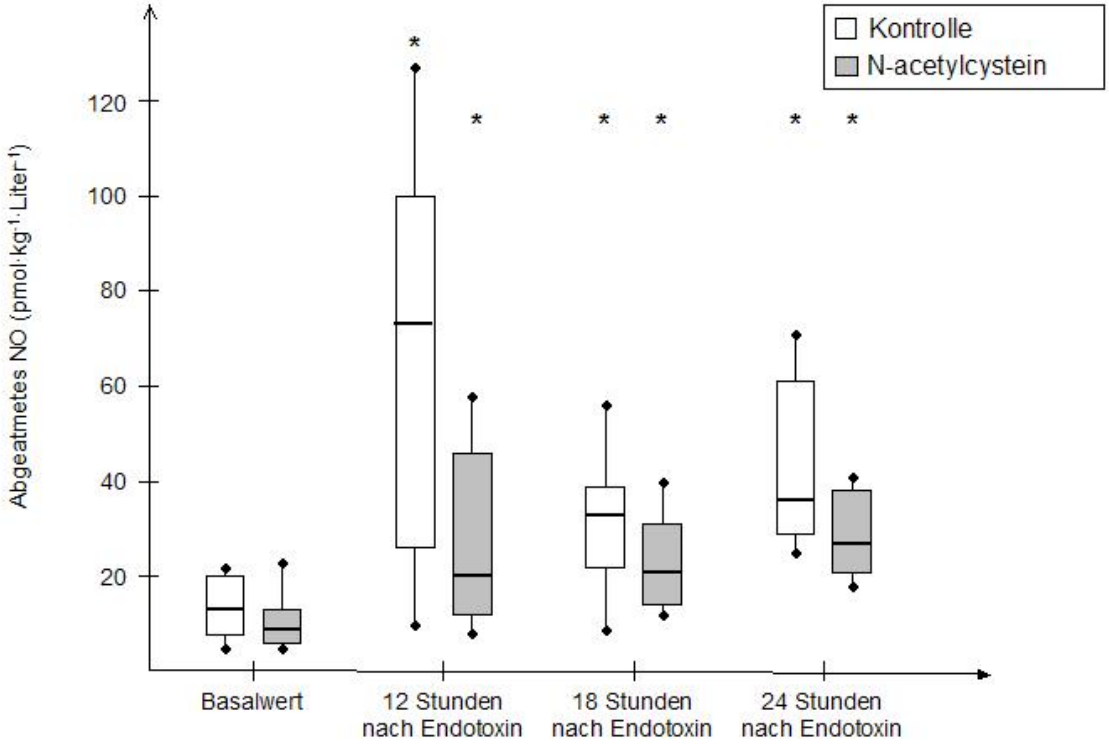

Abbildung 2: Expiratorische NO-Produktion

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile; Darstellung als Boxplot.
* Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
NO: Stickstoffmonoxid pmol: Picomol; kg: Kilogramm

Abbildung 2 kann man entnehmen, dass es in beiden Gruppen nach 12 Stunden zu einem signifikanten ($p<0,05$) Anstieg der expiratorischen NO-Produktion [Kontrollgruppe Basalwert: 13 (5 – 22) vers. 73 (10 – 127) pmol/kg/Liter; Therapiegruppe Basalwert: 9 (5 – 23) vers. 20 (8 – 59) pmol/kg/Liter] kam. In der Kontrollgruppe fiel dieser Wert bis zum Versuchsabschluss auf 36 (25 – 71) pmol/kg/L, war aber immer noch gegenüber dem Basalwert signifikant erhöht. In der Therapiegruppe stieg der Wert nach 24 Stunden auf 27 (18 – 41) pmol/kg/Liter an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nicht festgestellt.

4.4. Leberwerte:

4.4.1 Bilirubin:

Tabelle 14: Serum-Bilirubin

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
A: arteriell; HV: hepato-venös; PV: portal-venös; µmol: Mikromol; g: Gramm

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Bilirubin (A) µmol/g Protein	Kontrolle	0,03 (0,02 - 0,04)	0,22 (0,13 - 0,77)#	0,21 (0,08 - 0,69)#	0,16 (0,06 - 0,78)#
	NAC	0,03 (0,01 - 0,04)	0,18 (0,05 - 0,46)#	0,14 (0,02 - 0,58)#	0,11 (0,05 - 0,27)#
Bilirubin (HV) µmol/g Protein	Kontrolle	0.02 (0.01 -0.04)	0.22 (0.04 - 1.02)#	0.17 (0.08 - 0.69)#	0.15 (0.05 - 0.63)#
	NAC	0.02 (0.01 - 0.04)	0.15 (0.04 - 0.51)#	0.13 (0.05 - 0.45)#	0.13 (0.07 - 0.23)#
Bilirubin (PV) µmol/g Protein	Kontrolle	0,03 (0,01 - 0,04)	0,22 (0,11 -1,30)#	0,28 (0,09 - 0,70)#	0,15 (0,05 - 0,83)#
	NAC	0,03 (0,01 - 0,05)	0,14 (0,06 - 0,46)#	0,13 (0,02 - 0,45)#	0,14 (0,04 - 0,30)#

Sowohl in der Kontroll- wie auch in der Therapiegruppe kam es bereits nach 12 Stunden zu einem signifikanten (p<0,05) Anstieg des arteriellen Bilirubins [Kontrollgruppe Basalwert: 0,03 (0,02 - 0,04) µmol/g Protein vers. 12-Stunden-Wert: 0,22 (0,13 - 0,77) µmol/g Protein; Therapiegruppe Basalwert: 0,03 (0,01 - 0,04) vers. 12-Stunden-Wert: 0,18 (0,05 - 0,46) µmol/g Protein]. In beiden Gruppen fiel dieser Wert im weiteren Versuchsverlauf wieder etwas ab, blieb aber im Vergleich zum Basalwert auch nach 24 Stunden noch signifikant (p<0,05) erhöht [Kontrollgruppe: 0,16 (0,06 - 0,78); Therapiegruppe: 0,11 (0,05 - 0,27) µmol/g Protein]. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht. Die Bilirubinkonzentrationen im hepatovenösen und portalvenösen Blut verhielten sich tendenziell genauso mit gleicher Signifikanz zum entsprechenden Basalwert. Die einzelnen Medianwerte beider Gruppen sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht feststellbar.

4.4.2 Aminotransferasenaktivität

Alanin-Aminotransferaseaktivität (ALT):

Tabelle 15: Alanin-Aminotransferaseaktivität

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
ALT: Alanin-Aminotransferaseaktivität; U: Unit; g: Gramm

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
ALT U/g Protein	Kontrolle	0.4 (0.3 - 0.5)	2.1 (1.5 - 4.4)#	3.1 (2.5 - 7.4)#	3.7(2.5 - 8.0)#
	NAC	0.5 (0.3 - 1.4)	2.2 (1.5 - 4.8)#	3.2 (2.0 - 6.9)#	3.9(2.2 - 8.3)#

Tabelle 15 zeigt die Medianwerte beider Gruppen der Alanin-Aminotransferaseaktivität zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Sowohl in der Kontroll- wie auch in der Therapiegruppe stieg die Alanin-Aminotransferaseaktivität bereits nach 12 Stunden signifikant (p<0,05) zum Basalwert an [Kontrollgruppe Basalwert: 0,4 (0,3 – 0,5) vers. 12-Stunden-Wert: 2,1 (1,5 – 4,4) U/g Protein; Therapiegruppe Basalwert: 0.5 (0.3 - 1.4) vers. 2.2 (1.5 - 4.8) U/g Protein]. In beiden Gruppen stieg der Wert bis zum Versuchsende nach 24 Stunden weiter an und erreichte in der Kontrollgruppe nach 24 Stunden 3.7 (2.5 - 8.0) und in der Therapiegruppe 3.9 (2.2 - 8.3) U/g Protein. Eine Signifikanz zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Aspartat-Aminotransferaseaktivität (AST):

Tabelle 16: Aspartat-Aminotransferaseaktivität

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05
AST: Aspartat-Aminotransferaseaktivität; U: Unit; g: Gramm

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
AST U/g Protein	Kontrolle	0.5 (0.4 - 0.7)	0.7 (0.5 - 0.9)	0.7 (0.6 - 0.9)#	0.8 (0.6 - 1.0)#
	NAC	0.5 (0.3 - 1.2)	0.6 (0.4 - 2.5)	0.7 (0.5 - 3.1)#	1.2 (0.6 - 3.6)#

Tabelle 16 fast die erhobenen Medianwerte der Aspartat-Aminotransferaseaktivität beider Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten zusammen. In beiden Gruppen konnte ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferaseaktivität verzeichnet werden der nach 18 Stunden in beiden Gruppen signifikant (p<0,05) zum Basalwert wurde

[Kontrollgruppe Basalwert: 0.5 (0.4 - 0.7) vers. 18-Stunden-Wert: 0.7 (0.6 - 0.9) U/g Protein; Therapiegruppe Basalwert: 0.5 (0.3 - 1.2) vers. 18-Stunden-Wert: 0.7 (0.5 - 3.1) U/g Protein]. Bis zum Versuchsende nach 24 Stunden stieg der Wert in beiden Gruppen noch weiter an [Kontrollgruppe: 0.8 (0.6 - 1.0); Therapiegruppe: 1.2 (0.6 - 3.6) U/g Protein]. Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht.

4.4.3 Alaninaufnahme der Leber:

Tabelle 17: Alaninaufnahme der Leber

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile
µmol: Mikromol; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Alaninaufnahme µmol/kg/min	Kontrolle	3.4 (-1.6 - 4.1)	3.0 (-0.4 - 4.2)	2.5 (-1.6 - 2.9)	2.4 (-1.5 - 3.2)
	NAC	3.1 (-1.4 - 4.9)	3.7 (-1.2 - 5.1)	2.6 (-0.1 - 4.1)	1.8 (-1.4 - 3.7)

Der Median der Alaninaufnahme der Leber in der Kontrollgruppe sank, wie in Tabelle 17 zu sehen, über die Versuchsdauer ab, erreichte aber keine Signifikanz ($p<0,05$) gegenüber dem Basalwert [Basalwert: 3,4 (-1,6-4,1) vers. Wert nach 24 Stunden 2,4 (-1,5 - 3,2) µmol/kg/min]. In der Therapiegruppe stieg der Median nach 12 Stunden zunächst an [Basalwert :3,1 (-1,4 - 4,9) vers. Wert nach 12 Stunden: 3,7 (-1,2 - 5,1) µmol/kg/min] fiel dann aber wieder ab [Wert nach 24 Stunden: 1,8 (-1,4 - 3,7) µmol/kg/min]. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht.

4.5 Darm:

4.5.1 Glutamin-Aufnahme:

Tabelle 18: Glutamin-Aufnahme des Darms

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile
µmol: Mikromol; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Glutamin-Aufnahme µmol/kg/min	Kontrolle	0.8 (0.5 - 1.5)	1.3 (0.8 - 3.0)	1.9 (0.4 - 1.9)	1.0 (0.6 - 1.9)
	NAC	1.0 (0.2 - 2.0)	1.2 (0.3 - 1.9)	1.0 (-0.7 - 1.6)	1.1 (0.8 - 2.2)

Die Glutaminaufnahme des Darms blieb über die gesamte Versuchsdauer sowohl in der Kontrollgruppe, wie auch in der Therapiegruppe weitgehend unverändert [Kontrollgruppe Basalwert: 0,8 (0,5 –1,5) vers. 24-Stunden-Wert: 1,0 (0,6 – 1,9) µmol/kg/min; Therapiegruppe Basalwert: 1,0 (0,2 –2,0) vers. 24-Stunden-Wert: 1,1 (0,8 – 2,2) µmol/kg/min]. Eine Signifikanz zwischen den Gruppen zeigte sich nicht. Die Medianwerte beider Gruppen sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

4.5.2 Laktat-Aufnahme des Darms:

Tabelle 19: Laktat-Aufnahme des Darms

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile. # Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
µmol: Mikromol; kg: Kilogramm; min: Minute

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Lactate-Aufnahme µmol/kg/min	Kontrolle	-5.0 (-8.2 - -1.8)	-0.6 (-5.9 - 2.9)	0.0 (-5.0 - 1.9)	-3.0 (-8.6 - -0.6)#
	NAC	-3.3 (-7.2 - 10.8)	-0.4 (-5.3 - 6.6)	-1.7 (-6.6 - 2.9)	-0.6 (-6.4 - 11.1)

Die Laktataufnahme des Darms sank sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe über die Versuchsdauer von 24 Stunden ab, erreichte aber nur im Fall der Kontrollgruppe Signifikanz zum Basalwert, wie aus Tabelle 19 zu entnehmen. [Kontrollgruppe: Basalwert: -5,0 (-8,2 - -1,8) µmol/kg/min ; 24 Stundenwert: -3,0 (-8,6 - -0,6) µmol/kg/min; Therapiegruppe: Basalwert: -3,3 (-7,2 - -

10,8) µmol/kg/min; 24 Stundenwert: -0,6 (-6,4 - -11,1) µmol/kg/min]. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht.

Ergebnisse arterieller pCO_2:

Tabelle 20: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck-Quotient

NAC: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der NAC-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile.
pCO_2: Partialdruck Kohlendioxid; torr: Millimeter Quecksilbersäule

		Basalwert	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
Arterial pCO2 torr	Kontrolle	36 (34 - 41)	39 (32 - 52)	36 (30 - 47)	35 (22 - 40)
	NAC	37 (32 - 40)	39 (35 - 47)	37 (35 - 41)	38 (37 - 43)

Über die gesamte Versuchsdauer änderte sich weder in der Kontrollgruppe noch in der Therapiegruppe der arterielle pCO_2 wesentlich [Kontrollgruppe Basalwert: 36 (34 – 41) vers. 24-Stunden-Wert: 35 (22 – 40) torr; Therapiegruppe Basalwert. 37 (32 – 40) vers. 24-Stunden-Wert: 38 (37 – 43) torr]. Am Versuchsende bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Medianwerte beider versuchsgruppen für sämtliche Messzeitpunkte sind in Tabelle 20 zusammengestellt.

4.6 pH-Werte

Arterieller pH:

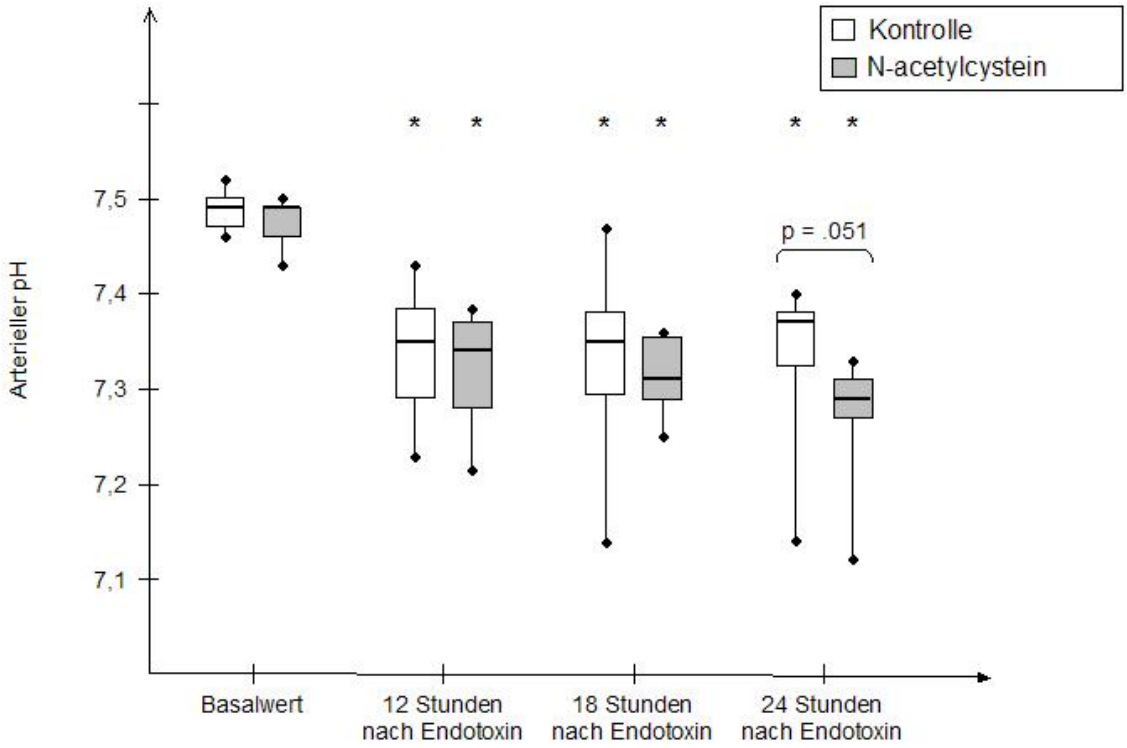

Abbildung 3: Arterieller pH-Wert

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot.
* Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$

Abbildung 3 zeigt die Veränderung der Medianwerte des arteriellen pH-Wertes beider Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Bereits nach 12 Stunden Endotoxininfusion entwickelte sich sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe eine metabolische Azidose. Ausgehend von einem Basalwert von 7,48 (7,46-7,52) erreicht die Kontrollgruppe nach 12 Stunden einen signifikant reduzierten Wert von 7,35 (7,23-7,40), der bis auf 7,37 (7,21-7,40) nach 24 Stunden abfiel. In der Therapiegruppe wurde ein Basalwert von 7,49 (7,43-7,50) bestimmt, der nach 12 Stunden auf signifikante 7,34 (7,23-7,40) absank und nach 24 Stunden 7,29 (7,24-7,33) erreichte. Eine Signifikanz zwischen den Gruppen lag nicht vor.

