

**Universitätsklinikum Ulm**

**Klinik für Anästhesiologie**

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. M. Georgieff

**Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion der  
Viszeralorgane nach thorakaler Ballon-Okklusion  
der Aorta beim Schwein:  
Effekte des i.v. H<sub>2</sub>S-Donors IK 1001**

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

**Florian Ziehe**

Langenfeld (Rhld)

2010

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. h. c. Peter Radermacher

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

Tag der Promotion: 14. April 2011

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>II</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 ISCHÄMIE/REPERFUSIONS-SCHADEN – EIN KLINISCHES PROBLEM .....	1
1.2 SCHWEFELWASSERSTOFF – EIN INNOVATIVER THERAPIEANSATZ? .....	3
1.3 DAS VERWENDETE GROßTIERMODELL .....	6
1.4 ZIELSETZUNG .....	7
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>8</b>
2.1 VERSUCHSTIERE UND PLANUNG .....	8
2.2 ANÄSTHESIE .....	8
2.3 BEATMUNG .....	9
2.4 FLÜSSIGKEITSSUBSTITUTION UND WEITERE MEDIKATION .....	9
2.5 PRÄPARATION .....	10
2.6 STUDIENMEDIKATION .....	12
2.7 VERSUCHSABLAUF .....	13
2.8 MESSMETHODEN .....	14
2.8.1 <i>Hämodynamik</i> .....	14
2.8.2 <i>Blutfluss</i> .....	15
2.8.3 <i>Blutgasanalysen</i> .....	15
2.8.4 <i>Sauerstoffangebot und -verbrauch</i> .....	15
2.8.5 <i>Laktat- und Pyruvat-Konzentrationen</i> .....	16
2.8.6 <i>Entzündungsparameter</i> .....	16
2.8.7 <i>Nierenparameter</i> .....	16
2.9 STATISTIK .....	17
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>18</b>
3.1 HÄMODYNAMIK .....	18
3.1.1 <i>Noradrenalin-Verbrauch und -Zeit</i> .....	18
3.1.2 <i>Globale hämodynamische Parameter</i> .....	19
3.1.3 <i>Regionale hämodynamische Parameter</i> .....	22
3.1.4 <i>Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke</i> .....	23
3.1.5 <i>Hämoglobinkonzentration</i> .....	27
3.2 STOFFWECHSEL .....	28
3.2.1 <i>Körpertemperatur</i> .....	28
3.2.2 <i>Sauerstoffbilanz</i> .....	29
3.2.3 <i>Säure-Base-Status</i> .....	33
3.2.4 <i>Arterielle Blutzucker- und Laktat-Konzentration</i> .....	35
3.2.5 <i>Laktat/Pyruvat Quotienten</i> .....	36
3.3 ENTZÜNDUNGSPARAMETER .....	38
3.4 NIERENPARAMETER .....	41
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>46</b>
4.1 KARDIOVASKULÄRES SYSTEM .....	46
4.2 STOFFWECHSEL .....	50
4.3 ENTZÜNDUNGSREAKTION .....	53
4.4 LEBER UND DARM .....	57
4.5 DURCHBLUTUNG, STOFFWECHSEL UND FUNKTION DER NIEREN .....	59
4.6 SCHLUSSFOLGERUNG .....	64
4.7 EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE .....	66
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>67</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>76</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>77</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A:	Arterie
Aa:	Arterien
ADP:	Adenosindiphosphat
ATP:	Adenosintriphosphat
bpm:	Schläge pro Minute
c:	Konzentration
Ca <sup>2+</sup> :	Calcium
CK-MB:	Creatinin-Kinase Muskel-Brain
CO:	Kohlenstoffmonoxid
CVP:	Zentralvenöser Druck
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EKG:	Elektrokardiogramm
F:	French
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> :	Inspiratorischer Sauerstoffgehalt
F <sub>e</sub> CO <sub>2</sub> :	Expiratorischer Kohlenstoffdioxidgehalt
Hb:	Hämoglobin
HR:	Herzfrequenz
H <sub>2</sub> S:	Schwefelwasserstoff
hv:	hepatovenös
HZV:	Herzzeitvolumen
IL-1 $\beta$ :	Interleukin 1 beta
IL-6:	Interleukin 6
i.m.:	Intramuskulär
IQR:	Interquartilsabstand
ITBV:	Intrathorakales Blutvolumen
i.v.:	Intravenös
K:	Kalium
K <sub>ATP</sub> -Kanäle:	ATP abhängige Kalium-Kanäle
KCl:	Kaliumchlorid
KG:	Körpergewicht
MAP:	Mittlerer arterieller Druck
MPAP:	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MZP:	Messzeitpunkt
Na:	Natrium
Na <sub>2</sub> S:	Natriumsulfid
NO:	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub> :	Sauerstoff
pa:	pulmonalarteriell
PEEP:	Positiver endexpiratorischer Druck

ppm:	Parts per million
pv:	portalvenös
Q:	Gesamter Leberfluss
rv:	renalvenös
SV:	Schlagvolumen
SIRS:	Systemic inflammatory response syndrom
TNF- $\alpha$ :	Tumornekrosefaktor alpha
V:	Vene
Vv:	Venen