Hepato-venöser pH-Wert:

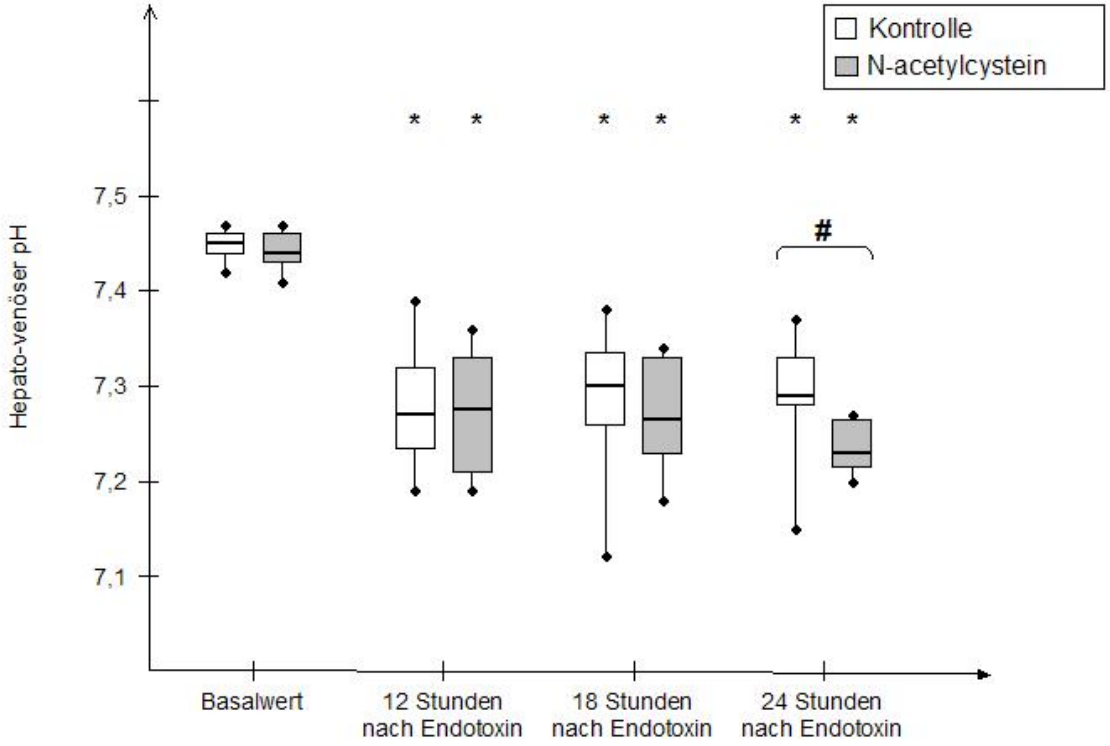

Abbildung 4: Hepatovenöser pH- Wert

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot.
* Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$, # Signifikanz zwischen den Gruppen $p<0,05$

Abbildung 4 zeigt die Veränderung der Medianwerte des hepato-venösen pH-Wertes beider Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Auch hier entwickelte sich nach 12 Stunden eine metabolische Azidose sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe. Ausgehend von einem Basal-pH-Wert von 7,45 (7,42-7,47) sank der pH bis zur Stunde 12 signifikant auf 7,27 (7,19-7,39) und erreichte nach 24 Stunden 7,29 (7,15-7,37). In der Therapiegruppe wurde ein Basal-pH-Wert von 7,44 (7,41-7,47) bestimmt, der nach 12 Stunden signifikant auf 7,28 (7,19-7,36) abgesunken war. Nach 24 Stunden lag der pH-Wert der Therapiegruppe bei 7,23 (7,20-7,27). Hierbei lag nun ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen den beiden Gruppen vor, wobei die Therapiegruppe den signifikant niedrigeren pH-Wert aufwies.

Portal-venöser pH:

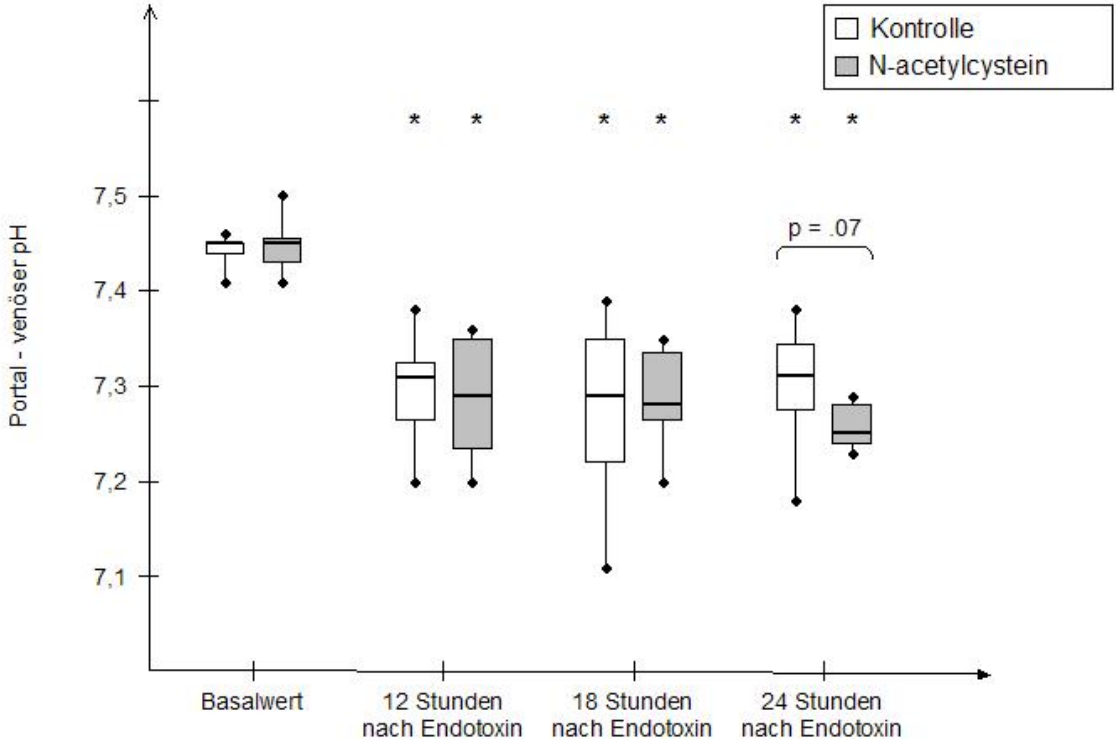

Abbildung 5: Portal-venöser pH- Wert

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
* Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05

Der portalvenöse Basal-pH-Wert der Kontrollgruppe wurde mit 7,45 (7,41 - 7,46) bestimmt, welcher nach 12 Stunden signifikant auf 7,31(7,20 - 7,38) absank und somit eine metabolische Azidose beschrieb, wie in Abbildung 5 dargestellt ist. Auch nach 24 Stunden lag der pH-Wert noch signifikant unter dem des Basalwertes. Der Basal-pH-Wert der Therapiegruppe lag bei 7,45 (7,41 - 7,50) und fiel nach 12 Stunden signifikant auf 7,29 (7,20 - 7,36). Auch nach 24 Stunden lag der pH dieser Gruppe mit 7,25 (7,23 - 7,29) noch signifikant unter dem Basalwert. Eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen gab es nicht.

4.7 Oxidativer Stress

Hepato - venöses Glutathion:

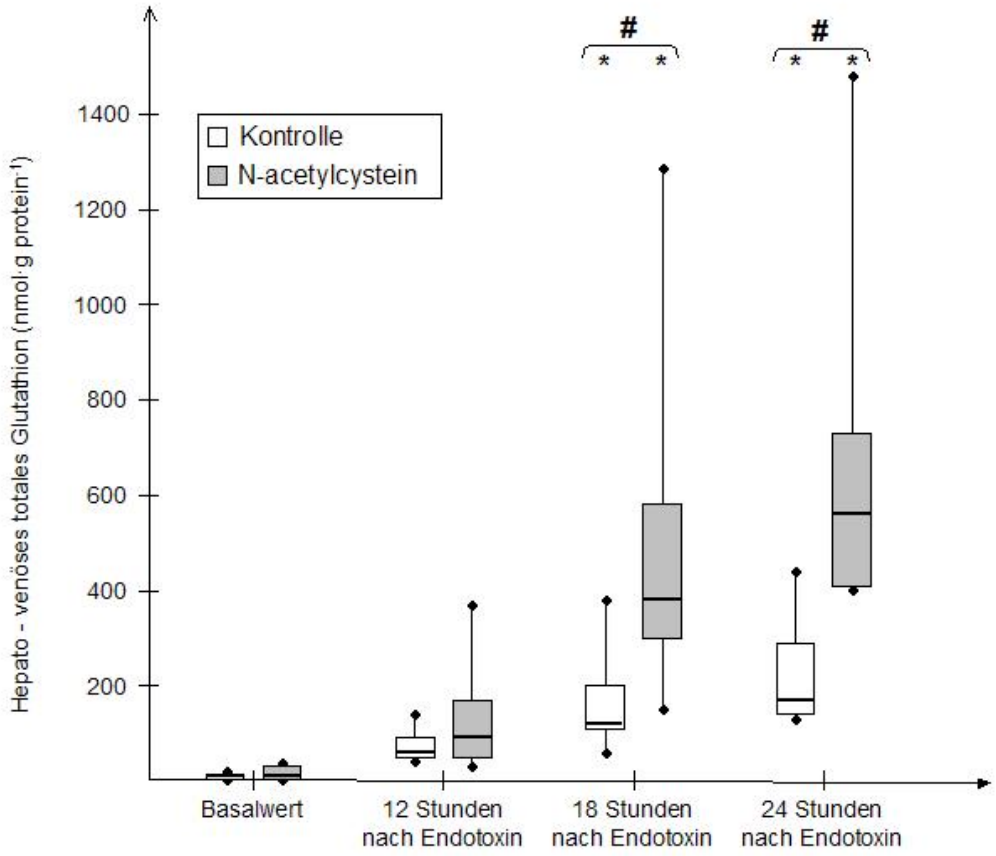

Abbildung 6: Totales hepato-venöses Glutathion

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
* Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05, # Signifikanz zwischen den Gruppen p<0,05
nmol: Nanomol; g: Gramm

Abbildung 6 zeigt den signifikanten Anstieg der Medianwerte des totalen hepatovenösen Glutathions beider Gruppen, sowei einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nach 18 und 24 Stunden. In der Kontrollgruppe kam es zu einem signifikanten (p<0,05) Anstieg der Glutathionkonzentration von 6 (0 – 17) auf 119 (58 – 384) nmol/g Protein nach 18 Stunden. Bis zum Abschluss des Versuches nach 24 Stunden betrug in dieser Gruppe die Konzentration 165 (127 – 444) nmol/g Protein. In der Therapiegruppe war der Anstieg bei annähernd gleichem Basalwert [7 (0 – 36)] nach 18 und 24 Stunden dreimal so hoch [18-Stunden-Wert: 379 (148 – 1286); 24-Stunden-Wert: 564 (402 – 1480) nmol/g Protein]. Somit bestand sowohl

zum Zeitpunkt des 18-Stunden-Wertes als auch nach 24 Stunden ein signifikanter ($p<0,05$) Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Hepato - venöse Isoprostane:

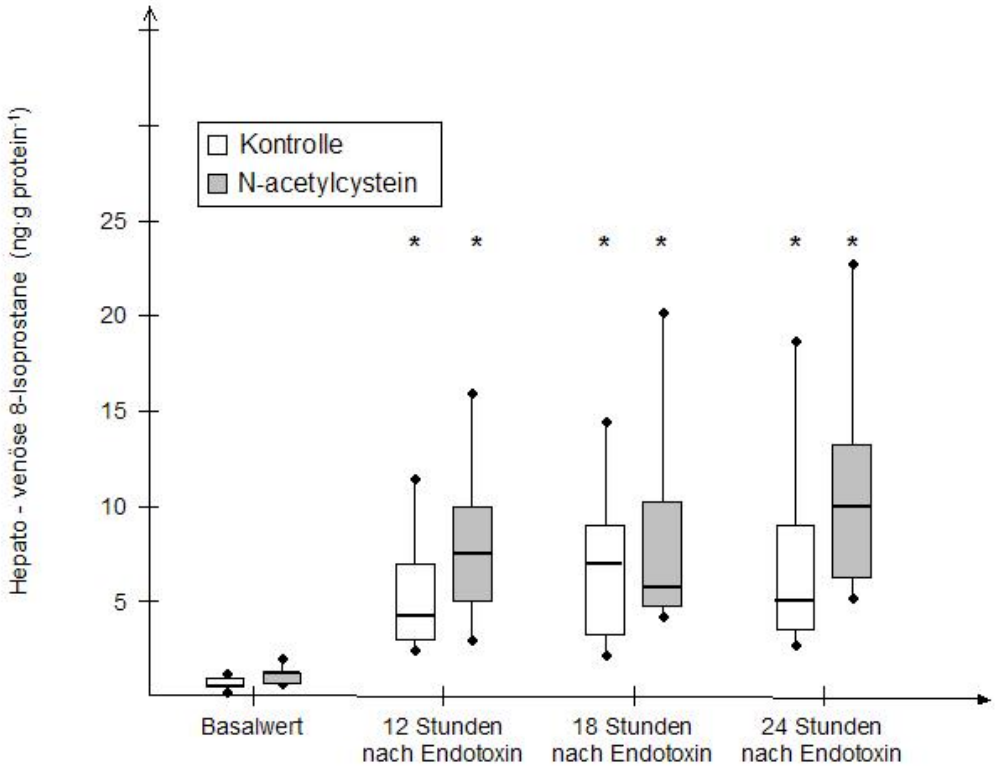

Abbildung 7: Hepato-venöse 8-Isoprostane:

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
* Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
ng: Nanogramm; g: Gramm

Abbildung 7 zeigt die Veränderung der medianen hepato-venösen 8-Isoprostankonzentration beider Gruppen zu den entsprechenden Messzeitpunkten. Vor Applikation des Endotoxins bestand ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen der Kontroll- und der Therapiegruppe mit 0,6 (0,3 – 1,3) vers. 1,1 (0,6 – 2,1) ng/g Protein. Im weiteren Versuchsablauf relativierte sich dieser Unterschied allerdings. Bereits nach 12 Stunden bestand kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen. Dafür war die Konzentration mit 4,3 (2,6 – 11,5) in der Kontrollgruppe und 7,4 (2,9 – 15,9) ng/g Protein in der Therapiegruppe signifikant

(p<0,05) gestiegen. Bis zum Abschluss des Versuches nach 24 Stunden erreicht die Kontrollgruppe 5,1 (2,8 – 18,8) und die Therapiegruppe 10,5 (5,3 – 22,8) ng/g Protein. Einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen zu einander konnte mit Einsetzen der Endotoxinapplikation nicht festgestellt werden.

Portal – venöses Glutathion:

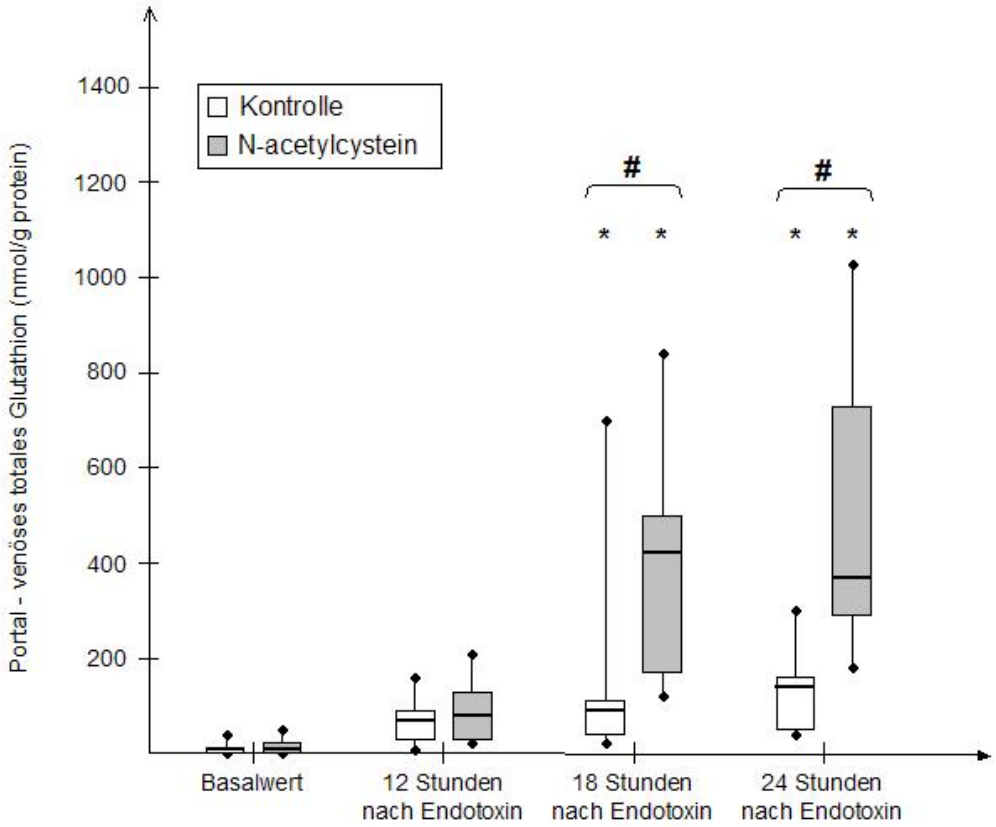

Abbildung 8: Totales portal-venöses Glutathion

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
* Signifikanz zum Ausgangswert p<0,05, # Signifikanz zwischen den Gruppen p<0,05
nmol: Nanomol; g: Gramm

Abbildung 8 zeigt den signifikanten Anstieg der Medianwerte des totalen portal-venösen Glutathions beider Gruppen, sowei einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nach 18 und 24 Stunden. Sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe kam es zu massiven Anstiegen des totalen Glutathions, welche nach 18 Stunden Signifikanz (p<0,05) in Relation zum Basalwert erreichten [Kontrollgruppe: Basalwert: 5 (0 – 39) nmol/g vers. 18 Stunden-Wert 88 (24 – 700)

nmol/g; Therapiegruppe: Basalwert 6 (0 – 51) nmol/g vers. 18 Stunden-Wert 424 (124 – 843) nmol/g]. Hier zeigte sich ausserdem ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen den Gruppen, bei dem die Therapiegruppe den höheren Wert stellte. Dies blieb bis zum Versuchsende nach 24 Stunden unverändert [Kontrollgruppe: 24 Stundenwert: 155 (39 – 303) nmol/g; Therapiegruppe: 373 (175 – 1033) nmol/g].