## 1 Einleitung

### 1.1 Ischämie/Reperfusionsschaden – ein klinisches Problem

Ischämie/Reperfusionsschäden spielen eine Rolle in zahlreichen klinischen Situationen. Zu diesen zählen unter anderem akute Myokardischämien [27, 51], Organtransplantationen [50, 79] und Operationen, bei denen der Blutstrom temporär unterbrochen werden muss. Ein Ischämie/Reperfusionsschaden kann zu Organdysfunktionen und im schlimmsten Fall zu einem Multiorganversagen führen [12, 14, 32, 33]. Während der Ischämie kommt es durch den Sauerstoffmangel zu Zellschäden, die auf den ATP-Mangel zurückzuführen sind [12, 40, 68]. Wird der Blutstrom und damit die Sauerstoffversorgung wiederhergestellt, werden die durch die Ischämie entstandenen Zellschäden paradoxerweise nicht limitiert, sondern erheblich verstärkt [40, 68]. Verursacht wird dieser Reperfusionsschaden hauptsächlich durch freie Radikale die während der Reperfusion entstehen und eine lokale oder systemische Entzündungsreaktion auslösen [13, 14, 92, 95]. Im weiteren Verlauf eines Ischämie/Reperfusionsschadens kommt es zu Apoptosen und Nekrosen in den betroffenen Geweben [29, 42].

Trotz erheblicher Anstrengungen konnten bislang keine ausreichend wirksamen und klinisch anwendbaren Therapien für die Folgen eines Ischämie/Reperfusionsschadens entwickelt werden. In Experimenten an Hunden konnte gezeigt werden, dass eine tiefe cerebrale Hypothermie von 10°C induziert durch Applikation kalter Infusionen in die Aorta, das Gehirn vor Ischämie/Reperfusion induzierten Schäden schützt [6]. Auch die Vorbehandlung mit Kohlenstoffmonoxid versprach gewisses therapeutisches Potential [59]. Allerdings konnten diese Therapien aufgrund der hohen Invasivität bzw. Toxizität nicht auf den Menschen übertragen werden [8, 72]. Der Xanthinoxidase-Inhibitor Allopurinol und dessen Abkömmlinge wurden ebenfalls in zahlreichen Studien untersucht, allerdings gibt es bislang keine eindeutigen Ergebnisse, die auf eine signifikante Minderung Ischämie/Reperfusion induzierter Schäden schließen lassen [67]. Zurzeit ist die Induktion einer milden Hypothermie eine gängige Therapie des Ischämie/Reperfusionsschadens. Angewendet unter anderem nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation [2, 39] und während Organtransplantationen [21, 50].

Das in der vorliegenden Studie verwendete Tiermodell simuliert die operative Versorgung eines thorakoabdominellen Aortenaneurysmas. Diese Operation ist ein klinisches Beispiel für einen Ischämie/Reperfusionsschaden. Ein vergleichbares Tiermodell wurde bereits in vorherigen Studien der eigenen Gruppe verwendet [36, 37, 47, 80, 81]. Um den Ischämie/Reperfusionsschaden zu simulieren wurde in der vorliegenden Studie eine 90 minütige Ischämie durch Okklusion der thorakalen Aorta mit folgender achtstündiger Reperusionsphase erzeugt.

Ein Aortenaneurysma ist eine Erkrankung der aortalen Gefäßwand und ist meist als Resultat langjähriger Arteriosklerose zu sehen [19]. Da die Inzidenz des metabolischen Syndroms und folglich auch die der Arteriosklerose in den Industrieländern weiter zunimmt [46], ist auch mit einer Zunahme von Aortenaneurysmata zu rechnen. Aneurysmata treten am häufigsten im abdominalen Bereich der Aorta auf, können aber ebenfalls thorakal oder thorakoabdominell lokalisiert sein. Zu einem Großteil sind Patienten zwischen 60 und 80 Jahren betroffen. Bei betroffenen Patienten im mittleren oder jungen Lebensalter sind die Ursachen für die Ausbildung eines Aneurysmas häufig Traumata [5], angeborene Kollagenosen [54, 73] oder entzündliche Prozesse [11, 52]. Die Haupttodesursache von Aortenaneurysma-Patienten ist ein hämorrhagischer Schock infolge einer Ruptur des Aneurysmas. Die Prognose dieser Patienten kann durch eine erfolgreiche Operation erheblich verbessert werden [88].

Bei der offenen operativen Versorgung eines Aortenaneurysmas wird der Blutstrom durch Abklemmen der Aorta proximal des aneurysmatischen Gefäßabschnittes unterbrochen und der betroffene Gefäßabschnitt durch das Einnähen einer Gefäßendoprothese ersetzt. Anschließend wird der Blutstrom wieder freigegeben [66]. Infolge der aortalen Abklemmung kommt es intraoperativ zu massiven Änderungen der Hämodynamik, die pharmakologische Interventionen erfordern und zum Kreislaufstillstand führen können [101].

Das Risiko postoperativ auftretender Komplikationen hängt ab von der Ischämiezeit, der Höhe auf der die Aorta abgeklemmt wurde, den Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten [18, 20, 30, 35]. Zwar konnten die Ergebnisse dieser Operation über die Jahre verbesserte werden – allerdings bleiben postoperative renale Dysfunktion und Paraplegie bzw. Paraparese trotz



verschiedener Behandlungsoptionen wie z.B. retrograder Aortenperfusion oder renaler Hypothermie [41] ein häufiges Problem [88]. Das Gesamtrisiko für renale Komplikationen nach einer Aortenaneurysmaoperation beträgt 15 bis 20% [31]. Beim Vorliegen von Risikofaktoren wie abklemmen der Aorta proximal der Nierengefäße, präoperativ bestehende Niereninsuffizienz oder Diabetes, steigt das Risiko für postoperative Nierenfunktionsstörungen [30, 76, 77]. Klinisch und laborchemisch zeigen sich Nierendysfunktionen durch Urämie, Oligo- oder Anurie, Anstieg des Plasma-Kreatinins, Hyperkaliämie, Hyponatriämie und metabolische Azidose [91]. Postoperativ auftretendes Nierenversagen mit eventuell notwendiger Dialyse verschlechtert die Prognose des Patienten [38, 45]. Gastrointestinale Dysfunktionen nach Aortenaneurysma Operationen werden ebenfalls beobachtet, treten aber seltener auf [88]. Die hohe Rate postoperativer Komplikationen lässt sich auch auf das hohe Durchschnittsalter und die Morbidität der betroffenen Patienten zurückführen.