Portal – venöse Isoprostane:

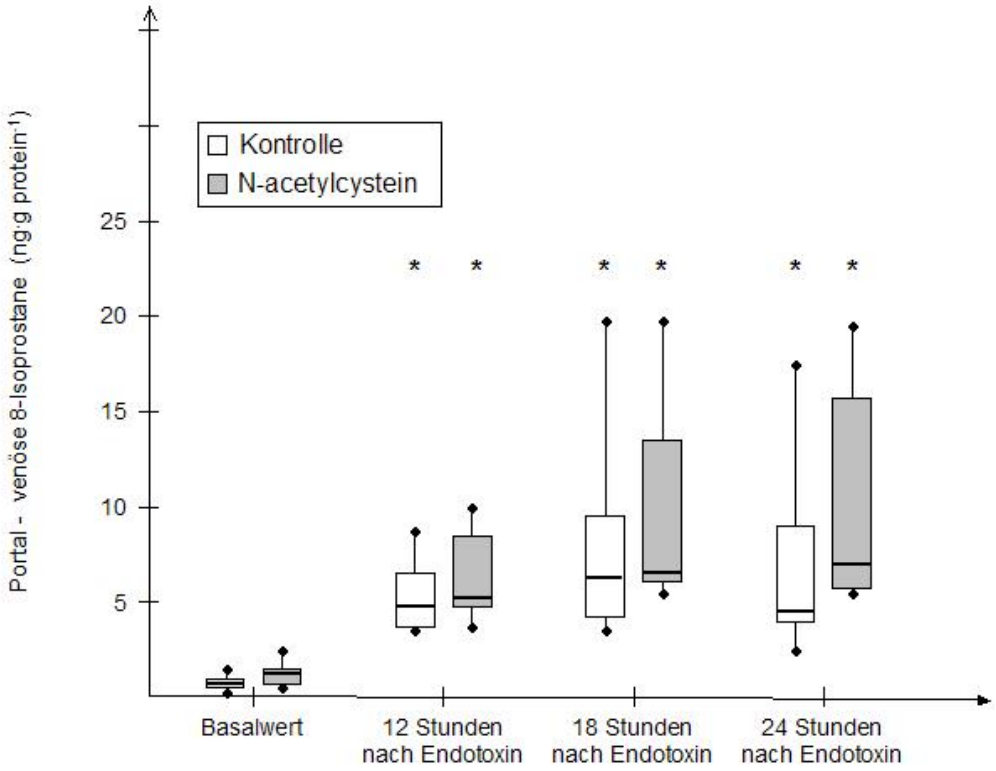

Abbildung 9: Portal-venöse Isoprostane

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
* Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
ng: Nanogramm; g: Gramm

In beiden Gruppen kam es nach 18 Stunden zu einem signifikanten ($p<0,05$) Unterschied verglichen mit dem Basalwert [Kontrollgruppe: Basalwert: 0,8 (0,4 – 1,6) vers. 18-Stunden-Wert: 6,2 (3,4 – 8,8); Therapiegruppe: Basalwert: 1,2 (0,5 – 2,4) vers. 18-Stunden-Wert: 6,6 (5,6 – 19,7).], wie in Abbildung 9 dargestellt. Dies änderte

sich auch nicht bis zum Ende des Versuches nach 24 Stunden [24-Stunden-Wert: Kontrollgruppe: 4,6 (2,4 – 17,4); Therapiegruppe: 6,9 (5,5 – 19,6)]. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt.

4.8 Nitratkonzentrationen

Totale arterielle Nitratkonzentration

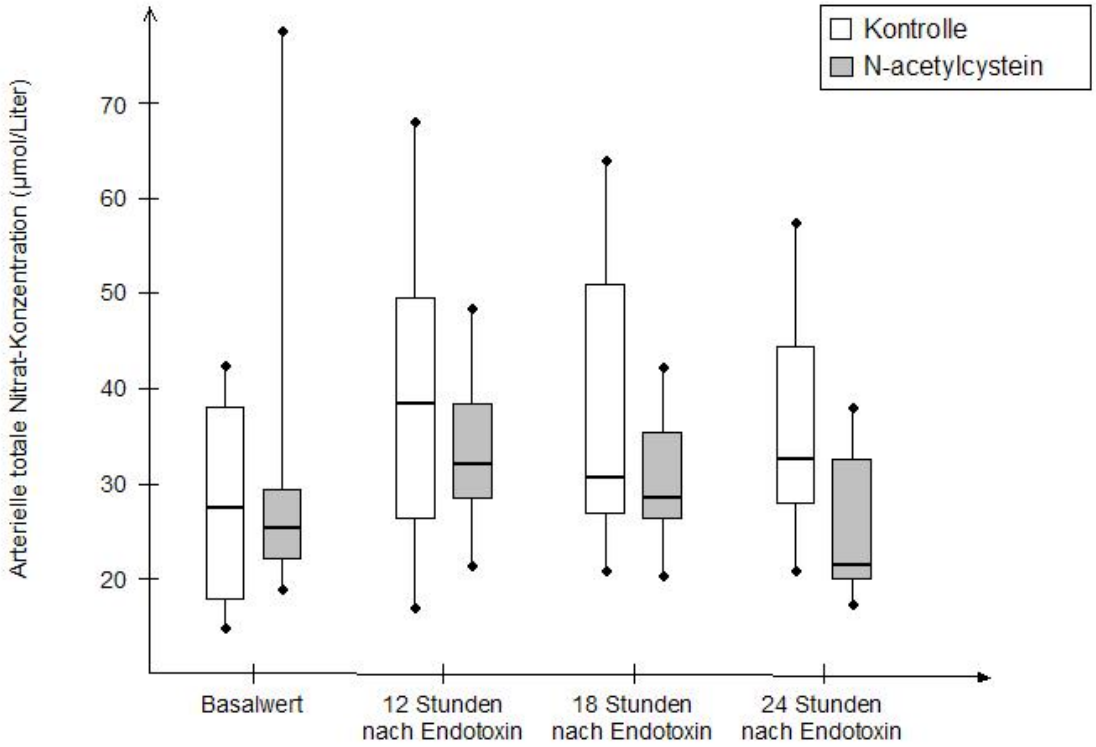

Abbildung 10: Totale arterielle Nitrat-Konzentration

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot.
* Signifikanz zum Ausgangswert $p<0,05$
µmol: Mikromol

Sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe blieb die totale arterielle Nitratkonzentration über die gesamte Versuchdauer weitgehend unverändert [Basalwert: Kontrollgruppe: 28 (15 – 42) µmol/Liter, Therapiegruppe: 26 (19 – 77) µmol/Liter ; 24-Stunden-Wert: Kontrollgruppe: 33 (21 – 57), Therapiegruppe

21 (17 – 38) µmol/Liter]. Dies wird in Abbildung 10 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht festzustellen.

Hepato-venöse Nitrat-Konzentration:

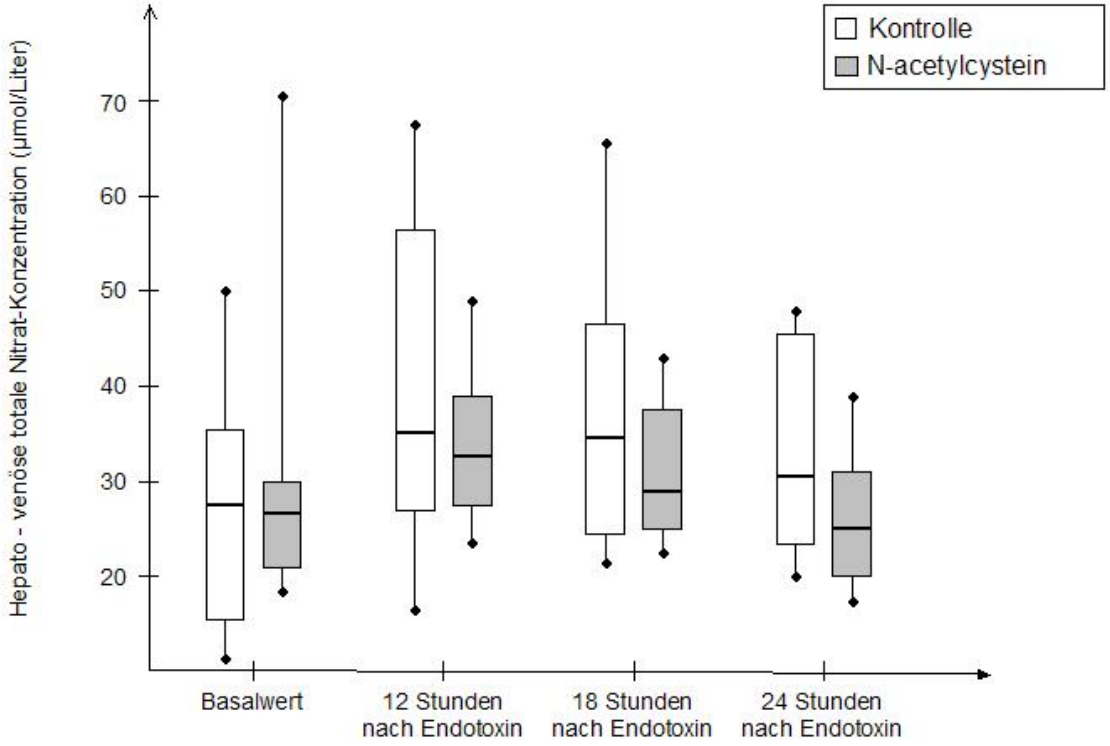

Abbildung 11: Totale hepato-venöse Nitrat-Konzentration

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
µmol: Mikromol

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse des totalen hepatovenösen Nitrates beider Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe gab es nur geringe Schwankungen der hepato-venösen Nitratkonzentration [Kontrollgruppe Basalwert: 27 (11 – 51) vers. 24-Stunden-Wert: 30 (20 – 48) µmol/L; Therapiegruppe Basalwert: 26 (18 – 71) vers. 24-Stunden-Wert: 25 (18 – 39) µmol/L]. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht.

Totale portal-venöse Nitratkonzentration:

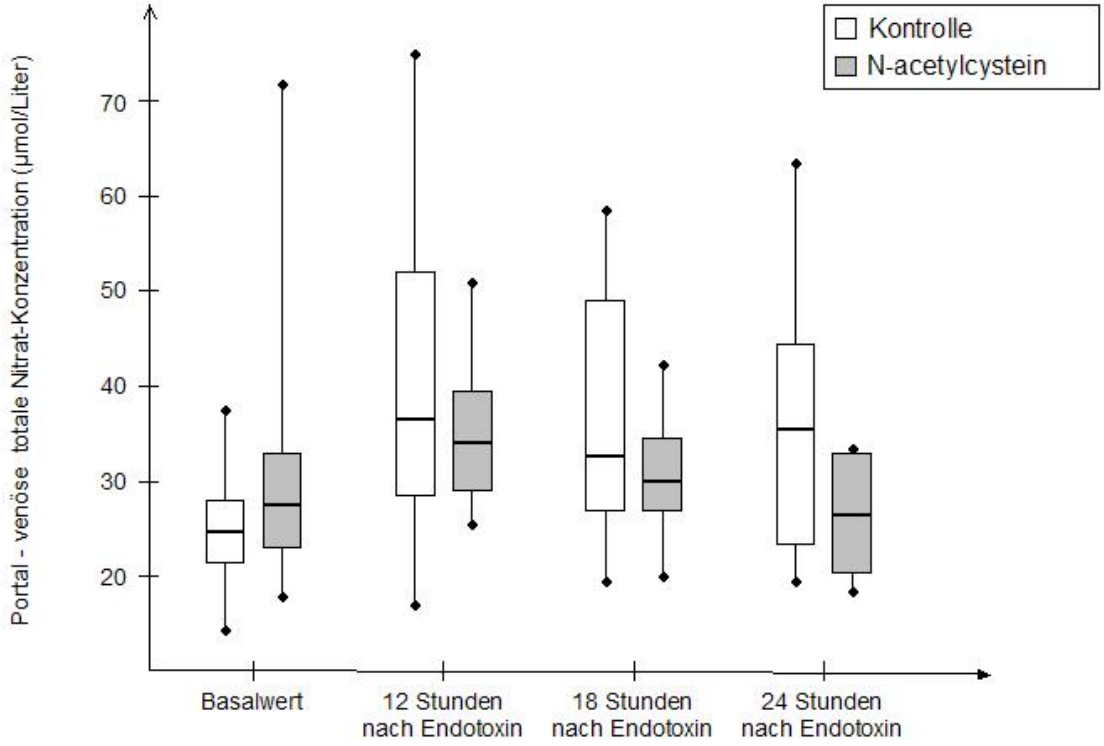

Abbildung12: Totale portal-venöse Nitrat-Konzentration

Kontrolle: Kontrollgruppe (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
N-acetylcystein: Therapiegruppe mit N-acetylcystein (Gruppenstärke n=9 Hausschweine)
Die Daten wurden entsprechend dem Versuchsprotokoll vor Endotoxinapplikation (Basalwert), sowie 12, 18 und 24 Stunden unter Endotoxineinfluss, bzw in der N-acetylcystein-Gruppe 6 und 12 Stunden (= 18 und 24 Stunden unter Endotoxin) nach Therapiebeginn erhoben.
Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile. Darstellung als Boxplot
µmol: Mikromol

Die totale Nitratkonzentration im portalvenösen Blut veränderte sich in beiden Gruppen, wie in Abbildung 12 dargestellt, nicht wesentlich während des Versuchablaufes [Basalwert: Kontrollgruppe: 24 (14 – 47) µmol/Liter, Therapiegruppe: 27 (18 – 72) µmol/Liter; 24-Stundenwert: Kontrollgruppe: 36 (19 – 64) µmol/Liter, Therapiegruppe: 27 (19 – 33) µmol/Liter]. Ein Unterschied zwischen den Gruppen war ebenfalls nicht festzustellen.

5. Diskussion

Das Ziel der beschriebenen Studie war es, die Effekte von N-acetylcystein anhand eines hierfür ausgewählten, klinisch relevanten post-treatment Modells näher zu bestimmen. Hierbei handelte es sich um ein Endotoxämie-Modell am Schwein in normotensiven und hyperdynamen Zustand.

Bezug nehmend auf die eingangs gestellten Fragen konnte gezeigt werden, dass die Applikation von NAC zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Glutathionkonzentrationen sowohl portal- wie auch hepatovenös geführt hat, dieser zeigte sich auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das 8-Isoprostan, als Parameter für den oxidativen Stress gewählt, zeigt jedoch dennoch sowohl in der Kontroll- wie auch in der NAC-Gruppe einen signifikanten Anstieg im Vergleich zum Basalwert, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Eine Reduzierung des oxidativen Stresses scheint demnach durch N-acetylcystein nicht bewirkt worden zu sein.

Auch die Frage nach einer Verbesserung der Perfusion und des O_2-Austausches im Hepatosplanchnikusgebiet durch die Applikation von N-acetylcystein muss wohl mit einem „nein“ beantwortet werden. So kam es zwar zu einem signifikanten Anstieg des portal-venösen Blutflusses, jedoch ohne signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen. Der arteriell-hepatische Blutfluss zeigte sich gänzlich unverändert. Gleiches gilt für die Sauerstoffversorgung der Leber und deren Sauerstoffaufnahme. Hier zeigte sich sogar tendenziell eine eher bessere Sauerstoffversorgung in der Kontrollgruppe. Letzteres gilt auch für die Sauerstoffextraktion des Darmes, die unter N-acetylcystein unbeeinträchtigt blieb in der Kontrollgruppe jedoch tendenziell verbessert war. In beiden Fällen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch die Energiebilanzparameter erfuhren keinen wesentlichen Vorteil durch N-acetylcystein. Die Laktat/Pyruvat-Quotienten zeigten sich unverändert, teilweise zeigte sogar die Therapiegruppe einen signifikanten Anstieg, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Auch die endogene Glukoseproduktion war unverändert, wohingegen die Kontrolle der Laktataufnahme der Leber ergab, dass diese nicht nur zum erliegen kommt, sondern die Leber in beiden Gruppen sogar zum Laktat produzierenden Organ wurde. Auch die expiratorische NO-Produktion stieg in beiden Gruppen signifikant an. Tendenziell fiel sie zwar zum Ende

des Versuches schneller in der NAC-Gruppe ab, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.
Zusammenfassend kann man nach Abschluss der Versuchsreihe sagen, dass die Applikation von NAC keine wesentlichen vorteilhaften Effekte auf die Hämodynamik der Hepatosplanchnikusregion, den Gasaustausch oder Metabolismus hatte. Mögliche Ursachen hierfür werden nun in der Folge Punkt für Punkt diskutiert.

5.1 Modelldiskussion:

Als septisches Schockmodell wurde ein Endotoxin-induzierter, hyperdynamer Kreislaufzustand gewählt. Das Schwein ist hierfür eine besonders gut geeignete Spezies, da es, in Bezug auf die abdominalen Organe, anatomisch, metabolisch, sowie physio- und pathophysiologisch die größte Homologie zum Menschen besitzt [39]. Die Möglichkeit, bei dieser Tierspezies durch Endotoxininfusion einen Schock auszulösen, der die Charakteristika des hyperdynamen septischen Schocks beim Patienten wiederspiegelt, ist auch von anderen Autoren beschrieben worden [71,72,122]. Ein Kleintiermodell mit Nagern ist dagegen ungeeignet, da im Stoffwechsel, in der Physiologie und im Immunsystem zu grosse Differenzen zum Menschen bestehen [70]. Darüber hinaus ist es nicht möglich, ausreichend Blutproben für die notwendige Analytik zu gewinnen und eine entsprechende Gefäss- und Organpräparation durchzuführen.

Die Auslösung des septischen Schocks erfolgte durch eine kontinuierliche Endotoxininfusion. Im Gegensatz zur Endotoxin-Bolusgabe wurde die kontinuierliche Endotoxininfusion vorgezogen, da der deutlichere Anstieg des Herzminutenvolumens die klinische Situation genauer widerspiegelt [144]. Eine ausreichende Volumentherapie ermöglichte zudem die Etablierung eines hyperdynamen Kreislaufzustandes mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens bei gleichzeitig deutlich reduziertem systemischen Gefäßwiderstand. Das vorgestellte Modell entspricht somit weitgehend der klinischen Situation eines etablierten septischen Schocks bei Patienten nach erfolgter Kreislaufstabilisierung durch Volumenexpansion und erfüllt demzufolge die Charakteristika eines klinisch relevanten septischen Schockmodells [43,144]. Über die konstante Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens wurden vergleichbare kardiale Vorlastbedingungen in den Versuchsgruppen gewährleistet. Darüber hinaus konnte über die Messung

des intrathorakalen Blutvolumens eine adäquate Volumensubstitution garantiert und somit eine Hypovolämie also Ursache einer Kreislaufveränderung ausgeschlossen werden. Als zusätzliche Parameter zur Einschätzung des vaskulären Volumens wurden der ZVD und der PAOP bestimmt. Allerdings sind die Ergebnisse dieser Messungen nicht nur vom intravasalen Volumen abhängig, sondern auch von der Position des Pulmonalarterienkatheters und vor allem der Transmission der Atemwegsdrücke während der künstlichen Beatmung, so dass der ZVD und der PAOP nur bedingt zur Beurteilung des Volumenstatus herangezogen werden können [91].

Die Therapie mit NAC wurde in unserem Versuch erst nach 12stündiger Endotoxininfusion begonnen, da sich erst nach dieser Zeitspanne ein dem Menschen vergleichbarer hyperdynamer Kreislaufzustand etabliert [126].