## **1.2 Schwefelwasserstoff – ein innovativer Therapieansatz?**

Schwefelwasserstoff ( $H_2S$ ) ist ein farbloses, nach faulen Eiern riechendes Gas. Jahrzehntlang war es vor allem aufgrund seiner Toxizität bekannt [34, 71]. In den letzten Jahren allerdings wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die vermuten lassen, dass  $H_2S$  endogen produziert wird und neben Stickstoffmonoxid und Kohlenstoffmonoxid ein weiterer gasförmiger Mediator im kardiovaskulären System ist [7, 15, 24, 53, 89, 99, 102]. Endogenes  $H_2S$  wird im Körper in den meisten Geweben enzymatisch durch den Abbau von L-Cystein gebildet [53]. Die Organe mit den höchsten Produktionsraten sind kardiovaskuläres System, Leber und Niere [23]. Neben der Rolle als Mediator im kardiovaskulären System scheint  $H_2S$  als Neuromodulator sowohl an physiologischen als auch an pathologischen Prozessen im zentralen Nervensystem beteiligt zu sein [48, 65, 103] und eine Rolle als pro- oder antiinflammatorische Rolle in der Entzündungsreaktion zu spielen [43, 82, 93, 107-109].

Ergebnisse aus aktuellen Studien lassen hoffen, dass die Behandlung mit exogenem  $H_2S$  ein neuer Ansatz in der Therapie von Ischämie/Reperfusion bedingten Schäden sein könnte.  $H_2S$  wirkt als Sauerstoffantagonist in der Atmungskette durch Hemmung der Cytochrom c Oxidase. Dieser Mechanismus ist

Grund für die Toxizität von  $H_2S$  in hohen Dosen [71]. Appliziert in geringen Dosen, könnte genau dieser Mechanismus ein erhebliches therapeutisches Potential bergen. Laut der Theorie von Roth et al [72] könnte  $H_2S$  Zellen vor letalen Umweltbedingungen schützen, indem es deren Sauerstoffmetabolismus reduziert und sie in eine Art „protektive Pause“ [72] versetzt. Diese Theorie besagt, dass endogenes  $H_2S$  ein natürlicher Sauerstoffantagonist in der Atmungskette ist und den Sauerstoffverbrauch in den Zellen reguliert. Dieser Mechanismus verhindert einen unkontrollierten Sauerstoffverbrauch bei erhöhtem Angebot. Auch die Fähigkeit verschiedener Spezies ihren Stoffwechsel während des Winterschlafs auf ein Minimum zu reduzieren wird auf die Wirkung von endogenem  $H_2S$  zurückgeführt. Eine Zufuhr von exogenem  $H_2S$  könnte demnach eine Möglichkeit sein, einen Zustand mit reduziertem Stoffwechsel in Tieren zu induzieren, die von Natur aus keinen Winterschlaf halten [72]. In einem solchen Zustand wäre es Zellen theoretisch möglich andernfalls letale Umweltbedingungen zu tolerieren.

2005 gelang es Blackstone et al [8] einen reversiblen „suspended animation like state“ in wachen spontan atmenden Mäusen zu induzieren. Hierzu wurde die Atemluft der Versuchstiere mit 80 ppm  $H_2S$ -Gas versetzt. Dieser Zustand war charakterisiert durch Hypothermie und verminderten Sauerstoffbedarf. Des Weiteren zeigten die Versuchstiere ein reduziertes Herzzeitvolumen infolge einer verlangsamten Herzfrequenz. Schlagvolumen und mittlerer arterieller Druck blieben hingegen unbeeinflusst [8]. In diesem Zustand konnten die Tiere andernfalls letale Hypoxien [9] und Blutverluste [56] überleben. Weitere Studien zeigten verminderte Gewebeschäden und verbesserte Organfunktionen sowohl nach myokardialem [25] als auch nach hepatischem [43] Ischämie/Reperfusionsschaden durch die Applikation des i.v.  $H_2S$  Donors Natrium-Sulfid ( $Na_2S$ ). Die Nierenfunktion nach renaler Ischämie/Reperfusion konnte durch Vorbehandlung mit  $H_2S$  ebenfalls verbessert werden [10, 93, 105]. In einer dieser Studien war die Protektion der renalen Funktion assoziiert mit einem reduzierten Metabolismus und folglich verringertem Sauerstoffbedarf [10]. Über die Auswirkungen eines renalen Ischämie/Reperfusionsschadens auf die  $H_2S$  Produktion und Konzentration in der Niere gibt widersprüchliche Publikationen, obgleich beide genannten Publikationen von einer protektiven Rolle von  $H_2S$  ausgehen. Zum einen wird über eine Zunahme der  $H_2S$  Produktion infolge renaler Ischämie berichtet, mit der Vermutung, dass dies ein natürlicher Schützmechanismus der

Niere gegen eine Ischämie ist [94]. Zum anderen wird über die Abnahme der H<sub>2</sub>S Produktion und die daraus resultierenden Ischämie/Reperfusionen assoziierten Schäden berichtet [105]. Darüber hinaus scheint endogenes H<sub>2</sub>S laut einer weiteren aktuellen Studie Funktionen in der Regulation der physiologischen Nierenfunktion zu haben [104].

Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Ergebnisse stammen aus Studien an Kleintiermodellen. Aufgrund ihres großen Oberfläche/Massen-Verhältnisses lässt sich die Körpertemperatur in Kleintieren sehr schnell reduzieren. Dieser Effekt ist in größeren Tieren und Menschen wesentlich geringer ausgeprägt. Es ist also offen, inwieweit sich die bisherigen Ergebnisse in größeren Tieren reproduzieren lassen.

2008 zeigte die eigene Gruppe [80] an einem Ischämie/Reperfusionen-Modell an vollnästhesierten Schweinen, dass die Applikation des i.v. H<sub>2</sub>S-Donor Na<sub>2</sub>S den Metabolismus reduziert. Die behandelten Tiere zeigten einen Abfall der Körpertemperatur, der Sauerstoffaufnahme sowie der Kohlenstoffdioxidproduktion. Die Wirkungen auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel deckten sich mit den Ergebnissen aus den Versuchen von Blackstone et al [8] an Mäusen. Zum Ende des Versuchs kam es zum Abfall des arteriellen Sauerstoffangebots der vermutlich auf die pulmonale Toxizität von H<sub>2</sub>S zurückzuführen ist [80]. Ebenfalls am Großtiermodell konnte eine Protektion der Herzfunktion nach myokardialer Ischämie/Reperfusion durch i.v. Vorbehandlung mit demselben H<sub>2</sub>S-Donor nachgewiesen werden [85]. Dies zeigte sich durch reduzierte Infarktgröße, geringere CK-MB Spiegel im Blut und höhere Pumpleistung. Eine verbesserte kardiale Funktion konnte ebenfalls in der vorherigen Studie der eigenen Gruppe beobachtet werden [80]. Hier ermöglichte die Behandlung mit H<sub>2</sub>S eine Reduktion der zur Aufrechterhaltung eines stabilen Kreislaufs notwendigen Noradrenalin-Dosis während der Reperfusion. Dadurch konnte die Noradrenalin assoziierte Tachykardie gemindert werden.

Die Ergebnisse aus den beschriebenen Experimenten lassen hoffen, dass H<sub>2</sub>S auch in größeren Säugetieren ein therapeutisches Potential für die Behandlung von Ischämie/Reperfusionen-Schäden hat.

### 1.3 Das verwendete Großtiermodell

Dass in dieser Studie verwendete Tiermodell simuliert die operative Versorgung eines thorakalen Aortenaneurysmas. Ein identisches Tiermodell wurde bereits in vorherigen Studien verwendet [36, 37, 47, 80, 81]. In verschiedenen Ischämie/Reperfusionen-Modellen an Klein- und Großtieren wurden organprotektive Effekte durch H<sub>2</sub>S beschrieben [25, 26, 43, 81, 82, 85, 93]. Um festzustellen, inwieweit Ergebnisse aus Kleintieren auf größere Säugetiere übertragbar sind und um bereits vorhandene Ergebnisse an Großtieren zu hinterfragen und zu vertiefen, wurde diese Versuchsreihe am Schweinmodell durchgeführt. Für die experimentelle Untersuchung von Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion der Viszeralorgane eignet sich das Schwein aufgrund seiner physiologischen und anatomischen Ähnlichkeit zum Menschen sehr gut [22]. Das Hauptinteresse dieser Studie war es die Auswirkungen, des H<sub>2</sub>S-Donors IK 1001, auf die Ischämie/Reperfusionen induzierte Nierendysfunktion zu untersuchen. Daher wurde in dieser Studie eine Ischämiezeit von 90 Minuten gewählt, um signifikante Organschäden, aber kein komplettes Nierenversagen zu erzeugen. In vorherigen Studien der eigenen Gruppe konnte gezeigt werden, dass eine Ischämie von 45 Minuten nur zu temporären Schäden der Niere führt [81], wohingegen eine Ischämie von 120 Minuten ein komplettes Nierenversagen verursacht [nicht veröffentlichte Daten]. In der anschließenden achtstündigen Beobachtungsphase wurden die Zielparameter an vorher festgelegten Messzeitpunkten bestimmt (Abb. 3). Nach Ablauf der Beobachtungsphase, wurde das Tier getötet und die Organe entnommen.

Der verwendete H<sub>2</sub>S-Donor IK 1001 wurde von Ikaria Inc. produziert. Die Applikation der Studienmedikation erfolgte nach folgendem Schema, das aus Erfahrungen vorheriger Studien [80] entwickelt wurde:

Initialer Bolus von 0,2 mg/kg 120 min vor Ischämie, gefolgt von 2 mg/kg/h für 120 min, 0,5 mg/kg/h während der 90 minütigen Aortenokklusion und 1 mg/kg/h während der achtstündigen Reperfusionenphase.

Im Vergleich zur Vorstudie wurde die H<sub>2</sub>S-Dosis reduziert, da in dieser eine Schädigung der pulmonalen Funktion beobachtet wurde, die vermutlich auf eine hohe H<sub>2</sub>S-Dosis zurückzuführen ist.