5.2 Oxidativer Stress:

Im Verlauf unseres Versuches kam es zu einem signifikanten Anstieg der GSH-Konzentration und zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Therapiegruppe die höhere Konzentration aufwies. Dieses Ergebnis wird sowohl von vorausgegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe [7,87,100,115] sowie durch Versuche anderer Autoren gestützt [8,9,49,55,105,116,161]. Auch eine Reduktion verschiedener Parameter für oxidatven Stress sind unter NAC-Einfluss beschrieben [9,111,129,161]. Die 8-Isoprostan-Konzentration, welche einen Marker für die Lipid-Peroxidation als Folge von oxidativem Stress darstellt [12], stieg in beiden Gruppen bis zu einem signifikanten Wert in Relation zum Basalwert an, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Eine klinische Studie duch Saklayen et al. zur Beurteilung der Auswirkung einer NAC-Therapie auf den oxidativen Stress bei diabetischer Nephropathie konnte ebenfalls keine signifikante Minderung der 8-Isoprostan-Konzentration verzeichnen [124] und Childs et al. wiesen sogar eine Erhöhung der 8-Isoprostan-Konzentration unter NAC nach Muskelverletzung auf [29]. Beide Studien sind natürlich keine Sepsismodelle und somit nur eingeschränkt mit unserem Modell zu vergleichen. Auch Da Silveira et al. [35] konnten in ihrem Ischämie/Reperfusionsmodell an Ratten keinen antioxidativen Effekt von N-acetylcystein sichern. Von Bedeutung für die wiedersprüchlichen Ergebnisse könnte die verabreichte Dosis an NAC sein. In einer Studie an

Nagetieren konnte gezeigt werden, dass niedrige NAC-Dosen (275 mg/kg/48 Stunden) vor Endotoxin induziertem oxidativen Stress schützen, während hohe Dosen (550 und 950 mg/kg/48 Stunden) die Mortalität sogar noch erhöht haben [134]. Die Dosis in unsere Studie lag mit 370 mg/kg/12 Stunden (theoretisch 940 mg/kg/48 Stunden) höher als oben beschrieben. Somit könnte in unserer Studie ein prooxydativer Effekt durch NAC, wie er von Chan et al. beschrieben wurde, dieses Ergebnis erklären [25]. Auch Abe et al. [1] stellten fest, dass sich das erniedrigte totale Glutathion nach einer kontinuierlicher N-acetylcysteine-Applikation wieder regeneriert, während eine Bolusapplikation einer gleichen Menge an NAC, mit dementsprechend kurzweilig höherer Serumkonzentration, einen deutlich geringeren Effekt aufweisst. Ein dosisabhängig unterschiedlicher Effekt durch NAC wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Dennoch hatte die verwendete Konzentration bereits in anderen Experimenten [11,93,162,163] wie auch in der Therapie beim Menschen [45] positive Effekte gezeigt. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es sich teilweise um „Pretreatmentmodelle“ oder auch Kleintiermodelle handelte, die daher nicht direkt mit unserem Versuchsmodell vergleichbar sind.

Auch der Zeitpunkt der NAC-Applikation scheint von Bedeutung für den Therapieerfolg zu sein. So berichten Molnár et al. von einem fehlenden positiven Effekt bis zu einer erhöhten Mortalität bei Intensivpatienten, je später N-acetylcystein appliziert wurde [95]. Caglikulekci et al [17,18] beschreiben eine reduzierte Lipid-Peroxidation bei NAC-Applikation vor Endotoxin-Applikation, jedoch von einem Ausbleiben des Effektes, wenn NAC nach dem Endotoxin verabreicht wird. Wang et al. [154] unterstützen ebenfalls diesen Verdacht mit einem Mäusemodell an welchen ein alkoholinduzierter Leberschaden mit NAC „behandelt“ wurde. So wurde ein dosisunabhängig, hepatoprotektiver Effekt bei NAC-Applikation vor Ethanolapplikation beschrieben. Bei NAC-Applikation nach Ethanolverabreichung blieb der hepatoprotektive Effekt aus und eine dosisabhängige Verstärkung des hepatotoxischen Effektes wurde dokumentiert. Vermutet wurde ein prooxidativer Effekt durch NAC.

In unserer Studie wurde der Applikationszeitpunkt mit 12 Stunden nach Endotoxinapplikation vergleichsweise spät angesetzt. Jedoch in Hinblick auf eine realistische Simulation einer möglichen Anwendung im klinischen Alltag, erfolgte die Applikation im Zustand der hyperdynamen Kreislaufsituation und somit wirklichkeitsnah .

5.3 Hämodynamik

5.3.1 Systemische Hämodynamik und Sauerstoffparameter:

Die vasoaktive Wirkung der Mediatoren im septischen Schock führt in der Summe zu einer Vasodilatation mit Herabsetzung des peripheren Widerstandes. Als wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus für die Vasodilatation wird die Aktivierung der iNOS und die damit verbundene hohe NO-Produktion diskutiert. Auch unter adäquater Volumenzufuhr kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens und damit zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation.
Neue experimentelle Therapiekonzepte sind darauf ausgerichtet, die erhöhte NO-Produktion zu verhindern und damit die Kreislaufsituation zu stabilisieren. Auch N-acetylcystein senkt die Aktivität der iNOS [13,151].
In unserem Versuch wurde in beiden Gruppen der hyperdyname Kreislaufzustand erreicht. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Hämodynamik wie auch in den systemischen Sauerstoffparametern zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.
Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu bereits von anderen Gruppen durchgeführten Studien [37,45,59,117,162].

Kao et al. [67] berichteten über einen Rückgang der Endotoxin-induzierten Hypotension nach NAC-Applikation in ihrem Pretreatmentmodell an Ratten. Schaller et al. zeigten einen protektiven Effekt von NAC auf die systemische Hämodynamik und ein verbessertes Ansprechen von Katecholaminen beim Menschen nach Endotoxinapplikation [127]. Johnson et al. beschrieben einen verbesserten Herzindex, ein verbessertes Schlagvolumen und einen verbesserten Mitteldruck unter NAC-Einfluss in ihrem Hypoxiemodell am Schwein [65]. Zhang et al. berichteten beispielsweise von einem erhöhten Herzindex, verbesserter Sauerstoffversorgung (DO_2) und einem erhöhten left ventricular stroke work index bei gleichzeitig erniedrigtem systemischem und pulmo-vaskulärem Widerstand, verglichen mit der Kontrollgruppe [162]. Devlin et al. beschreiben ebenfalls eine verbesserte Sauerstoffversorgung neben einem zusätzlich erhöhtem Sauerstoffverbrauch [37]. Spies et al. differenzierten in ihrer Studie mit Sepsispatienten zwischen N-acetylcystein-respondern und Non-respondern. Seitens der Responder konnte eine verbesserte Gewebeoxygenierung, verbesserter Herzindex, stroke work index und left ventricular stroke worke index gemessen werden [133]. Als Ursache für den

ausbleibenden Effekt bei den Non-respondern wurde ein durch die Sepsis hervorgerufener irreversibler Schaden der Mikrozirkulation angenommen.
Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass bei diesen Studien die Infusionsdauer kürzer war und daher ein temporärer Effekt von N-acetylcystein zu diesen Ergebnissen geführt haben könnte. Auch handelt es sich im Fall von Zhang H et al. um eine Pretreatmentstudie, was eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie zusätzlich erschwert.
Ghosh et al. konnten in ihrem Ischämie-Pretreatmentmodell am Hund keinen hämodynamischen Benefit von NAC festellen [46]. Peake et al. [114] berichten in ihrer Patientenstudie von einem deutlich herabgesetztem Herzindex und MAP sowie von einem reduzierten left ventrikular stroke work index im Vergleich zu den Basalwerten sowie zur Placebogruppe. Die Sauerstoff-Transport Indizes wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Spapen et al. untermauerten diese Ergebnisse mit Ihrer Patientenstudie [132]. Auch Walsh et al. [152] konnten keinen erhöhten Blutfluss oder eine verbesserte Sauerstoffversorgung unter NAC-Therapie feststellen. Dem gegenüber steht die Pretreatmentstudie von Hsu et al., im Rahmen derer NAC eine Stabilisierung des MAP aufwies [63].
Wie durch das Versuchsprotokoll angestrebt, entwickelten alle Tiere eine pulmonale Hypertonie. Diese Hypertonie wurde begleitet von einer durch die erhöhte venöse Beimischung moderat beeinflussten arteriellen Oxygenierung. Das extravaskuläre Lungenwasser dagegen, gemessen durch Thermal-green dye double indicator dilution wurde nicht signifikant verändert. Allerdings ist anzumerken, dass die „Double Indicator Dilution“-Technik sehr stark flussabhängig ist [118]. Goodwin et al. zeigten bereits, dass bei hohem Herzindex das extravaskuläre Lungenwasser mittels Thermal-green dye double indikator dilution zu niedrig bestimmt werden kann. Es ist daher möglich, dass wir bei einem hohem Herzauswurfvolumen die Menge an extravaskulärem Lungenwasser zu niedrig bestimmt haben [51] und somit ein durch das Endotoxin hervorgerufenes Lungenödem nicht erfassen konnten. Zusammenfassend und in Bezug auf unsere Fragestellung ist festzustellen, dass NAC in unserer Studie keinen vorteilhaften Effekt für die systemische Hämodynamik hat. Als Ursachen hierfür können ein dosisabhängiger Effekt von NAC, eine im Gegensatz zu anderen Studien späterer Applikationszeit und die deutlich längere Beobachtungszeit angeführt werden.

5.3.2 Regionale Hämodynamik und Sauerstoffparameter:

Verschiedene septische Schockmodelle am Schwein führten zu unterschiedlichen Ergebnissen der Splanchnikusdurchblutung. Offner et al. [104] und Saetre et al. [122] konnten am Schwein zeigen, dass während einer Endotoxinämie die regionale Durchblutung im Hepatosplanchnikusgebiet stark abfällt.

In unserer Versuchsreihe zeigte sich im portalvenösen Gefäss ein signifikanter Anstieg des Blutflusses, jedoch ohne signifikantem Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Blutfluss in der Arteria hepatica, wie auch die Sauerstoffversorgung und die Sauerstoffaufnahme der Leber zeigten keinen Unterschied zwischen NAC- und Kontrollgruppe.

Hein et al. konnten mittels MRT-Untersuchung bereits eine verbesserte Leberperfusion nach NAC-Applikation am septischen Patienten zeigen [60], wobei zu berücksichtigen ist, dass die Untersuchung bereits 30 Minuten nach Applikation stattfand und keine Verlaufskontrolle durchgeführt wurde. Somit kann ein temporärer Effekt dokumentiert worden sein. Auch eine Kontrollgruppe gab es nicht.

Johnson et al. zeigten in einem Hypoxie-Modell am Schwein einen verbesserten Fluss in der Mesenterialarterie nach NAC-Applikation [66]. Bei Rank et al. [117] stiegen nicht nur der Herzindex und der hepatosplanchnische Fluss signifikant nach NAC-Infusion verglichen mit der Placebogruppe an, auch die systemischen wie auch die hepatischen Sauerstoffparameter waren deutlich erhöht.

Hierzu lässt sich sagen, dass die Beobachtungszeit und auch die Applikationszeit der NAC-Infusion in diesen Studien unter der unsrigen lag und somit ein temporärer NAC-Effekt beschrieben worden sein könnte. Hinzu kommt, das die Hämodynamischen Ergebnisse bei Rank et al. auf der „Indocyanine Green“-Methode beruhen, diese aber lediglich einen Rückschluss auf den Blutfluss des gesamten hepatosplanchnischen Bereiches zulässt. Rückschlüsse auf die Perfusion einzelner Organe sind so nicht möglich [117]. In unserem Versuch dagegen wurde der Blutfluss direkt an der Arteria hepatica und der Vena portae mittels Ultraschallsonden gemessen. Kigawa et al. [69] zeigten zwar auch mit dieser Methode einen signifikanten Anstieg des portalen Blutflusses gegenüber der Kontrollgruppe, allerdings muss man hierbei berücksichtigen, dass sämtliche Messungen innerhalb von 30 Minuten nach der NAC-Applikation durchgeführt wurden, und somit ein temporärer Effekt von N-acetylcystein dokumentiert worden sein könnte. Gleiches gilt für Zhang et al. [163]. In dieser Studie wurde ein erhöhter Blutfluss in einer

Mesenterialvene neben erhöhter Sauerstoffversorgung und –aufnahme dokumentiert. Auch hier war der Beobachtungszeitraum mit 3 Stunden vergleichsweise kurz neben der Tatsache, dass es sich um eine Pretreatmentstudie handelt.

In Bezug auf unsere Fragestellung lässt sich also zusammenfassend sagen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen NAC- und Kontrollgruppe gab. Als Ursachen hierfür sind mögliche temporäre Effekte von NAC bei vergleichsweise kurzem Beobachtungszeitraum, abweichende Applikationszeitpunkte zum Beispiel im Sinne von Preatreatmentmoellen, sowie grober gefasste Messmethoden bei den vergleichbaren Studien anzubringen.

5.4 NO-Produktion:

Eine in vorherigen Studien bereits beschriebene Eigenschaft von NAC besteht in der Inhibition der NO-Synthase [5,13,80,132,155]. Als Mass für die endogene NO-Produktion wurden daher die expiratorische NO-Menge und die Nitratkonzentration im arteriellen und hepatovenösen Blut gemessen. In unserem Versuch kam es entsprechend der Studie von Mehta et al. [90] 12 h nach kontinuierlicher Endotoxininfusion zu einem Anstieg der expiratorischen NO-Atemgase. In der Kontrollgruppe wurden diese Werte im Verlauf wieder rückläufig, erreichten aber nicht mehr den Ausgangswert. Sowohl die Nitratkonzentration im arteriellen, wie auch im hepatovenösen Blut zeigte keinen signifikanten Anstieg in Relation zum Basalwert. In der Pretreatmentstudie von Carbonell et al. konnte NAC den Anstieg der Nitrat-Konzentrationen im Plasma nicht verhindern [19]. Kao et al. dagegen zeigten in ihrem Pretreatmentmodell einen Rückgang der expiratorischen NO-Atemgase, sowie der Plasma-Nitrate bei Ratten nach LPS-Applikation [67]. Atis et al. wiesen ebenfalls in ihrem Pretreatmentmodell einen Rückgang der Nitratkonzentration unter NAC-Einfluss nach [9]. Liu et al konnten einen Rückgang der expiratorischen NO-Atemgase und der iNOS-mRNA in ihrem Posttreatment-Model nachweisen [80]. Allerdings handelte es sich hierbei um ein Fettemboliemodell an der isolierten Rattenlunge, was mit unserem Model nur sehr eingeschränkt vergleichbar ist, da die Mechanismen des restlichen Organismus völlig ausser acht gelassen werden. Auch die Preatreatmentstudie von Fernádez et al. wiesen eine Reduktion der iNOS m-RNA in ihrem Ischämie/Reperfusionsmodell bei Ratten nach [42]. Auch Araki et al. zeigten in ihrem Pretreatmentmodell eine Reduktion von NO und der iNOS-mRNA unter NAC-Einfluss in Adipozyten, welche

Lipopolysaccariden ausgestzt wurden [5]. Nitrat wird in der Literatur als wesentliches, stabiles Abbauprodukt von NO [6,86] diskutiert und somit als Mass für die NO-Produktion angesehen. Allerdings erlaubt die Nitratbestimmung im Plasma keine exakte Aussage über die tatsächliche NO-Produktion wie Šanatk et al. [126] zeigen konnten. Diese Autoren zeigten 4-6h nach Endotoxin einen starken Anstieg der Nitratproduktionsrate (Bestimmung mit Hilfe stabiler, nicht-radioaktiv markierter $Na^{15}NO_3$-Isotopen), wohingegen die Plasmakonzentration von Nitrat konstant blieb. Pastor et al. [112] fanden am Schwein ebenfalls nach Endotoxingabe einen Anstieg der iNOS-mRNA, aber keine Veränderung der Plasmakonzentration von Nitrat. Als Ursache für diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse kommen zum Beispiel Verschiebungen im Verteilungsvolumen für Nitrat in Frage. Der septische Schock ist durch eine Schädigung der endothelialen Barrierefunktion gekennzeichnet und löst eine generalisierte Ödembildung aus [88]. Es wird vermutet, dass oxidativer Stress zu einer Erhöhung der parazellulären Permeabilität führt [82]. Kleine Anionen wie zum Beispiel Nitrat können sich frei im gesamten Körperwasser verteilen [157] und somit auch in sogenannte „dritte Räume“ (Aszitis, interstitielle Ödeme) gelangen, aus denen kein wesentlicher Rückfluss stattfindet. Daher kann die Nitratkonzentration im Plasma unverändert bleiben.

Die NAC-Applikation in unseren Versuch erfolgte 12 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion. Das bedeutet, dass die iNOS-Aktivität zu diesem Zeitpunkt bereits deutlich gesteigert gewesen sein muss [103,112]. In vorangegangenen Studien [11,13,18,120] wurde bereits gezeigt, dass NAC nahezu keinen Effekt auf die induzierbare NO-Synthase hat, wenn dieses Enzym bereits aktiviert ist. Aufgrund dessen kam es wohl zu dem Anstieg der expiratorischen NO-Konzentrationen. Die expiratorische NO-Menge kann auch nur ein Anhaltspunkt für die iNOS-Aktivierung sein und spiegelt nicht die endogene Gesamt-NO-Produktion wider. Dieser Messwert basiert auf der NO-Produktion vor allem innerhalb der Atemwege. Die NO-Produktion anderer Organsysteme, wie z.B. des Gefässsystems, bleiben unter Umständen unberücksichtigt. Mehta et al. [90] konnten allerdings zeigen, dass nach Gabe von Nitroglycerin die expiratorische NO-Menge stark ansteigt und somit auch intravasale NO-Konzentrationen einen Einfluss auf die expiratorische NO-Menge haben.

Zusammengefasst zeigt sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, was an einem vergleichsweise späten Applikationszeitpunkt, wie auch in einer verstärktem Diffusion nach extravasal begründet sein kann. Der

Applikationszeitpunkt wurde jedoch bewusst so gewählt, um durch das Modell den klinischen Alltag möglichst realistisch zu simulieren. NAC-Applikation vor der Sepsis-Induktion und entsprechender Kreislaufsituation im Sinne einer Pretreatmentstudie hätte somit nicht den von uns angestrebten Informationsgehalt. Inwieweit die NO-Produktion in unserem Modell Einfluss auf die Hämodynamik hatte, lässt sich daher nur schwer sagen. Da sowohl in der systemischen wie auch in der regionalen Hämodynamik keine signifikanten Unterschiede aufgetreten sind, liegt jedoch die Vermutung nahe, dass die NO-Produktion durch NAC nicht wesentlich beeinflusst wurde und NO in beiden Gruppen einen vergleichbaren Einfluss auf die Hämodynamik ausgeübt hat.

5.5 Energiebilanz

Einen besonderen Stellenwert als Energieparameter des Interstitiums bzw. der Leber hatten in unserer Studie die pCO_2-Differenz (ΔpCO_2) zwischen Darmmukosa und arteriellem Blut sowie die Laktat-Pyruvat-Quotienten (L/P-Quotient) in der Portalvene und der Lebervene.

Das ΔpCO_2 ist ein integrativer Parameter, der sowohl metabolische als zirkulatorische Effekte einschliesst [147] und aus dem regionalen pCO_2 der Darmukosa und dem arteriellen pCO_2 berechnet wird. Als wesentliche Faktoren für einen Anstieg dieses Parameters gelten ein verminderter regionaler Blutfluss, eine verminderte Sauerstoffversorgung, eine erhöhte CO_2-Produktion aufgrund eines gesteigerten oxidativen Stoffwechsels sowie Störungen des zellulären Stoffwechsels [15,73].

Der Laktat/Pyruvat-Quotient ist ein Indikator für einen adäquaten cytosolischen Redox-Status und gibt Auskunft über das Verhältnis von anaerober zu aerober Energieversorgung [56,62]. Ein Quotient von über 20 gilt hierbei als erhöht. Nicht nur eine unzureichende Sauerstoffbereitstellung, sondern auch die Hemmung von Enzymen der mitochondrialen Atmungskette in der Sepsis, führen zu einer Erhöhung dieses Parameters [52,79].

5.5.1 Darm mit ΔpCO_2 und portalvenöser L/P-Quotient:

Die progrediente Erhöhung der pCO_2-Differenz (ΔpCO_2) zwischen Darmmukosa und arteriellem Blut, sowie ein Anstieg des portalvenösen L/P-Quotienten setzte sich

sowohl in der Kontrollgruppe, wie auch unter Einfluss von NAC über die komplette Versuchsdauer fort und hatte nach Versuchsende nach 24 Stunden signifikant erhöhte Werte in Relation zum Basalwert.

Die Ursache für den Anstieg des ΔpCO_2 in den Gruppen ist nicht in einer kompromittierten, makrozirkulatorischen, regionalen Perfusion zu suchen, da die Perfusion über den portalvenös drainierten Organen (Q_{PV}) in beiden Gruppen sogar signifikant anstieg, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen war. Studien von Knichwitz und Heino et al. [61,73] zeigten in einem Schweine-Modell, dass eine Okklusion der Arteria mesenterica von 50% des Durchmessers und mehr erforderlich ist, um einen Anstieg des ΔpCO_2 auszulösen.
Auch eine verminderte Sauerstoffextraktion ist als Ursache für den Anstieg des ΔpCO_2 unwahrscheinlich, da die Sauerstoffextraktion in den portalvenös drainierten Organen (iO_2EX) sich lediglich in der Kontrollgruppe nach 24 h signifikant verminderte, aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen war.
Gründe für den Anstieg von ΔpCO_2 unter Endotoxinämie in unserem Versuch könnten demzufolge eine Sauerstoffverwertungsstörung innerhalb der Zelle und eine inadäquaten Sauerstoffverteilung aufgrund einer gestörten Mikrozirkulation sein. Für beide Möglichkeiten liegen in der Literatur Anhaltspunkte vor. Spies et al. vermuteten bereits in ihrer Studie am septischen Patienten, das sogenannte Non-responder auf N-acetylcystein einen durch die Sepsis hervorgerufenen, irreversiblen Schaden der Mikozirkulation haben[133]. Vandermeer et al. [149] konnten am Schwein zeigen, dass Endotoxin trotz ausreichender Perfusion und sogar verbesserter Oxygenierung des Gewebes zu einer Azidose in der Darmmukosa führte. Dubin et al. [40] beschrieben trotz guter mesenterialer Durchblutung eine verminderte Mikrozirkulation der Mukosa mir resultierender mukosaler Azidose und gesteigertem ΔpCO_2 in ihrem Modell am Schaf. Gleiches gilt für Lagoa et al. mit ihrem Sepsismodel am Hund [76], auch hier wurde totz guter mesenterialer Perfusion keine Verbesserung des ΔpCO_2 erreicht. Eine direkte Schädigung der mitochondrialen Respiration durch NO und seiner Metabolite (wie z.B. Peroxynitrit) [140,142,164] und eine daraufhin folgende zytotoxische Hypoxie wurden von den Autoren als mögliche Ursache für das erhöhte ΔpCO_2 gesehen. Tugtekin et al. [145] fanden am Schwein unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie in der vorgelegten Untersuchung, dass während

Endotoxinämie eine verminderte Mikrozirkulation der Darmmukosa mit einem Anstieg des ΔpCO_2 eingeht.

Ähnliches gilt auch für die Ergebnisse des portalvenösen L/P-Quotienten. Auch hier kann die Ursache für den Anstieg des portalvenösen L/P-Qutienten in den beiden Gruppen nicht an der Sauerstoffextraktion oder einer verminderten regionalen Perfusion gesucht werden. Lagoa et al. [76] wiesen in ihrem Sepsismodel am Hund ebenfalls ein unvermindert hohes portales Laktat bei guter mesenterialer Perfusion nach. Deshalb kommen als Ursache für den Anstieg des portalvenösen L/P-Quotienten in unserem Versuch die beiden oben genannten Möglichkeiten der Sauerstoffverwertungsstörung bzw. Sauerstoffverteilungsstörung in Frage. In einer Studie konnte in einem Rattenmodell gezeigt werden, dass die gesteigerte NO-Produktion nach Endotoxingabe zu einer gesteigerten Aktivität der Xanthinoxidase in der Darmmukosa kommt [23]. Dabei kam es zu einer Anhäufung toxischer Sauerstoffradikale, die mit NO reagierten und eine Schädigung der zellulären Energiebilanz in den Enterozyten bedingten. Auch für NAC sowie Glutathion wurde gezeigt, dass sie toxische Metabolite während ihres Abbaus entwickeln [58]. So werden sie über die Bildung von Thiyl- und Glutathionyl-Radikalen in die jeweilige Disulfidform überführt. Hohe intrazelluläre Glutathion-Disulfid-Konzentrationen sind als toxisch beschrieben worden [121]. Dies führt zum Zelltod und folglich zu einer Schädigung der mukosalen Barrierefunktion. Eine direkte Schädigung der mitochondrialen Respiration und der zellulären Energiebilanz durch NO und seine Metabolite (z.B. Peroxynitrit) wurde von den Autoren als mögliche Ursache für den Anstieg des portalvenösen L/P-Quotienten diskutiert [23,146]. Tugtekin et al. [145] konnten schliesslich zeigen, dass die Mikrozirkulationsstörungen der Darmmukosa mit einem Anstieg des portalvenösen L/P-Quotienten einhergehen. Assimakopoulos et al.[8], ebenso wie Maeda et al.[82], zeigten in ihrem Rattenmodell eine Verbesserung der mukosalen Barrierefunktion nach NAC-Applikation, es ist jedoch zu berücksichtigen, dass hier NAC intraperitoneal appliziert wurde und nicht intravenös, wie in unserer Studie. Des Weiteren handelte es sich nicht direkt um ein Sepsismodell, sondern der Ductus hepatico-choledochus wurde unterbunden und so oxidativer Stress erzeugt. Auch Oz et al. [110] zeigten eine verminderte bakterielle Translokation und eine Reduktion der Parameter für oxidativen Stress in der Darmwand. Okay et al. [106] führten dies auch eine verbesserte Darmotilität nach

NAC-Applikation zurück. Beide Gruppen führten ihre Untersuchungen an Ratten nach partieller Hepatektomie durch. Allerdings handelte es sich hierbei um ein Pretreatmentmodell und im zweiten Fall wurde NAC zusätzlich intraperitneal appliziert. Die Vergleichbarkeit zu unserer Studie ist somit fraglich.

Zusammengefasst lassen unsere Ergebnisse und die vorabgenannten Studien zwei mögliche Ursachen für den Anstieg des ΔpCO_2 und den L/P-Quotienten zu: Einerseits eine Sauerstoffverwertungsstörung der Enterozyten trotz ausreichender Perfusion und Sauerstoffangebot, andererseits eine Störung der mukosalen Mikrozirkulation, die wir im vorliegenden Versuch nicht näher untersucht haben.

5.5.2 Leber mit hepatovenösem L/P-Quotienten und Laktataufnahme:

In unserem Versuch wurden der hepatovenöse L/P-Quotient als Maß für den zytosolischen Redoxstatus der Hepatozyten, sowie die Laktataufnahme als Parameter für den Lebermetabolismus bestimmt. Hierbei zeigte sich, trotz ausreichender Perfusion und Oxygenierung der Leber, ein Anstieg des hepatovenösen L/P-Quotienten in der NAC-Gruppe bei gleichzeitig negativer Laktat-Aufnahme. Das bedeutet, dass die Leber zum Laktat-produzierendem Organ wurde. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe wurde zu keinem Zeitpunkt erreicht. Des Weiteren blieb der Endotoxin-induzierte Bilirubinanstieg unverändert und auch die Transaminasen stiegen ohne signifikanten Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe an. Die Alanin-Aufnahme der Leber sank ab und auch auf den pH-Wert wirkte sich die NAC-Applikation nicht positiv aus. Im Direktvergleich war der hepato-venöse pH nach 24 Stunden in der Kontrollgruppe sogar signifikant weniger abgefallen als in der NAC-Gruppe.

N-acetylcystein ist erwiesenermassen ein potentes Medikament bei Acetaminophen-induziertem Leberversagen [89,123,153,158] und zeigte des Weiteren auch positive Aspekte beim nicht durch Acetaminophen induzierten Leberversagen [74,98]. Der genaue Wirkungsmechanismus hierfür ist nach wie vor weitestgehend unbekannt. Zwingmann et al. versuchten die Wirkungsweise von NAC an der Mäuseleber näher zu bestimmen und stellten fest, dass der hepatoprotektive Effekt auch unabhängig von einer Erhöhung der durch NAC hervorgerufenen GSH-Konzentration nachweisbar ist [165]. Vermutet wurde unter anderem eine Verbesserung des Energie-

Metabolismus der Mitochondrien. Saito et al.[123] vermuteten ebenfalls, dass die Bereitstellung von GSH und ATP in den Mitochondrien, sowie die Bereitstellung von Substraten für den Zitronensäurezyklus entscheidend für den hepatoprotektiven Effekt von NAC seien. In anderen Studien, wie zum Beispiel Studien über Endotoxinämie, obstruktiven Ikterus, Ischämie/Reperfusionsversuchen sowie Transplantationen wies N-acetylcystein unterschiedliche Effekte auf. San-Miguel wies in einem Pretreatmentmodel am Kaninchen mit Leberversagen nach Virusinfektion einen deutlichen hepatoprotektiven Effekt von NAC nach [125]. Kigawa et al. [69] dokumentierten in ihrem Hundemodell (Ikterus durch Ligatur der Gallenwege) einen erhöhten portalen Blutfluss, sowie einen verbesserten hepatischen mikrozirkulatorischen Gewebefluss nach NAC-Applikation, neben erhöhtem hepatischem ATP und erhöhten Konzentrationen an reduziertem Glutathion. Broner et al. [16] hingegen konnten in ihrem Sepsismodell an Mäusen keine signifikante Verbesserung der Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe nach NAC-Applikation nachweisen. Auch bei Chavez-Cartaya et al. [27] blieb ein positiver Effekt in einem Ischämiemodell an der Ratte aus. Gleiches gilt für Manika et al. [84] mit einem Ischämiemodell am Schwein. Hsu et al. [63] zeigten in ihrem Posttreatmentmodell an der Ratte jedoch einen Leber-protektiven Effekt nach NAC-Applikation im Rahmen der Sepsis gemessen an den Transaminasen. Assimakopoulos et al. beschrieben ebenfalls einen reduzierten Anstieg der Transaminasen in ihrem Rattenmodel (Ligatur des Ductus choledochus) unter NAC [8]. Auch Alipour et al. zeigten diesen Effekt auf die Transaminasen in ihrer Pretreatmentstudie an Ratten [3], allerdings wurde hier liposomal verkapseltes NAC verwendet, was die Vergleichbarkeit der Studien einschränkt. Maksimchik et al. zeigten in ihrem Rattenmodell nach Intoxikation mit Carbon-Tetrachlorid zwar eine Reduktion des oxidativen Stresses an den Hepatozyten, Transaminasen und Bilirubin zeigten sich jedoch unvermindert ausgelenkt, so das zusammenfassend kein hepatoprotektiver Effekt durch NAC dokumentiert wurde [83]. Hein et al. zeigten nach NAC-Applikation am septischen Patienten einen Rückgang des Laktatsignals in der Leber im MRT [60]. Das Serum-Laktat blieb dabei jedoch unverändert.

Diese Ergebnisse stehen in scharfen Kontrast zu früheren Studien [11,33].Der Grund für dieses widersprüchlichen Ergebnisse liegt annehmbar darin, dass wir N-acetylcystein nicht auf einen dosisabhängigen Effekt hin untersucht haben. Denkbar

wäre, dass eine andere Dosierung einen von unserem Ergebnis verschiedenen Effekt gehabt hätte. Nur sehr wenig ist über die Pharmakokinetik von N-acetylcystein im Rahmen eines Schockzustandes bekannt [153], und es ist durchaus möglich, dass die Infusionsrate in unserer Studie sowie die Infusionsrate vorangegangener Studien initial eine hohe und nachfolgend eine niedrige Blutkonzentration an NAC zur Folge hatte [153]. Der somit prooxidative Wirkung von NAC bei initial hohen Applikationsdosen [134] könnte zu den Ergebnissen geführte haben. Anzumerken ist allerdings, dass das verwendete Infusionsschema sowohl in Tierversuchen (Hundemodell) [11,162,163], (Schweinemodell) [93] wie auch Patientenstudien [45] bereits zu positiven Ergebnissen geführt hat. Von Bedeutung ist allerdings auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns. So verwendeten die meisten der vorangegangenen Studien Pretreatmentmodelle oder der Therapiebeginn wurde sehr früh nach Einleitung der Sepsis gewählt. In unserem Modell wurde die NAC-Therapie erst 12 Stunden nach der Endotoxinapplikation begonnen, um eine für den klinischen Alltag realistische Zeitabfolge zu simulieren. Molnár et al. [95] berichten, dass die späte Applikation von NAC einen reduzierten oder keinen positiven Effekt bezüglich der Mortalität der Patienten zeigte. Bei Anwendung später als 24 Stunden nach Einweisung der Studienteilnehmer auf Intensivstation zeigte sich sogar eine Erhöhung der Mortalität gegenüber einem früheren Applikationszeitpunkt. Auch Yang et al. [159] zeigten in ihrem Mäusemodell ein Ausbleiben des hepatoprotektiven Effekt bei späterer NAC-Applikation nach Acetaminophenapplikation. Auch der autooxidative Effekt [25] und der somit prooxidative Wirkung von NAC bei hohen Applikationsdosen [134] könnte zu den Ergebnissen geführte haben. Die erhöhten 8-Isoprostane Werte in unserem Versuch sprechen für einen erhöhten oxidativen Stress [12] und stärken daher eine solche Vermutung. Zusätzlich wurde für NAC sowie Glutathion gezeigt, dass sie toxische Metabolite während ihres Abbaus entwickeln [58]. In Anbetracht der parallelen toxischen Wirkung durch das Endotoxin könnten diese Erkenntnisse das Ausbleiben eines positiven Effektes durch N-acetylcystein auf die Leberfunktion erklären. Wang et al. [154] unterstützen diesen Verdacht mit einem Mäusemodell in welchem ein alkoholinduzierter Leberschaden mit NAC „behandelt“ wurde. So wurde ein dosisunabhängig, hepatoprotektiver Effekt bei NAC-Applikation vor Ethanolexposition beschrieben. Bei NAC-Applikation nach Ethanolexposition blieb der hepatoprotektive Effekt aus und eine dosisabhängige

Verstärkung des hepatotoxischen Effektes wurde dokumentiert. Vermutet wurde ein prooxidativer Effekt durch NAC.

Zusammenfassung Energiebilanz

In unserem Versuchsmodell liess sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe feststellen. Ein protektiver Effekt auf die Leber oder den Darm konnte nicht dokumentiert werden. Denkbare Ursachen für diesen Sachverhalt sind der gewählte Applikationszeitpunkt und die in unserem Modell gewählte Dosierung von N-acetylcystein. Der Applikationszeitpunkt wurde jedoch bewusst, wie oben bereits erwähnt, in Hinblick auf die mögliche Anwendung von NAC in der Praxis gewählt. Und auch die Dosierung wurde, wie oben angemerkt, auf der Basis vorangegangener Studien mit positiven Ergebnissen festgelegt.

Auch durch Autooxidation aus NAC könnten sich Metabolite mit toxischem Potential gebildet haben, die sich negativ auf die jeweilige Organfunktion ausgewirkt haben.

5.6 Endogene Glukoseproduktion:

In der Sepsis und im septischen Schock liegt beim Menschen nahezu regelhaft eine hypermetabolische Stoffwechsellage mit einer erhöhten endogenen Glukoseproduktion vor [92].

In unserer Studie zeigte sich nach 12 Stunden ein signifikanter Anstieg der endogenen Glukoseproduktion sowohl in der NAC- wie auch in der Kontrollgruppe. Diese Signifikanz liess sich jedoch zu späteren Messzeitpunkten nicht mehr nachweisen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Studien zeigten, dass eine hyperglykäme Stoffwechsellage mit einem erhöhten oxidativen Stress und einer Reduzierung der Antioxidantien einhergehen kann [41,156,160]. Kumar et al. vermuteten nach ihrer Studie an isolierten Herzmuskelzellen, dass NAC diesem oxidativen Stress durch Abwendung von Schäden an den Mitochondrien entgegen wirkt, und somit antioxidatives Potential hat, messbar auch an dem unter NAC-Einfluss verminderten Reaktivem Sauerstoff [75].

Es wird ebenfalls diskutiert, ob oxidativer Stress der Auslöser für eine Insulinresistenz durch Beeinflussung der Pankreatischen Beta-Zellen sein kann

[21,107]. Haber et al. [57] zeigten in ihrer Studie an der Ratte, dass NAC bei deutlich erhöhten Glukosewerten die Insulinresistenz gegenüber der Kontrollgruppe herabsetzen kann. Das Gleiche gilt für das Antioxidanz Taurin. Sie führten diesen Effekt auf eine durch NAC bedingte Reduzierung des oxidativen Stresses und somit auf eine Verminderung der Insulinresistenz zurück [57]. El Midaoui et al. kamen nach ihrer Studie, ebenfalls an der Ratte, zu einer ähnlichen Schlussfolgerung [41].
Diese Studie ist mit der unsrigen jedoch nur schwer vergleichbar, da es sich um ein Kleintiermodell handelte und in Gegensatz zu unserem Modell keine Sepsis vorlag. Auch die Versuchsdauer ist in unserem Modell deutlich länger gewählt, so dass bei Haber et al. ein temporärer Effekt von NAC dokumentiert worden sein kann.
In unserer Studie führte NAC, gemessen an der 8-Isoprostan-Konzentration, zu keiner signifikanten Reduzierung des oxidativen Stresses. Ob eine Reduktion des oxidativen Stresses, wie oben erwähnt, einen positiven Effekt auf die endogene Glukoseproduktion im septischen Schock hat, ist daher anhand unserer Ergebnisse nicht zu klären. N-acetylcystein hatte in unserer Studie, soweit beurteilbar, keinen signifikant messbaren Einfluss auf die endogene Glukoseproduktion.