#### 1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Effekte des i.v. H<sub>2</sub>S-Donors IK 1001 auf Hämodynamik, Funktion und Metabolismus der Viszeralorgane Leber, Niere und Darm nach 90 minütiger thorakaler Aortenokklusion mit folgender achtstündiger Reperfusion am Schwein zu untersuchen und auszuwerten.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Können die Wirkungen von H<sub>2</sub>S auf das kardiovaskuläre System, die in vorherigen Versuchen am Großtiermodell beobachtet wurden, bestätigt werden?
- Beeinflusst H<sub>2</sub>S den Stoffwechsel des gesamten Organismus und/oder der einzelnen Organe?
- Wird die durch den Ischämie/Reperfusions-Schaden induzierte Entzündungsreaktion beeinflusst?
- Erhöht die Behandlung mit H<sub>2</sub>S die Ischämietoleranz der Niere?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiere und Planung

Die Studie wurde vom Regierungspräsidium Tübingen und vom Tierschutzbeauftragten der Universität Ulm genehmigt (Reg. Nr.: 905). Bei den durchgeführten Versuchen handelte es sich um Terminalversuche. Ein Überleben der Tiere war nicht geplant. Es wurden Hausschweine (Deutsches Landschwein) mit einem mittleren Gewicht von 53 kg (49-57 kg) verwendet. Für die experimentelle Untersuchung von Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion der Viszeralorgane eignet sich das Schwein dank seiner anatomischen und physiologischen Ähnlichkeit zum Menschen sehr gut [22].

#### **Untersuchungsgruppen**

Die Tiere wurden für diese Studie randomisiert und in eine Kontroll- und Therapiegruppe aufgeteilt:

- Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten als Infusion die Trägerlösung (Glucose 5 %) (n=10: sechs männliche, vier weibliche; Gewicht: 49-55 kgKG).
- Die Tiere der Therapiegruppe erhielten die H<sub>2</sub>S-Preperation (n=9: sechs männliche, drei weibliche; Gewicht: 50-53 kgKG).

### 2.2 Anästhesie

Die Anästhesie der Versuchstiere beruht auf Erfahrungen aus vorherigen Studien der eigenen Gruppe mit vergleichbarem Versuchsaufbau [3, 36, 37, 47, 80, 81].

Die Vorbereitung der Versuchstiere begann 18 Stunden vor Versuchbeginn mit Futterentzug. Wasser stand in dieser Zeit ad libitum zur Verfügung. Eine Stunde vor Narkosebeginn erhielten die Tiere eine i.m. Prämedikation mit 5 mg/kg Azaperon (Stresnil, Janssen-Cilag, Neuss) und 2,5 mg/kg Atropin (Atropinsulfat®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Anschließend wurden sie schlafend in den Tier-OP transportiert. Über eine Venenverweilkanüle (18 G Vasofix® Safty, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) in einer Ohrvene erfolgte unter Sauerstoffgabe die Narkoseeinleitung mit 2-3 mg/kg Propofol (Propofol®Lipuro 2% B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 1-2 mg/kg Ketamin (Ketavet®, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen). Anschließend wurden die Tiere in

Rückenlage orotracheal intubiert und kontrolliert beatmet. Die Narkose wurde aufrechterhalten mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch ( $F_{iO_2}=0,35$ ) und Dauerinfusion von Propofol (6-10 mg/kg/h) sowie der intermittierenden Gabe von Buprenorphin (Temgesic®, Boehringer, Mannheim, Deutschland) nach folgendem Schema: vor OP-Beginn 30 µg/kg, vor Aortenokklusion 10 µg/kg, nach 2h Reperfusion 10 µg/kg, nach 8h Reperfusion bzw. vor dem Versuchsende 10 µg/kg [70]. Nach der Einleitung wurden die Tiere in Rückenlage auf dem OP-Tisch fixiert. Zur Überwachung der Narkose wurde kontinuierlich ein EKG (HP-Monitor Modell 66S®, Hewell-Packard, Andover, USA) abgeleitet. Während des gesamten Versuches wurde die arterielle Sauerstoffsättigung transkutan über den Fingerclip (Capnomac Ultima®, Datex, Helsinki, Finnland) am Schwanz, sowie die rektale über einen Temperaturfühler (Temp M1029A, HP-Monitor Modell 66S®, Hewell-Packard, Andover, USA) gemessen.

### **2.3 Beatmung**

Die Versuchstiere wurden mit einem Atemzugvolumen von 8 ml/kg, einer Atemfrequenz von 10-12 min<sup>-1</sup> und mit einer  $F_{iO_2}$  von 35% unter Berücksichtigung des kontinuierlich gemessenen endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (Zielwerte zwischen 35 und 45 mmHg) ventiliert (Cicero B, Dräger AG, Lübeck, Deutschland), so dass eine arterielle Sauerstoffsättigung von >95% gewährleistet war. Durch einen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 10 cm H<sub>2</sub>O wurde lagebedingten Atelektasen vorgebeugt.

### **2.4 Flüssigkeitssubstitution und weitere Medikation**

Über den Zeitraum des Experimentes erhielten die Tiere eine kontinuierliche intravenöse Flüssigkeitssubstitution von 10 ml/kg/h Ringer-Laktat Lösung (Ringerlösung Fresenius, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Während der 90 minütigen Aortenokklusion wurden über den zentralvenösen Zugang Nitroglycerin (Nitrolingual® Infus., Pohl-Boskamp GmbH & Co, Hohenlockstedt, Deutschland) (100 mg/h), Esmolol (Brevibloc®, Baxter Healthcare, Unterschleißheim, Deutschland) (1000 mg/h) sowie der ultrakurz wirksamen Vasodilatator ATP (gemischt im eigenen Labor) appliziert, um den mittleren arteriellen Druck zu kontrollieren und auf Ausgangsniveau zu halten. Zur

Stabilisierung des Kreislaufs und um die kardiale Vorlast zu optimieren wurde während der OP bei Bedarf und unter Aortenokklusion 6% Hydroxyathylstärke-Lösung (Vitafusal® 6%, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) mit 30 ml/kg/h infundiert. Mit Beginn der Reperfusionphase wurde die Hydroxyathylstärke-Lösung durch 10 ml/kg/h Ringer-Laktat Lösung ersetzt. Für diese ergab sich eine Gesamtinfusionsrate von 20 ml/kg/h während der Reperfusion. Die Schemata der Medikation und Infusionen beruhten auf Erfahrungen der eigenen Gruppe aus vorherigen Großtierversuchen [36, 37, 47, 80, 81]. Unter Reperfusion erhielten die Versuchstiere Noradrenalin (Arterenol®, Sonafi-Aventis, Frankfurt a. M., Deutschland) zur Stabilisierung des Kreislaufes und Aufrechterhaltung eines konstanten Perfusionsdrucks. Ziel war es den mittleren arteriellen Druck während des gesamten Versuchs auf Ausgangsniveau zu halten. Dosis und Applikationsdauer waren individuell und wurden registriert.