5.7 Schlussfolgerung

Anhand dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Therapiegruppe nachgewiesen werden. Das Post-Treatment Modell am Schwein im hyperdynamen Zustand der Endotoxinämie zeigt keine positiven oder negativen Effekte einer N-acetylcystein-Applikation. Einzige Ausnahme ist die totale Glutathionkonzentration im hepato-venösem und portal-venösem Blut. Hier zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen in der Therapiegruppe, der auch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ist. Dennoch scheint diese erhöhte Konzentration an Antioxidantien keinen Effekt auf den oxidativen Stress, gemessen an den Isoprostan-Konzentrationen, zu haben. Diese zeigen sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe einen signifikanten Anstieg. Der oxidative Stress kann also durch NAC-Applikation, trotz resultierend erhöhter Glutathionspiegel, nicht reduziert werden.
Auch zeigen sich keine positiven oder negativen Effekte im Bereich der systemischen, pulmonalen oder hepatosplanchnischen Hämodynamik, Gasaustausch oder Energiebilanz in unserem Modell. Gleiches gilt für die gemessenen Nitrat-Werte, expiratorischen NO- und pH-Werte. Die Ursache für diese, im Vergleich zu anderen vorangegangenen Studien, widersprüchlichen Ergebnisse liegt möglicherweise in Unterschieden in der Dosierung und dem Applikationszeitpunkt. So hätte möglicherweise ein früherer Applikationszeitpunkt ein von unserem Ergebnis abweichenden Effekt gezeigt, wie es in anderen Studien bereits der Fall gewesen ist. Dennoch halten wir den von uns gewählten Zeitpunkt im Gegensatz zu früher gewählten Zeitpunkten für realistischer im Hinblick auf den klinischen Alltag. Gleiches gilt für die Dosierung von N-acetylcystein. Tendenziell zeigten in vorangegangenen Studien niedrige Dosierungen eher einen protektiven Effekt und positiven Therapiebenefit als höhere Dosierungen. Der Effekt unterschiedlicher Dosierungen wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt, jedoch hatten ähnliche Infusionsschemata in der Vergangenheit bereits Erfolge gezeigt. Auch zu bedenken ist der mögliche autooxidativer Effekt von N-acetylcystein bei höheren Applikationsdosen. Dieser würde den oxidativen Stress noch verstärken, anstatt ihm entgegen zu wirken. Dieser Umstand hätte natürlich massgeblichen Einfluss auf unsere Ergebnisse. Auch hier könnte lediglich eine dosisvergleichende Studie Aufschluss bringen.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte der Beobachtungszeitraum sein. So ist im Vergleich zu andere Studien der von uns gewählte Zeitraum vergleichsweise lang. Andere Studien mit einem früh begonnenem und insgesamt kürzeren Beobachtungszeitraum könnten möglicherweise einen temporären Effekt dokumentiert haben.

Auch die Art des Modells kann zu massiven Unterschieden im Ergebnis geführt haben. So sind einige Vergleichsstudien als Pretreatmentmodelle durchgeführt worden, also mit einem deutlich von unserer Studie abweichenden NAC-Applikationszeitpunkt. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist daher äusserst zweifelhaft, da die Ausgangssituationen bei Einleitung der Sepsis deutlich voneinander abweichen. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass N-acetylcystein in unserer Studie zwar den Glutathionspiegel signifikant steigern konnte, aber keinen positiven Effekt auf den oxidativen Stress oder die gemessene Hämodynamik hatte, wie es in anderen Studien dokumentiert wurde. Eine Anpassung des Versuchsaufbaus mit engmaschigeren Messzeitpunkten zum Ausschluss eines frühen temporären Effektes von N-acetylcystein und mehrere Versuchsarme mit unterschiedlichen Konzentrationen von N-acetylcystein könnten hier weiteren Aufschluss bringen und zur Klärung der widersprüchlichen Versuchsergebnisse beitragen.

6. Zusammenfassung:

Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkungen einer N-acetylcystein-Applikation auf Hämodynamik, Sauerstoffaustausch, absolute Glutathionkonzentration, den oxidativen Stress und Energiebilanzparameter im Hepatosplanchnikusgebiet im hyperdynamen septischen Schock zu zeigen. Als Tiermodell wurde die kontinuierliche Endotoxininfusion beim Schwein gewählt, da das Hausschwein in seinen physiologischen Eigenschaften dem Menschen am nächsten kommt.

Die Versuchstiere wurden randomisiert und in Gruppen (Endotoxingruppe n=9, Therapiegruppe n=9) aufgeteilt. Nach 4 Stunden Präparationsphase und acht Stunden Erholungsphase wurden die Basalwerte erhoben und der Schock mit Endotoxin eingeleitet. Die initiale Dosis wurde so eingeteilt, dass der mittlere Pulmonalarteriendruck zwischen 35 und 40 mmHg aufrechterhalten werden konnte. Die Messzeitpunkte erfolgten jeweils 12, 18 und 24 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion.

Nach 12 Stunden erfolgt die Applikation von 150 mg/kg N-acetylcystein (NAC) für eine Stunde, gefolgt von 20 mg/kg/h über einen Zeitraum von 11 Stunden.

Zur Messung des oxidativen Stresses erfolgte die Bestimmung der 8-Isoprostan- und Glutathionkonzentrationen (hepato- wie auch portal- venös). Die Glutathionkonzentration stieg unter NAC im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant an [Glutathion: hepato-venös Kontrollgruppe: 165 nmol/g Protein (127-444) vers. NAC-Gruppe: 564 nmol/g Protein (402-1480); portal-venöse Kontrollgruppe: 88 nmol/g Protein (24 – 700) vers. NAC-Gruppe 424 nmol/g Protein (124 – 843)]. Die 8-Isoprostan-Konzentration stieg jedoch ebenfalls signifikant ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [hepato-venös Kontrollgruppe: 5,1 ng/g Protein (2,8 – 18,8) vers. NAC-Gruppe 10,5 ng/g Protein (5,3 – 22,8)]. Die systemisch-hämodynamischen Parameter wurden durch NAC im Vergleich der Gruppen zueinander nicht beeinflusst. Bestimmt wurden unter anderem die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Druck, der mittlere pulmonal-arterielle Druck, der zentralvenöse Druck, der pulmonal-arterieller Okklusionsdruck, der systemischer Gefässwiderstand und das intrathorakales Blutvolumen. In der regionalen Hämodynamik stieg der Blutfluss in der Vena portae signifikant an, während der Blutfluss in der Arteria hepatica unbeeinflusst blieb. Bezügliche des Effektes auf den Sauerstoffaustausch wurden die systemische Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffverbrauch, der Horowitz-Oxygenationsindex, die venöse Beimischung, das extravaskuläre Lungenwasser,

Sauerstoffversorgung und –Aufnahme der Leber sowie die Sauerstoffextraktion des Darms bestimmt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und NAC-Gruppe gab. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) blieb über die gesamte Versuchsdauer in beiden Gruppen unbeeinflusst.

Zur Beurteilung der Energiebilanz wurden unter anderem der arterielle, hepato-venöse und der portal-venöse Laktat/Pyruvat-Quotient, die Laktataufnahme der Leber, sowie die endogene Glukoseproduktion bestimmt. Die Laktataufnahme der Leber verringerte sich signifikant und die Leber wurde in beiden Gruppen zum Laktat-produzierenden Organ. Ein signifikanter Effekt durch NAC war nicht nachweisbar.

Auch die Alaninaufnahme der Leber, Glutamin-Aufnahme und Laktataufnahme des Darmes, die mukosal-arterielle pCO_2-Differenz des Darmes, sowie das Bilirubin und die Aminotransferasen im Serum zeigten keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Die Bestimmung des pH-Wertes (arteriell, hepato-venös und portal- venös) zeigte, bei allgemein einlaufender Azidose, einen signifikant niedrigeren pH im hepato-venösen Blut der NAC-Gruppe [Kontrollgruppe: 7,29 (7,15 – 7,37) vers. NAC-Gruppe: 7,23 (7,20 – 7,27)].

Als Mass für die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion des Körpers wurden sowohl die abgeatmete NO-Menge, die arterielle, hepato-venöse und portal-venöse NO-Konzentration bestimmt. Lediglich die abgeatmete NO-Menge stieg signifikant an, einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es jedoch nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, das die Applikation von NAC im hyperdynamen Zustand des septischen Schocks in unserem Modell zwar zu einer signifikanten Erhöhung der absoluten Glutathionspiegel führte, aber keinen Effekt auf den oxidativen Stress hatte. Auch pulmonale, hämodynamische oder metabolische Effekte konnten hier nicht nachgewiesen werden. Dies steht teilweise im Wiederspruch zu den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen. Als Ursache für diesen Wiederspruch wären der Applikationszeitpunkt oder die gewählte Dosierung an NAC anzuschuldigen. Auch ein autooxidativer Effekt von NAC bei höheren Applikationsdosen wäre denkbar. Letztgenannte Möglichkeit würde den oxidativen Stress noch zusätzlich verstärken, anstatt ihm entgegen zu wirken.

7. Literaturverzeichnis

1. Abe, M., Takiguchi, Y., Ichimaru, S., Tsuchiya, K., and Wada, K.: Comparison of the protective effect of N-acetylcysteine by different treatments on rat myocardial ischemia-reperfusion injury. J.Pharmacol.Sci. 106: 571-577 (2008)

2. Akinci, S. B., Erden, I. A., Kanbak, M., and Aypar, U.: Lack of effect of N-acetylcysteine treatment to ameliorate the progression of multiple organ failure. Saudi.Med.J. 26: 651-655 (2005)

3. Alipour, M., Omri, A., Smith, M. G., and Suntres, Z. E.: Prophylactic effect of liposomal N-acetylcysteine against LPS-induced liver injuries. J.Endotoxin.Res. 13: 297-304 (2007)

4. Anfossi, G., Russo, I., Massucco, P., Mattiello, L., Cavalot, F., and Trovati, M.: N-acetyl-L-cysteine exerts direct anti-aggregating effect on human platelets. Eur.J.Clin.Invest 31: 452-461 (2001)

5. Araki, S., Dobashi, K., Kubo, K., Kawagoe, R., Yamamoto, Y., and Shirahata, A.: N-acetylcysteine inhibits induction of nitric oxide synthase in 3T3-L1 adipocytes. J.UOEH. 29: 417-429 (1-12-2007)

6. Archer, S.: Measurement of nitric oxide in biological models. FASEB J. 7: 349-360 (1-2-1993)

7. Asfar, P., Nalos, M., Pittner, A., Theisen, M., Ichai, C., Ploner, F., Georgieff, M., Ince, C., Bruckner, U. B., Leverve, X. M., Radermacher, P., and Froeba, G.: Adenosine triphosphate-magnesium dichloride during hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic oxygen exchange and metabolism. Crit Care Med. 30: 1826-1833 (2002)

8. Assimakopoulos, S. F., Maroulis, I., Patsoukis, N., Vagenas, K., Scopa, C. D., Georgiou, C. D., and Vagianos, C. E.: Effect of antioxidant treatments on the gut-liver axis oxidative status and function in bile duct-ligated rats. World J.Surg. 31: 2023-2032 (2007)

9. Atis, S., Nayci, A., Ozge, A., Comelekoglu, U., Gunes, S., and Bagdatoglu, O.: N-acetylcysteine protects the rats against phrenic nerve dysfunction in sepsis. Shock 25: 30-35 (2006)

10. Baeuerle, P. A. and Henkel, T.: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. Annu.Rev.Immunol. 12:141-79.: 141-179 (1994)

11. Bakker, J., Zhang, H., Depierreux, M., van Asbeck, S., and Vincent, J. L.: Effects of N-acetylcysteine in endotoxic shock. J.Crit Care 9: 236-243 (1994)

12. Basu, S. and Eriksson, M.: Oxidative injury and survival during endotoxemia. FEBS Lett. 438: 159-160 (6-11-1998)

13. Bergamini, S., Rota, C., Canali, R., Staffieri, M., Daneri, F., Bini, A., Giovannini, F., Tomasi, A., and Iannone, A.: N-acetylcysteine inhibits in vivo nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase. Nitric.Oxide. 5: 349-360 (2001)

14. Bernard, G. R., Wheeler, A. P., Arons, M. M., Morris, P. E., Paz, H. L., Russell, J. A., and Wright, P. E.: A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. Chest 112: 164-172 (1997)

15. Brinkmann, A., Calzia, E., Trager, K., and Radermacher, P.: Monitoring the hepato-splanchnic region in the critically ill patient. Measurement techniques and clinical relevance. Intensive Care Med. 24: 542-556 (1998)

16. Broner, C. W., Shenep, J. L., Stidham, G. L., Stokes, D. C., and Hildner, W. K.: Effect of scavengers of oxygen-derived free radicals on mortality in endotoxin-challenged mice. Crit Care Med. 16: 848-851 (1988)

17. Caglikulekci, M., Dirlik, M., Pata, C., Plasse, M., Tamer, L., Ogetman, Z., and Ercan, B.: Effect of N-acetylcysteine on blood and tissue lipid peroxidation in lipopolysaccharide-induced obstructive jaundice. J.Invest Surg. 19: 175-184 (2006)

18. Caglikulekci, M., Pata, C., Apa, D. D., Dirlik, M., Tamer, L., Yaylak, F., Kanik, A., and Aydin, S.: The effect of N-acetylcysteine (NAC) on liver and renal tissue

inducible nitric oxide synthase (iNOS) and tissue lipid peroxidation in obstructive jaundice stimulated by lipopolysaccharide (LPS). Pharmacol.Res. 49: 227-238 (2004)

19. Carbonell, L. F., Diaz, J., Hernandez, I., Cuevas, S., Valero, F., Quesada, T., Fenoy, F., and Salom, M. G.: N-acetylcysteine exerts protective effects and prevents lung redox imbalance and peroxynitrite generation in endotoxemic rats. Med.Chem. 3: 29-34 (2007)

20. Carbonell, L. F., Nadal, J. A., Llanos, M. C., Hernandez, I., Nava, E., and Diaz, J.: Depletion of liver glutathione potentiates the oxidative stress and decreases nitric oxide synthesis in a rat endotoxin shock model. Crit Care Med. 28: 2002-2006 (2000)

21. Ceriello, A. and Motz, E.: Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. 24: 816-823 (2004)

22. Chabot, F., Mitchell, J. A., Quinlan, G. J., and Evans, T. W.: Characterization of the vasodilator properties of peroxynitrite on rat pulmonary artery: role of poly (adenosine 5'-diphosphoribose) synthase. Br.J.Pharmacol. 121: 485-490 (1997)

23. Chamulitrat, W., Skrepnik, N. V., and Spitzer, J. J.: Endotoxin-induced oxidative stress in the rat small intestine: role of nitric oxide. Shock 5: 217-222 (1996)

24. Chan, E., Obaid, L., Johnson, S. T., Bigam, D. L., and Cheung, P. Y.: N-acetylcysteine administration improves platelet aggregation in hypoxia-reoxygenation injury. Proc.West Pharmacol.Soc. 50: 53-57 (2007)

25. Chan, E. D., Riches, D. W., and White, C. W.: Redox paradox: effect of N-acetylcysteine and serum on oxidation reduction-sensitive mitogen-activated protein kinase signaling pathways. Am.J.Respir.Cell Mol.Biol. 24: 627-632 (2001)

26. Charunwatthana, P., Abul, Faiz M., Ruangveerayut, R., Maude, R. J., Rahman, M. R., Roberts, L. J., Moore, K., Bin, Yunus E., Hoque, M. G., Hasan, M. U., Lee, S. J., Pukrittayakamee, S., Newton, P. N., White, N. J., Day, N. P., and Dondorp, A. M.: N-acetylcysteine as adjunctive treatment in severe malaria: a randomized, double-blinded placebo-controlled clinical trial. Crit Care Med. 37: 516-522 (2009)

27. Chavez-Cartaya, R., Jamieson, N. V., Ramirez, P., Marin, J., and Pino-Chavez, G.: Free radical scavengers to prevent reperfusion injury following experimental warm liver ischaemia. Is there a real physiological benefit? Transpl.Int. 12: 213-221 (1999)

28. Chen, Y., Yang, Y., Miller, M. L., Shen, D., Shertzer, H. G., Stringer, K. F., Wang, B., Schneider, S. N., Nebert, D. W., and Dalton, T. P.: Hepatocyte-specific Gclc deletion leads to rapid onset of steatosis with mitochondrial injury and liver failure. Hepatology 45: 1118-1128 (2007)

29. Childs, A., Jacobs, C., Kaminski, T., Halliwell, B., and Leeuwenburgh, C.: Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. Free Radic.Biol.Med. 31: 745-753 (15-9-2001)

30. Cochrane, C. G.: Cellular injury by oxidants. Am.J.Med. 91: 23S-30S (30-9-1991)

31. Cuzzocrea, S., Costantino, G., and Caputi, A. P.: Protective effect of N-acetylcysteine on cellular energy depletion in a non-septic shock model induced by zymosan in the rat. Shock 11: 143-148 (1999)

32. Cuzzocrea, S., Costantino, G., Mazzon, E., and Caputi, A. P.: Protective effect of N-acetylcysteine on multiple organ failure induced by zymosan in the rat. Crit Care Med. 27: 1524-1532 (1999)

33. Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Costantino, G., Serraino, I., De Sarro, A., and Caputi, A. P.: Effects of n-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury. Cardiovasc.Res. 47: 537-548 (18-8-2000)

34. Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Costantino, G., Szabo, A., Salzman, A. L., Caputi, A. P., and Szabo, C.: Beneficial effects of 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase in a rat model of splanchnic artery occlusion and reperfusion. Br.J.Pharmacol. 121: 1065-1074 (1997)

35. Da Silveira, M. and Bonetti, Yoshida W.: Trimetazidine and N-acetylcysteine in attenuating hind-limb ischemia and reperfusion injuries: experimental study in rats. Int.Angiol. 28: 412-417 (2009)

36. Davreux, C. J., Soric, I., Nathens, A. B., Watson, R. W., McGilvray, I. D., Suntres, Z. E., Shek, P. N., and Rotstein, O. D.: N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. Shock 8: 432-438 (1997)

37. Devlin, J., Ellis, A. E., McPeake, J., Heaton, N., Wendon, J. A., and Williams, R.: N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. Crit Care Med. 25: 236-242 (1997)

38. Domenighetti, G., Suter, P. M., Schaller, M. D., Ritz, R., and Perret, C.: Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. J.Crit Care 12: 177-182 (1997)

39. Douglas, W. R.: 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)

40. Dubin, A., Edul, V. S., Pozo, M. O., Murias, G., Canullan, C. M., Martins, E. F., Ferrara, G., Canales, H. S., Laporte, M., Estenssoro, E., and Ince, C.: Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. Crit Care Med. 36: 535-542 (2008)

41. El Midaoui, A., Ismael, M. A., Lu, H., Fantus, I. G., de Champlain, J., and Couture, R.: Comparative effects of N-acetyl-L-cysteine and ramipril on arterial hypertension, insulin resistance, and oxidative stress in chronically glucose-fed rats. Can.J.Physiol Pharmacol. 86: 752-760 (2008)

42. Fernandez, V., Tapia, G., Varela, P., Cornejo, P., and Videla, L. A.: Upregulation of liver inducible nitric oxide synthase following thyroid hormone preconditioning: suppression by N-acetylcysteine. Biol.Res. 42: 487-495 (2009)

43. Fink, M. P. and Heard, S. O.: Laboratory models of sepsis and septic shock. J.Surg.Res. 49: 186-196 (1990)

44. Friedman, G., Silva, E., and Vincent, J. L.: Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med. 26: 2078-2086 (1998)

45. Galley, H. F., Howdle, P. D., Walker, B. E., and Webster, N. R.: The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. Free Radic.Biol.Med. 23: 768-774 (1997)

46. Ghosh, S., Baumann, J., Falusi, B., Bogar, L., Roth, E., and Gal, J.: [Hemodynamic effects of N-acetylcysteine and ischemic preconditioning in a liver ischemia-reperfusion model]. Orv.Hetil. 149: 2245-2249 (23-11-2008)

47. Gomez-Jimenez, J., Salgado, A., Mourelle, M., Martin, M. C., Segura, R. M., Peracaula, R., and Moncada, S.: L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. Crit Care Med. 23: 253-258 (1995)

48. Gong, X., Celsi, G., Carlsson, K., Norgren, S., and Chen, M.: N-acetylcysteine amide protects renal proximal tubular epithelial cells against iohexol-induced apoptosis by blocking p38 MAPK and iNOS signaling. Am.J.Nephrol. 31: 178-188 (2010)

49. Gonzalez, R., Ferrin, G., Hidalgo, A. B., Ranchal, I., Lopez-Cillero, P., Santos-Gonzalez, M., Lopez-Lluch, G., Briceno, J., Gomez, M. A., Poyato, A., Villalba, J. M., Navas, P., De la, Mata M., and Muntane, J.: N-acetylcysteine, coenzyme Q10 and superoxide dismutase mimetic prevent mitochondrial cell dysfunction and cell death induced by d-galactosamine in primary culture of human hepatocytes. Chem.Biol.Interact. 181: 95-106 (14-9-2009)

50. Goode, H. F., Cowley, H. C., Walker, B. E., Howdle, P. D., and Webster, N. R.: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. Crit Care Med. 23: 646-651 (1995)

51. Goodwin, C. W., Jr. and Pruitt, B. A., Jr.: Underestimation of thermal lung water volume in patients with high cardiac output. Surgery 92: 401-408 (1982)

52. Gordge, M. P.: How cytotoxic is nitric oxide? Exp.Nephrol. 6: 12-16 (1998)

53. Greenacre, S., Ridger, V., Wilsoncroft, P., and Brain, S. D.: Peroxynitrite: a mediator of increased microvascular permeability? Clin.Exp.Pharmacol.Physiol 24: 880-882 (1997)

54. Groeneveld, A. B., den Hollander, W., Straub, J., Nauta, J. J., and Thijs, L. G.: Effects of N-acetylcysteine and terbutaline treatment on hemodynamics and regional albumin extravasation in porcine septic shock. Circ.Shock 30: 185-205 (1990)

55. Gurer, A., Ozdogan, M., Gokakin, A. K., Gomceli, I., Gulbahar, O., Arikok, A. T., Kulacoglu, H., and Aydin, R.: Tissue oxidative stress level and remote organ injury in two-hit trauma model of sequential burn injury and peritoneal sepsis are attenuated with N-acetylcysteine treatment in rats. Ulus.Travma.Acil.Cerrahi.Derg. 15: 1-6 (2009)

56. Gutierrez, G. and Wulf, M. E.: Lactic acidosis in sepsis: a commentary. Intensive Care Med. 22: 6-16 (1996)

57. Haber, C. A., Lam, T. K., Yu, Z., Gupta, N., Goh, T., Bogdanovic, E., Giacca, A., and Fantus, I. G.: N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. Am.J.Physiol Endocrinol.Metab 285: E744-E753 (2003)

58. Harman, L. S., Mottley, C., and Mason, R. P.: Free radical metabolites of L-cysteine oxidation. J.Biol.Chem. 259: 5606-5611 (10-5-1984)

59. Harrison, P. M., Wendon, J. A., Gimson, A. E., Alexander, G. J., and Williams, R.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. N.Engl.J.Med. 324: 1852-1857 (27-6-1991)

60. Hein, O. V., Ohring, R., Schilling, A., Oellerich, M., Armstrong, V. W., Kox, W. J., and Spies, C.: N-acetylcysteine decreases lactate signal intensities in liver tissue and improves liver function in septic shock patients, as shown by magnetic resonance spectroscopy: extended case report. Crit Care 8: R66-R71 (2004)

61. Heino, A., Hartikainen, J., Merasto, M. E., Alhava, E., and Takala, J.: Systemic and regional pCO2 gradients as markers of intestinal ischaemia. Intensive Care Med. 24: 599-604 (1998)

62. Hotchkiss, R. S. and Karl, I. E.: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. JAMA 267: 1503-1510 (18-3-1992)

63. Hsu, B. G., Lee, R. P., Yang, F. L., Harn, H. J., and Chen, H. I.: Post-treatment with N-acetylcysteine ameliorates endotoxin shock-induced organ damage in conscious rats. Life Sci. 79: 2010-2016 (19-10-2006)

64. Huet, O., Cherreau, C., Nicco, C., Dupic, L., Conti, M., Borderie, D., Pene, F., Vicaut, E., Benhamou, D., Mira, J. P., Duranteau, J., and Batteux, F.: Pivotal role of glutathione depletion in plasma-induced endothelial oxidative stress during sepsis. Crit Care Med. 36: 2328-2334 (2008)

65. Johnson, S. T., Bigam, D. L., Emara, M., Obaid, L., Slack, G., Korbutt, G., Jewell, L. D., Van Aerde, J., and Cheung, P. Y.: N-acetylcysteine improves the hemodynamics and oxidative stress in hypoxic newborn pigs reoxygenated with 100% oxygen. Shock 28: 484-490 (2007)

66. Johnson, S. T., Bigam, D. L., Emara, M., Slack, G., Jewell, L. D., Obaid, L., Korbutt, G., Van Aerde, J., and Cheung, P. Y.: Effects of N-acetylcysteine on intestinal reoxygenation injury in hypoxic newborn piglets resuscitated with 100% oxygen. Neonatology. 96: 162-170 (2009)

67. Kao, S. J., Wang, D., Lin, H. I., and Chen, H. I.: N-acetylcysteine abrogates acute lung injury induced by endotoxin. Clin.Exp.Pharmacol.Physiol 33: 33-40 (2006)

68. Kiefer, P., Vogt, J., and Radermacher, P.: From mucolytic to antioxidant and liver protection: new aspects in the intensive care unit career of N-acetylcysteine. Crit Care Med. 28: 3935-3936 (2000)

69. Kigawa, G., Nakano, H., Kumada, K., Kitamura, N., Takeuchi, S., Hatakeyama, T., Yamaguchi, M., Nagasaki, H., Boudjema, K., and Jaeck, D.: Improvement of portal flow and hepatic microcirculatory tissue flow with N-acetylcysteine in dogs with obstructive jaundice produced by bile duct ligation. Eur.J.Surg. 166: 77-84 (2000)

70. Kilbourn, R. G., Szabo, C., and Traber, D. L.: Beneficial versus detrimental effects of nitric oxide synthase inhibitors in circulatory shock: lessons learned from experimental and clinical studies. Shock 7: 235-246 (1997)

71. Klosterhalfen, B., Horstmann-Jungemann, K., Vogel, P., Dufhues, G., Simon, B., Kalff, G., Kirkpatrick, C. J., Mittermayer, C., and Heinrich, P. C.: Hemodynamic variables and plasma levels of PGI2, TXA2 and IL-6 in a porcine model of recurrent endotoxemia. Circ.Shock 35: 237-244 (1991)

72. Klosterhalfen, B., Horstmann-Jungemann, K., Vogel, P., Flohe, S., Offner, F., Kirkpatrick, C. J., and Heinrich, P. C.: Time course of various inflammatory mediators during recurrent endotoxemia. Biochem.Pharmacol. 43: 2103-2109 (28-5-1992)

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

74. Kortsalioudaki, C., Taylor, R. M., Cheeseman, P., Bansal, S., Mieli-Vergani, G., and Dhawan, A.: Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl. 14: 25-30 (2008)

75. Kumar, S. and Sitasawad, S. L.: N-acetylcysteine prevents glucose/glucose oxidase-induced oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in H9c2 cells. Life Sci. 84: 328-336 (13-3-2009)

76. Lagoa, C. E., de Figueiredo, L. F., Cruz, R. J., Jr., Silva, E., and Rocha e Silva: Effects of volume resuscitation on splanchnic perfusion in canine model of severe sepsis induced by live Escherichia coli infusion. Crit Care 8: R221-R228 (2004)

77. Lamarque, D. and Whittle, B. J.: Role of oxygen-derived metabolites in the rat gastric mucosal injury induced by nitric oxide donors. Eur.J.Pharmacol. 277: 187-194 (24-4-1995)

78. Lee, T. F., Tymafichuk, C. N., Schulz, R., and Cheung, P. Y.: Post-resuscitation NOS inhibition does not improve hemodynamic recovery of hypoxic newborn pigs. Intensive Care Med. 35: 1628-1635 (2009)

79. Leverve, X. M.: From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and co-operation in critically ill patients? Intensive Care Med. 25: 890-892 (1999)

80. Liu, D. D., Kao, S. J., and Chen, H. I.: N-acetylcysteine attenuates acute lung injury induced by fat embolism. Crit Care Med. 36: 565-571 (2008)

81. Lorente, J. A., Landin, L., Renes, E., De Pablo, R., Jorge, P., Rodena, E., and Liste, D.: Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. Crit Care Med. 21: 759-767 (1993)

82. Maeda, T., Miyazono, Y., Ito, K., Hamada, K., Sekine, S., and Horie, T.: Oxidative stress and enhanced paracellular permeability in the small intestine of methotrexate-treated rats. Cancer Chemother.Pharmacol. 65: 1117-1123 (2010)

83. Maksimchik, Y. Z., Lapshina, E. A., Sudnikovich, E. Y., Zabrodskaya, S. V., and Zavodnik, I. B.: Protective effects of N-acetyl-L-cysteine against acute carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats. Cell Biochem.Funct. 26: 11-18 (2008)

84. Manika, A., Trinh, T., Lagace, G., Dugas, M. A., Proulx, F., Lepage, G., Champagne, J., Lavoie, J. C., Cousineau, J., Russo, P., Chartrand, C., and Yandza, T.: N-acetylcysteine in pig liver transplantation from non-heart-beating donors. Transplantation 68: 327-330 (15-8-1999)

85. Mansour, H. H., Hafez, H. F., Fahmy, N. M., and Hanafi, N.: Protective effect of N-acetylcysteine against radiation induced DNA damage and hepatic toxicity in rats. Biochem.Pharmacol. 75: 773-780 (1-2-2008)

86. Marzinzig, M., Nussler, A. K., Stadler, J., Marzinzig, E., Barthlen, W., Nussler, N. C., Beger, H. G., Morris, S. M., Jr., and Bruckner, U. B.: Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. Nitric.Oxide. 1: 177-189 (1997)

87. Matejovic, M., Radermacher, P., Tugtekin, I., Stehr, A., Theisen, M., Vogt, J., Wachter, U., Ploner, F., Georgieff, M., and Trager, K.: Effects of selective iNOS inhibition on gut and liver O2-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxemia. Shock 16: 203-210 (2001)

88. McQuaid, K. E. and Keenan, A. K.: Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? Exp.Physiol 82: 369-376 (1997)

89. Mehrpour, O., Shadnia, S., and Sanaei-Zadeh, H.: Late extensive intravenous administration of N-acetylcysteine can reverse hepatic failure in acetaminophen overdose. Hum.Exp.Toxicol. (23-3-2010)

90. Mehta, S., Javeshghani, D., Datta, P., Levy, R. D., and Magder, S.: Porcine endotoxemic shock is associated with increased expired nitric oxide. Crit Care Med. 27: 385-393 (1999)

91. Meier-Hellmann A.: Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens und des extrathorakalen Lungenwassers – Spielzeug oder Werkzeug? Intensivmedizin und Notfallmedizin 35: 43-47 (998)

92. Mizock, B. A.: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. Am.J.Med. 98: 75-84 (1995)

93. Modig, J. and Sandin, R.: Haematological, physiological and survival data in a porcine model of adult respiratory distress syndrome induced by endotoxaemia. Effects of treatment with N-acetylcysteine. Acta Chir Scand. 154: 169-177 (1988)

94. Molnar, Z., MacKinnon, K. L., Shearer, E., Lowe, D., and Watson, I. D.: The effect of N-acetylcysteine on total serum anti-oxidant potential and urinary albumin excretion in critically ill patients. Intensive Care Med. 24: 230-235 (1998)

95. Molnar, Z., Shearer, E., and Lowe, D.: N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med. 27: 1100-1104 (1999)

96. Molnar, Z., Szakmany, T., and Koszegi, T.: Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Intensive Care Med. 29: 749-755 (2003)

97. Morrow, J. D., Frei, B., Longmire, A. W., Gaziano, J. M., Lynch, S. M., Shyr, Y., Strauss, W. E., Oates, J. A., and Roberts, L. J.: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. N.Engl.J.Med. 332: 1198-1203 (4-5-1995)

98. Mumtaz, K., Azam, Z., Hamid, S., Abid, S., Memon, S., Ali, Shah H., and Jafri, W.: Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. Hepatol.Int. (29-8-2009)

99. Nakano, H., Fujiwara, Y., Kitamura, N., Kumada, K., Matsumiya, A., Sakai, H., Hatakeyama, T., Yamaguchi, M., and Jaeck, D.: Susceptibility to lipopolysaccharide of cholestatic rat liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine. Eur.Surg.Res. 32: 148-154 (2000)

100. Nalos, M., Vassilev, D., Pittner, A., Asfar, P., Bruckner, U. B., Schneider, E. M., Georgieff, M., Radermacher, P., and Froeba, G.: Tin-mesoporphyrin for inhibition of heme oxygenase during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia. Shock 19: 526-532 (2003)

101. Nascimento, M. M., Suliman, M. E., Silva, M., Chinaglia, T., Marchioro, J., Hayashi, S. Y., Riella, M. C., Lindholm, B., and Anderstam, B.: Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study. Perit.Dial.Int. 30: 336-342 (2010)

102. Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Abrahamian, F. M., Moran, G. J., Abraham, E., Trzeciak, S., Huang, D. T., Osborn, T., Stevens, D., and Talan, D. A.: Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. Ann.Emerg.Med. 48: 28-54 (2006)

103. Nussler, A. K., Bruckner, U. B., Vogt, J., and Radermacher, P.: Measuring end products of nitric oxide in vivo. Methods Enzymol. 359:75-83.: 75-83 (2002)

104. Offner, P. J., Robertson, F. M., and Pruitt, B. A., Jr.: Effects of nitric oxide synthase inhibition on regional blood flow in a porcine model of endotoxic shock. J.Trauma 39: 338-343 (1995)

105. Okabe, H., Irita, K., Taniguchi, S., Kurosawa, K., Tagawa, K., Yoshitake, J., and Takahashi, S.: Endotoxin causes early changes in glutathione concentrations in rabbit plasma and liver. J.Surg.Res. 57: 416-419 (1994)

106. Okay, E., Mutlu, O., Gocmez, S. S., Oz, S., and Utkan, T.: N-Acetylcysteine improves disturbed ileal contractility following partial hepatectomy in rats. J.Gastroenterol.Hepatol. 25: 203-208 (2010)

107. Oprescu, A. I., Bikopoulos, G., Naassan, A., Allister, E. M., Tang, C., Park, E., Uchino, H., Lewis, G. F., Fantus, I. G., Rozakis-Adcock, M., Wheeler, M. B., and Giacca, A.: Free fatty acid-induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion: evidence for a role of oxidative stress in vitro and in vivo. Diabetes 56: 2927-2937 (2007)

108. Ortolani, O., Conti, A., De Gaudio, A. R., Masoni, M., and Novelli, G.: Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. Shock 13: 14-18 (2000)

109. Ortolani, O., Conti, A., De Gaudio, A. R., Moraldi, E., Cantini, Q., and Novelli, G.: The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. Am.J.Respir.Crit Care Med. 161: 1907-1911 (2000)

110. Oz, S., Okay, E., Karadenizli, A., Cekmen, M. B., and Ozdogan, H. K.: N-acetylcysteine improves intestinal barrier in partially hepatectomized rats. ANZ.J.Surg. 77: 173-176 (2007)

111. Pal, R., Ahmed, T., Kumar, V., Suke, S. G., Ray, A., and Banerjee, B. D.: Protective effects of different antioxidants against endosulfan-induced oxidative stress and immunotoxicity in albino rats. Indian J.Exp.Biol. 47: 723-729 (2009)

112. Pastor, C. M., Hadengue, A., and Nussler, A. K.: Minor involvement of nitric oxide during chronic endotoxemia in anesthetized pigs. Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol 278: G416-G424 (2000)

113. Paterson, R. L., Galley, H. F., and Webster, N. R.: The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kappa B activation, interleukin-6, interleukin-

8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. Crit Care Med. 31: 2574-2578 (2003)

114. Peake, S. L., Moran, J. L., and Leppard, P. I.: N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. Crit Care Med. 24: 1302-1310 (1996)

115. Ploner, F., Radermacher, P., Theisen, M., Tugtekin, I. F., Matejovic, M., Stehr, A., Szabo, C., Southan, G. J., Georgieff, M., Bruckner, U. B., and Trager, K.: Effects of combined selective iNOS inhibition and peroxynitrite blockade during endotoxemia in pigs. Shock 16: 130-136 (2001)

116. Portoles, M. T., Catala, M., Anton, A., and Pagani, R.: Hepatic response to the oxidative stress induced by E. coli endotoxin: glutathione as an index of the acute phase during the endotoxic shock. Mol.Cell Biochem. 159: 115-121 (21-6-1996)

117. Rank, N., Michel, C., Haertel, C., Lenhart, A., Welte, M., Meier-Hellmann, A., and Spies, C.: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. Crit Care Med. 28: 3799-3807 (2000)

118. Rice, D. L. and Miller, W. C.: Flow-dependence of extravascular thermal volume as an index of pulmonary edema. Intensive Care Med. 7: 269-275 (1981)

119. Ridger, V. C., Greenacre, S. A., Handy, R. L., Halliwell, B., Moore, P. K., Whiteman, M., and Brain, S. D.: Effect of peroxynitrite on plasma extravasation, microvascular blood flow and nociception in the rat. Br.J.Pharmacol. 122: 1083-1088 (1997)

120. Rota, C., Bergamini, S., Daneri, F., Tomasi, A., Virgili, F., and Iannone, A.: N-Acetylcysteine negatively modulates nitric oxide production in endotoxin-treated rats through inhibition of NF-kappaB activation. Antioxid.Redox.Signal. 4: 221-226 (2002)

121. Ruffmann, R. and Wendel, A.: GSH rescue by N-acetylcysteine. Klin.Wochenschr. 69: 857-862 (15-11-1991)

122. Saetre, T., Smiseth, O. A., Scholz, T., Carlsen, H., Nordsletten, L., Fahlstrom, E., and Aasen, A. O.: Nitric oxide synthase inhibition reduces venous return in porcine endotoxemia. Am.J.Physiol 271: H1325-H1332 (1996)