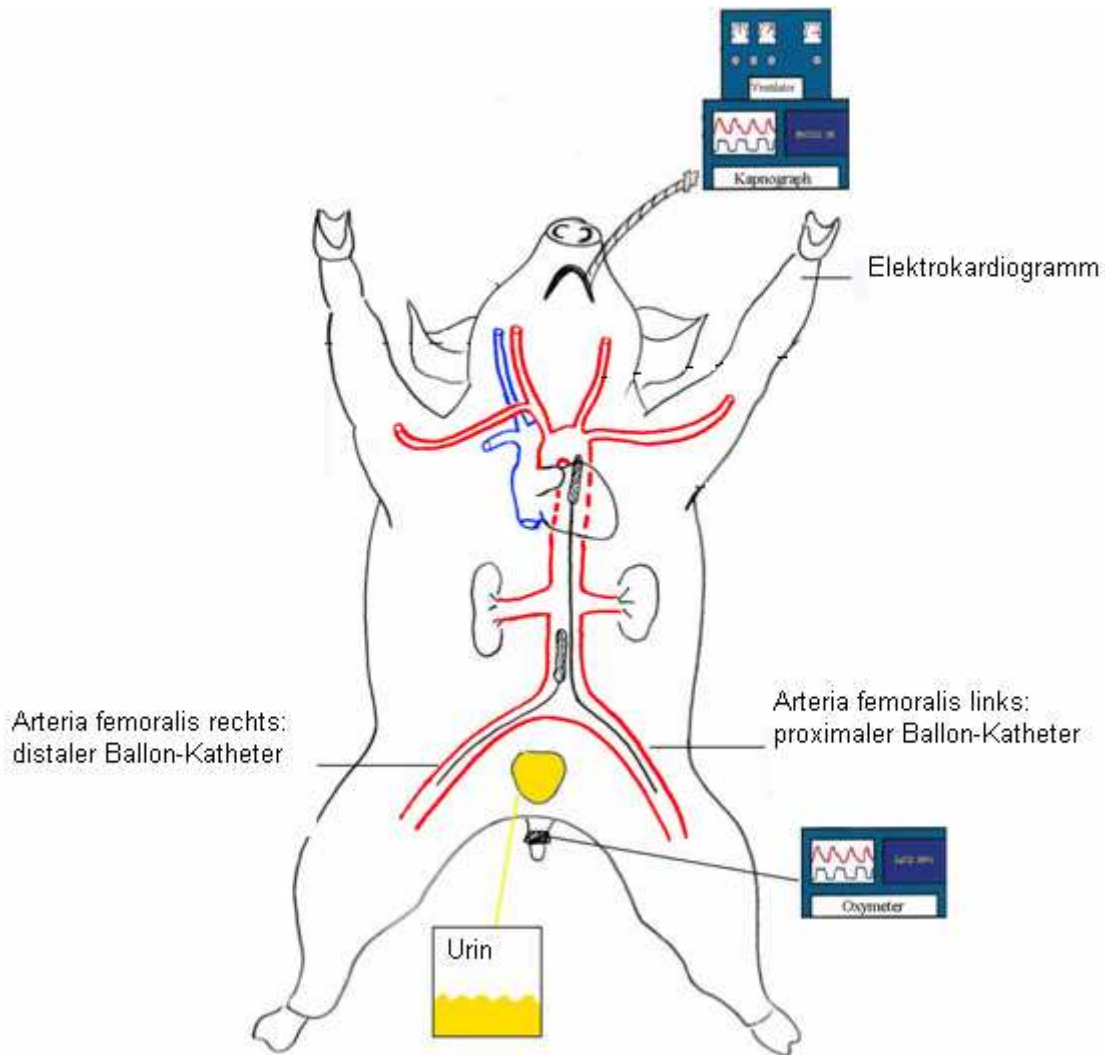
## **2.5 Präparation**

Nach oben beschriebener Einleitung wurden die Tiere zur weiteren Vorbereitung abgewaschen, rasiert, desinfiziert und steril abgedeckt. Im Anschluss begann die chirurgische Präparation. Diese erfolgte nach einem bereits etablierten Modell [36, 37, 47, 80, 81].

1. Freilegung der linken A. carotis mit Einlage einer 4F-Katheterschleuse (Arrow international, Bernville, PA, USA) für die Platzierung eines 3 F-PiCCO®-Katheters (Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens und des proximalen mittleren arteriellen Drucks.
2. Präparation der Vv. submandibularis und jugularis interna rechts zur Einlage zweier 8,5 F-Katheterschleusen (Arrow international, Bernville, PA, USA). Über diese wurden ein pulmonalarterieller Katheter zur kontinuierlichen Messung des zentralvenösen Drucks, des pulmonalarteriellen Drucks sowie zur Applikation der Studienmedikation platziert und der hepatovenöse Katheter (7 F MP A1, Cordis® a Johnson Company, Miami, FL, USA) unter sonographischer Kontrolle (Sonoline SI-250®, Siemens, München, Deutschland) eingelegt.