123. Saito, C., Zwingmann, C., and Jaeschke, H.: Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. Hepatology 51: 246-254 (2010)

124. Saklayen, M. G., Yap, J., and Vallyathan, V.: Effect of month-long treatment with oral N-acetylcysteine on the oxidative stress and proteinuria in patients with diabetic nephropathy: a pilot study. J.Investig.Med. 58: 28-31 (2010)

125. San Miguel, B., Alvarez, M., Culebras, J. M., Gonzalez-Gallego, J., and Tunon, M. J.: N-acetyl-cysteine protects liver from apoptotic death in an animal model of fulminant hepatic failure. Apoptosis. 11: 1945-1957 (2006)

126. Santak, B., Radermacher, P., Iber, T., Adler, J., Wachter, U., Vassilev, D., Georgieff, M., and Vogt, J.: In vivo quantification of endotoxin-induced nitric oxide production in pigs from Na15NO3-infusion. Br.J.Pharmacol. 122: 1605-1610 (1997)

127. Schaller, G., Pleiner, J., Mittermayer, F., Posch, M., Kapiotis, S., and Wolzt, M.: Effects of N-acetylcysteine against systemic and renal hemodynamic effects of endotoxin in healthy humans. Crit Care Med. 35: 1869-1875 (2007)

128. Schreck, R., Rieber, P., and Baeuerle, P. A.: Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. EMBO J. 10: 2247-2258 (1991)

129. Senoglu, N., Yuzbasioglu, M. F., Aral, M., Ezberci, M., Kurutas, E. B., Bulbuloglu, E., Ezberci, F., Oksuz, H., and Ciragil, P.: Protective effects of N-

acetylcysteine and beta-glucan pretreatment on oxidative stress in cecal ligation and puncture model of sepsis. J.Invest Surg. 21: 237-243 (2008)

130. Siriwardena, A. K., Mason, J. M., Balachandra, S., Bagul, A., Galloway, S., Formela, L., Hardman, J. G., and Jamdar, S.: Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. Gut 56: 1439-1444 (2007)

131. Spapen, H., Zhang, H., Demanet, C., Vleminckx, W., Vincent, J. L., and Huyghens, L.: Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? Chest 113: 1616-1624 (1998)

132. Spapen, H. D., Diltoer, M. W., Nguyen, D. N., Hendrickx, I., and Huyghens, L. P.: Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. Chest 127: 1413-1419 (2005)

133. Spies, C. D., Reinhart, K., Witt, I., Meier-Hellmann, A., Hannemann, L., Bredle, D. L., and Schaffartzik, W.: Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. Crit Care Med. 22: 1738-1746 (1994)

134. Sprong, R. C., Winkelhuyzen-Janssen, A. M., Aarsman, C. J., van Oirschot, J. F., van der, Bruggen T., and van Asbeck, B. S.: Low-dose N-acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. Am.J.Respir.Crit Care Med. 157: 1283-1293 (1998)

135. Suter, P. M., Domenighetti, G., Schaller, M. D., Laverriere, M. C., Ritz, R., and Perret, C.: N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Chest 105: 190-194 (1994)

136. Suzuki, Y. J. and Packer, L.: Inhibition of NF-kappa B activation by vitamin E derivatives. Biochem.Biophys.Res.Commun. 193: 277-283 (28-5-1993)

137. Szabo, C.: DNA strand breakage and activation of poly-ADP ribosyltransferase: a cytotoxic pathway triggered by peroxynitrite. Free Radic.Biol.Med. 21: 855-869 (1996)

138. Szabo, C.: The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. Shock 6: 79-88 (1996)

139. Szabo, C.: Role of poly(ADP-ribose) synthetase activation in the suppression of cellular energetics in response to nitric oxide and peroxynitrite. Biochem.Soc.Trans. 25: 919-924 (1997)

140. Szabo, C., Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., O'Connor, M., and Salzman, A. L.: Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock. Importance of the activation of poly (ADP-ribose) synthetase by peroxynitrite. J.Clin.Invest 100: 723-735 (1-8-1997)

141. Szabo, C., Salzman, A. L., and Ischiropoulos, H.: Peroxynitrite-mediated oxidation of dihydrorhodamine 123 occurs in early stages of endotoxic and hemorrhagic shock and ischemia-reperfusion injury. FEBS Lett. 372: 229-232 (25-9-1995)

142. Szabo, C., Zingarelli, B., and Salzman, A. L.: Role of poly-ADP ribosyltransferase activation in the vascular contractile and energetic failure elicited by exogenous and endogenous nitric oxide and peroxynitrite. Circ.Res. 78: 1051-1063 (1996)

143. Szakmany, T., Marton, S., and Molnar, Z.: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. Anaesth.Intensive Care 31: 267-271 (2003)

144. Traber, D. L., Flynn, J. T., Herndon, D. N., Redl, H., Schlag, G., and Traber, L. D.: Comparison of the cardiopulmonary responses to single bolus and continuous infusion of endotoxin in an ovine model. Circ.Shock 27: 123-138 (1989)

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

146. Unno, N., Wang, H., Menconi, M. J., Tytgat, S. H., Larkin, V., Smith, M., Morin, M. J., Chavez, A., Hodin, R. A., and Fink, M. P.: Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates endotoxin-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. Gastroenterology 113: 1246-1257 (1997)

147. Uusaro, A., Russell, J. A., Walley, K. R., and Takala, J.: Gastric-arterial PCO2 gradient does not reflect systemic and splanchnic hemodynamics or oxygen transport after cardiac surgery. Shock 14: 13-17 (2000)

148. Vale, J. A. and Proudfoot, A. T.: Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Lancet 346: 547-552 (26-8-1995)

149. VanderMeer, T. J., Wang, H., and Fink, M. P.: Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. Crit Care Med. 23: 1217-1226 (1995)

150. Virlos, I. T., Mason, J., Schofield, D., McCloy, R. F., Eddleston, J. M., and Siriwardena, A. K.: Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis. Scand.J.Gastroenterol. 38: 1262-1267 (2003)

151. Vos, T. A., Van Goor, H., Tuyt, L., Jager-Krikken, A., Leuvenink, R., Kuipers, F., Jansen, P. L., and Moshage, H.: Expression of inducible nitric oxide synthase in endotoxemic rat hepatocytes is dependent on the cellular glutathione status. Hepatology 29: 421-426 (1999)

152. Walsh, T. S., Hopton, P., Philips, B. J., Mackenzie, S. J., and Lee, A.: The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. Hepatology 27: 1332-1340 (1998)

153. Walsh, T. S. and Lee, A.: N-acetylcysteine administration in the critically ill. Intensive Care Med. 25: 432-434 (1999)

154. Wang, A. L., Wang, J. P., Wang, H., Chen, Y. H., Zhao, L., Wang, L. S., Wei, W., and Xu, D. X.: A dual effect of N-acetylcysteine on acute ethanol-induced liver damage in mice. Hepatol.Res. 34: 199-206 (2006)

155. Wang, L., Xu, J. B., Tian, Y., Wu, H. S., and Liu, Y. L.: [Protective effect of N-acetylcysteine against lipopolysaccharide injury in hepatocytes of neonatal mice]. Zhonghua Er.Ke.Za Zhi. 45: 30-33 (2007)

156. Weidig, P., McMaster, D., and Bayraktutan, U.: High glucose mediates pro-oxidant and antioxidant enzyme activities in coronary endothelial cells. Diabetes Obes.Metab 6: 432-441 (2004)

157. Wennmalm, A., Benthin, G., Edlund, A., Jungersten, L., Kieler-Jensen, N., Lundin, S., Westfelt, U. N., Petersson, A. S., and Waagstein, F.: Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. Circ.Res. 73: 1121-1127 (1993)

158. Whyte, I. M., Francis, B., and Dawson, A. H.: Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. Curr.Med.Res.Opin. 23: 2359-2368 (2007)

159. Yang, R., Miki, K., He, X., Killeen, M. E., and Fink, M. P.: Prolonged treatment with N-acetylcystine delays liver recovery from acetaminophen hepatotoxicity. Crit Care 13: R55- (2009)

160. Yano, M., Hasegawa, G., Ishii, M., Yamasaki, M., Fukui, M., Nakamura, N., and Yoshikawa, T.: Short-term exposure of high glucose concentration induces generation of reactive oxygen species in endothelial cells: implication for the oxidative stress associated with postprandial hyperglycemia. Redox.Rep. 9: 111-116 (2004)

161. You, Y., Fu, J. J., Meng, J., Huang, G. D., and Liu, Y. H.: Effect of N-acetylcysteine on the murine model of colitis induced by dextran sodium sulfate through up-regulating PON1 activity. Dig.Dis.Sci. 54: 1643-1650 (2009)

162. Zhang, H., Spapen, H., Nguyen, D. N., Benlabed, M., Buurman, W. A., and Vincent, J. L.: Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. Am.J.Physiol 266: H1746-H1754 (1994)

163. Zhang, H., Spapen, H., Nguyen, D. N., Rogiers, P., Bakker, J., and Vincent, J. L.: Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. Eur.Surg.Res. 27: 292-300 (1995)

164. Zingarelli, B., Day, B. J., Crapo, J. D., Salzman, A. L., and Szabo, C.: The potential role of peroxynitrite in the vascular contractile and cellular energetic failure in endotoxic shock. Br.J.Pharmacol. 120: 259-267 (1997)

165. Zwingmann, C. and Bilodeau, M.: Metabolic insights into the hepatoprotective role of N-acetylcysteine in mouse liver. Hepatology 43: 454-463 (2006)

8. Anhang:

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 : Tabellarische Darstellung des Versuchsablaufs 10
Tabelle 2 : Systemische Hämodynamik 24
Tabelle 3 : Regionale Hämodynamik 25
Tabelle 4 : Systemischer Sauerstoffaustausch 26
Tabelle 5 : Für den Sauerstoffaustausch relevante Parameter 26
Tabelle 6 : Sauerstoffaustausch der Leber 27
Tabelle 7 : Sauerstoffextraktion des Darms 27
Tabelle 8 : Arterieller Laktat/Pyruvat-Quotient 28
Tabelle 9 : Hepato-venöser Laktat/Pyruvat-Quotient 28
Tabelle 10 : Portal-venöser Laktat/Pyruvat-Quotient 29
Tabelle 11 : Endogene Glukoseproduktion 29
Tabelle 12 : Mukosal arterielle pCO_2-Differenz 30
Tabelle 13 : Laktataufnahme der Leber 30
Tabelle 14 : Serum-Bilirubin 32
Tabelle 15 : Alaninaminotransferaseaktivität 32
Tabelle 16 : Aspartataminotransferaseaktivität 33
Tabelle 17 : Alaninaufnahme der Leber 33
Tabelle 18 : Glutamin-Aufnahme des Darms 34
Tabelle 19 : Laktat-Aufnahme des Darms 34
Tabelle 20 : Arterieller : Arterieller Kohlendioxidpartialdruck-Quotient 35

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 : Schematische Darstellung der Instrumentierung 8
Abbildung 2 : Expiratorische NO-Produktion 31
Abbildung 3 : Arterieller pH-Wert 36
Abbildung 4 : Hepato-venöser pH-Wert 37
Abbildung 5 : Portal-venöser pH- Wert 38
Abbildung 6 : Totales hepato-venöses Glutathion 39
Abbildung 7 : Hepato-venöse 8-Isoprostane 40
Abbildung 8 : Totales portal-venöses Glutathion 41
Abbildung 9 : Portal-venöse 8-Isoprostane 42
Abbildung 10 : Totale arterielle Nitrat-Konzentration 43
Abbildung 11 : Totale hepato-venöse Nitrat-Konzentration 44
Abbildung 12 : Totale portal-venöse Nitrat-Konzentration 45

9. Danksagung

Danken möchte ich allen denen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben und mit Rat und Tat zur Seite standen.

So gilt der erste Dank Herrn Prof. Dr. Dr. med. h.c. Radermacher, der mir das Thema dieser Dissertation angeboten hat. Nach einer eher ernüchternden Erfahrung im Rahmen meines ersten Dissertationsversuches in einer anderen Abteilung der Universität Ulm, gab es hier immer eine klare Linie bezüglich des Dissertationsthemas, der Aufgabenverteilung und der Zuständigkeiten. Aufkommende Fragen wurden auch über die später grössere Entfernung zwischen Ulm und Dresden immer klar und direkt beantwortet. Dankbar bin ich auch für seine Geduld mit mir. Hat es mich doch viel Zeit gekostet diese Arbeit endlich fertig zu schreiben.

Des Weiteren ist zu nennen Herr Prof. Dr. med. Calzia, welcher mir als Betreuer zugeteilt wurde. Wie Prof. Radermacher stand er mir mit Rat und Tat zur Seite und zeigte sich immer hilfsbereit beim Feinschliff der Arbeit.

Einen ganz grossen Anteil an der Fertigstellung dieser Dissertation haben die Mitarbeiter des Labors in der Parkstrasse. Sie haben mich immer in jeder Hinsicht unterstützt und sehr an der Datenerhebung mitgewirkt.

Mein grösster Dank gilt jedoch meiner Familie. Hier ist v.a. mein Vater Dr. Frank Wegner zu nennen. Ohne seine ständigen Fragen nach dem Stand meiner Doktorarbeit, wann ich denn endlich fertig sei und das damit verbundene schlechte Gewissen meinerseits würde ich wahrscheinlich immer noch schreiben, bzw. die Datei auf meinem Computer verstauben. Meine Mutter konnte das zwar auch ganz gut, jedoch mit etwas weniger Penetranz und Nachdruck.

Auch meiner Freundin Kathleen möchte ich für ihre Geduld danken. Musste sie doch so manchen Abend nach der Arbeit alleine verbringen, während ich am Schreibtisch saß und meine Laune danach ertragen.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienname	Wegner
Vorname	Johannes
Anschrift	Königsbrückerstr. 56
	01099 Dresden
	Email: Joebakka@web.de
Geboren	12.11.1976 in Köln
Familienstand	ledig
Staatsanghörigkeit	Deutsch
Religion	katholisch

Ausbildung

1983- 1987	Grundschule GGS Garatherstrass, Düsseldorf
1987- 1989	Anette von Droste Hülshoff Gymnasium, Düsseldorf
1989- 1996	Burgau Gymnasium, Düren
	- Abitur
1996-1997	Zivildienst
	Evangelischen Gemeindezentrum Düren, Umweltgruppe
1997- 2004	Studium der Humanmedizin, Universität Ulm
	- Ärztliche Vorprüfung 08/1999
	- 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 08/2000
	- 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/2003
	- Ärztliche Prüfung 10/2004

Medizinische Ausbildung im Rahmen des Studiums

02/98 + 07/98	**Krankenpflegepraktikum;**
	St. Augustinus Krankenhaus, Lendersdorf
	Abteilung Neurologie und Innere Medizin

03/2000	**Famulatur Innere Medizin** Marienhospital, Düren
07/2001	**Famulatur internistische Notaufnahmestation**, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Ulm
03/2002	**Famulatur Orthopädie** Orthopädische Praxis Dr. med. Heber und Dr. med. Spies, Neu-Ulm
07/2002	**Famulatur Chirurgie** Zhongda Hospital South-East-University, Nanjing, China **zusätzlich:** **Praktikum in der Gynäkologie** **Einführung in die Traditionell Chinesische Medizin**
10/2003 – 09/2004	**Praktisches Jahr** **Chirurgie:** **Traumatologie und Abdominalchirurgie** **Komfo Anokye Teaching Hospital** **Kumasi, Ghana** **Afrika** **Anästhesie:** **Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin** **Bundeswehrkrankenhaus Ulm** **Innere Medizin:** **Abteilung Innere Medizin** **Bundeswehrkrankenhaus Ulm**

Zusatzqulifikationen während des Studiums

Einführung in die Sportmedizin
(Vorlesung und praktische Übungen zu den Themen Sport-, Tauch- und Expeditionsmedizin über drei Semester je 1h/ Woche)

Erfolgreiche Teilnahme am versuchstierkundlichen Blockkurs
Vorlesung und praktische Übungen entsprechend der FELASA-Empfehlung Kategorie C über zwei Wochen à 5 tage/Woche

TopDoc- Vorlesung und Praktikum
(Vorlesung und praktische Übungen zum Thema Tropenmedizin über zwei Semester je 1,5 h/Woche)

Wissenschaftliche Aktivitäten

12/2000 – 12/2001	Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Molekulare Kardiologie“ an der Universität Ulm (Verwendung eines Mausmodels zur Erforschung der peripheren Ischämie, Auswertung mittels Szintigraphie und histologische Aufarbeitung)
seit 01/2002	Dissertation zum Thema: „Hämodynamische und Stoffwechsel-effekte von N-acetylcystein im Endotoxinschock am Schweine-modell“

Beruflicher Werdegang

03/2005	Assistenzarzt in Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Krankenhaus Dresden Friedrichstadt
26.05.2010	Facharztprüfung zum Facharzt für Chirurgie
07/2010	Facharzt in Weiterbildung Spezielle Unfallchirurgie Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Orthopädische Chirurgie Krankenhaus Dresden Neustadt

Im Rahmen der Ausbildung wurden ausserdem folgende Abteilungen besucht

01.07. – 31.07.2006	Klinik für Thorax- und Gefässchirurgie Fachkrankenhaus für Lungenerkrankungen Coswig (Chefarzt Prof. Dr. med. Rolle)
01.08. - 31.08.2006	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Krankenhaus Dresden Friedrichstadt (Chefarzt Prof. Dr. med. Rothe)
01.01. - 31.06.2007	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Chirurgische Intensivstation Krankenhaus Dresden Fiedrichstadt (Chefarzt Prof. Dr. med. Ludwig)
01.07. – 31.12.2007	Klinik für Gefäßchirurgie Krankenhaus Dresden Friedrichstadt (Chefarzt Dr. med. Florek)
01.01. – 30.04.2008	Abteilung Ultraschall Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Krankenhaus Dresden Friedrichstadt
01.05.2008 – 31.05.2009	Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie Krankenhaus Dresden Friedrichstadt (Chefarzt Prof. Dr. med. Bonnaire)

<u>Zusatzqualifikationen</u>

25.04 - 26.04.2005	Strahlenschutzkurs „Kenntnisse im Strahlenschutz“ Krankenhaus Dresden Friedrichstadt
14.10.2005	Grundkurs Transfusionsmedizin Landesärztekammer Dresden
04.03.;05.03 und 11.03.2006	EKG-Kurs Krankenhaus Dresden Friedrichstadt

29.09 - 30.09.2006	Koloskopiekurs Krankenhaus Dresden Friedrichstadt
25.06. - 26.06.2007	Workshop „Einführung in die Minimal Invasive Chirurgie“ Curriculum I European Surgical Institute, Hamburg – Norderstedt
19.06.2008	Seminar für Kundenorientierung und serviceorientierte Kommunikation im Krankenhaus Dresden Friedrichstadt „Patient als Kunde“ Arens und Arens

Dresden, den 30. Oktober 2010 Johannes Wegner