3. Präparation beider Aa. femoralis und Platzierung zweier 10 F-Katheterschleusen (Arrow international, Bernville, PA, USA), durch welche die Ballonkatheter (Balloon Dilatation Catheter, Boston Scientific™ MEDI-TECH®, Nanterre Cedex, Frankreich) zur proximalen und distalen Okklusion der Aorta eingeführt wurden. Eine der beiden Schleusen wird zudem zur distalen Blutdruckmessung genutzt.
4. Mediane Laparotomie mit Präparation der A. hepatica und V. porta. Die A. hepatica wurde mit einer Flussmesssonde (T206, Transonic Systems Inc, Ithaca, NY, USA) versehen. Es folgte die Punktion der V. porta zur Einlage des portalvenösen Katheters (4 F).
5. Erweiterung der medianen in eine transversale Laparotomie mit Darstellung der Niere und Nierengefäße rechts. Befestigung einer Flussmesssonde an der A. renalis. Einlage eines über die V. femoralis eingebrachten 4 F-Katheters in die V. renalis (renalvenöser Katheter).
6. Anlage eines Cystofix-Katheters zur Urinableitung.
7. Ruhephase von 2 Stunden.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus**

*Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Dargestellt sind der proximale Ballonkatheter distal der Arteria subklavia sinistra und der distale Ballonkatheter distal der Nierenarterien.*

## 2.6 Studienmedikation

Der H<sub>2</sub>S-Donor IK 1001 wurde produziert von Ikaria Inc. (Seattle, WA). Um die parenteral applizierbare Form Natrium-Sulfid (Na<sub>2</sub>S) herzustellen, wurde das Ausgangsprodukt H<sub>2</sub>S (Mattheson, Newark, CA) in einer NaOH und NaCl Lösung gelöst. Anschließend wurde die Lösung pH neutral und isoosmolar gestaltet [43, 80]. Bei physiologischem pH liegt H<sub>2</sub>S als Gas und als Hydrosulfid Anion (HS<sup>-</sup>) vor [89]. Na<sub>2</sub>S dissoziiert nach i.v. Applikation in Natrium und die drei Formen H<sub>2</sub>S, HS<sup>-</sup> und S<sup>2-</sup>. Bei physiologischem pH-Wert liegen fast ausschließlich die Formen H<sub>2</sub>S und HS<sup>-</sup> vor [49]. Die parenteral applizierbare Form hat gegenüber dem inhalierbaren Gas eine Reihe von Vorteilen. Zu diesen zählen die einfache Handhabung, die fehlende Notwendigkeit von Inhalationssystemen, keine

Exposition des Personals und die fehlende Irritation der Atemwege durch inhaliertes H<sub>2</sub>S, die auch bei geringen inspiratorischen Konzentrationen auftreten kann [89].

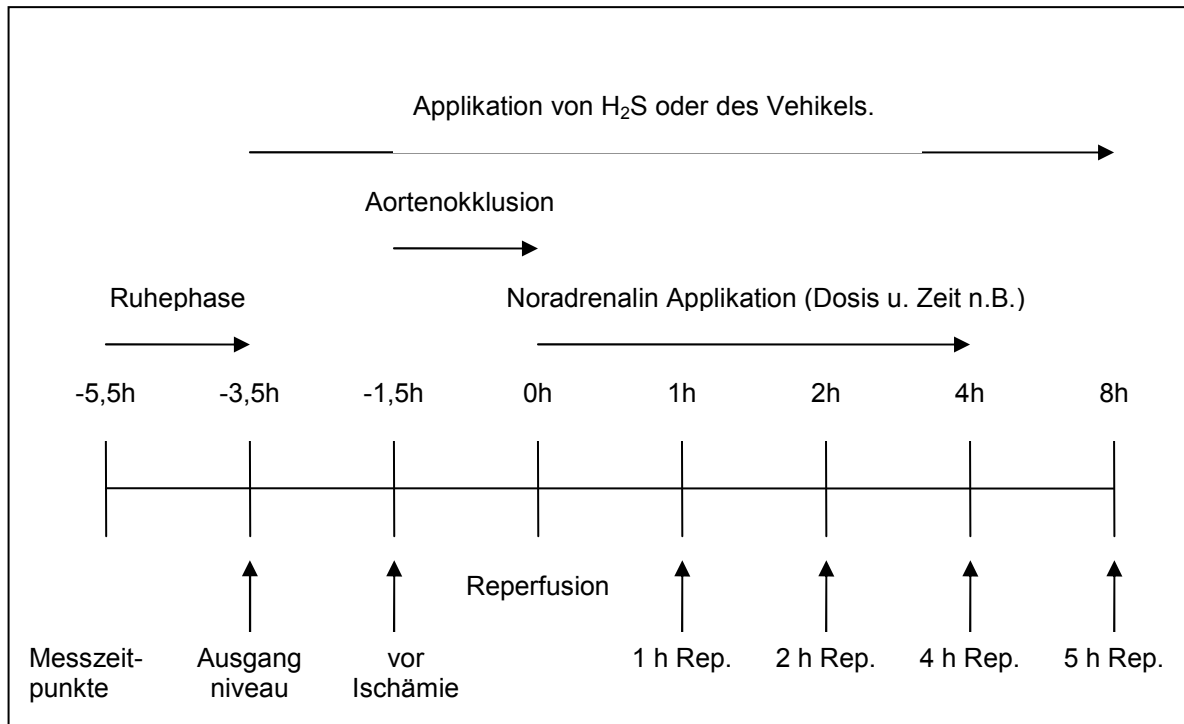
## **2.7 Versuchsablauf**

Die Raumtemperatur wurde zwischen 24 und 26 °C gehalten, während die Körpertemperatur der Versuchstiere nicht beeinflusst wurde. Im Anschluss an die Ruhephase wurden zunächst Ausgangsdaten erhoben (3,5 h vor Reperfusion). Danach begann die intravenöse Applikation der Studienmedikation IK 1001 (IKARIA, Seattle, WA, USA) bzw. des Vehikels. Dies erfolgte nach einem Schema, das aus Erfahrungen vorheriger Studien [80] und aus Messungen der H<sub>2</sub>S-Blutspiegel entwickelt wurde:

Initialer Bolus von 0,2 mg/kg 120 Minuten vor Ischämie, gefolgt von 2 mg/kg/h für 120 Minuten, 0,5 mg/kg/h während der 90 minütigen Aortenokklusion und 1 mg/kg/h während der achtstündigen Reperfusionsphase.

Vor Aortenokklusion erfolgte eine weitere Datenerhebung (vor Ischämie). Die Okklusion der Aorta erfolgte thorakal unmittelbar distal des Abgangs der A. subklavia sinistra und distal der Nierenarterien und proximal der Aortentrifurkation mittels der transfemorale eingeführten Ballonkatheter. Um eine Ischämie der Viszeralorgane zu erzeugen, ist es beim Schwein notwendig die Aorta proximal und distal der viszerale Gefäße zu okkludieren. Ansonsten wird die Aorta aufgrund der kollateralen Gefäßversorgung retrograd perfundiert.

Nach 90 minütiger Ischämie wurde der Blutstrom durch Entblocken der Ballonkatheter wieder freigegeben. Die folgende Nachbeobachtungsphase betrug acht Stunden und es wurden Daten an den Messzeitpunkten eine, zwei, vier und acht Stunden Reperfusion erhoben. Im Anschluss an die achtstündige Nachbeobachtungsphase wurden die Tiere nach einem Buprenorphin Bolus durch Applikation von KCl getötet. Aus den Organen Niere, Leber und Darm wurden post mortem Gewebeproben für histologische Färbungen und weitere Untersuchungen entnommen.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs**

*Schematische Darstellung des Versuchsablaufs nach Ende der chirurgischen Präparation inklusive aller Messzeitpunkte.*

## 2.8 Messmethoden

### 2.8.1 Hämodynamik

Über Metallelektroden, die mit Gummibändern an den Läufern befestigt waren, erfolgte die Ableitung II nach Einthoven (HP-Monitor Modell 66S®, Hewlett Packard, Andover, USA), womit während des Versuches die elektrische Herzaktivität des Schweins überwacht wurde. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde durch einen Fingerclip am Schwanz kontrolliert (Capnomac Ultima®, Datex, Helsinki, Finnland). Zur Druckmessung wurden die vorher eingeführten Katheter verwendet, indem sie an ein Spülsystem (Fa. B.Braun Melsungen AG, Melsungen) angeschlossen wurden, an welchem sich ein elektromechanischer Druckwandler (Modell 1290A Hewlett Packard, Rockville, MD, USA) befand.

Mit diesem System wurden folgende Blutdruckwerte kontinuierlich aufgezeichnet: Mittlerer arterieller Druck, zentralvenöser Druck, Pulmonalarterieller Druck.

Das Herzzeitvolumen (HZV) und das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) wurden mit dem Picco®-System (Pulsion Medizintechnik, München) bestimmt. Bei diesem Messverfahren wird eine NaCl-Lösung (Isotone Kochsalz-Lösung, B. Braun

Messungen AG, Messungen) auf unter 10 °C abgekühlt und in die V. cava superior gespritzt. Der in der A. carotis sinistra liegende Katheter registriert über ein Thermoelement die Temperaturänderung des Blutes. Die Kälte der Lösung wird durch Diffusion und Konvektion an die im Thorax liegenden Organe abgegeben. Aus der Temperaturänderung errechnet das Gerät HZV und ITBV. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck wurde nicht gemessen.

### 2.8.2 Blutfluss

Der Blutfluss zur Leber über die A. hepatica und die V. porta und der zur Niere über die A. renalis wurde kontinuierlich durch Flussmesssonden gemessen.

### 2.8.3 Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen wurden mit dem Blutgas-Analyse-Gerät NOVA Stat Profile Ultra® (Nova, Biomedical, Waltham, MA, USA) durchgeführt. Hier werden die pH-, pO<sub>2</sub>- und pCO<sub>2</sub>-Werte bestimmt. Der Hämoglobingehalt und die Sauerstoffsättigung wurden mit dem CO-Oximeter IL 682® (Instrumentation Laboratories, Lexington, MA, USA) bestimmt, welches zuvor auf Schweineblut kalibriert worden war.

### 2.8.4 Sauerstoffangebot und -verbrauch

Das Sauerstoffangebot und der Sauerstoffverbrauch des gesamten Organismus und der Viszeralorgane wurden aus dem Hämoglobinkonzentration, der Sauerstoffsättigung, den Sauerstoffpartialdrücken und dem Blutfluss in den entsprechenden Gefäßen berechnet. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurden Sauerstoffangebot und -verbrauch auf kg Körpergewicht berechnet.

$$\text{O}_2\text{-Gehalt [ml/dl]} = c(\text{Hb}) \times 1,34 \times \text{O}_2\text{-Sättigung} + \text{O}_2\text{-Partialdruck} \times 0,03$$

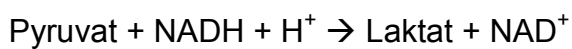
$$\text{O}_2\text{-Angebot [ml/min/kg KG]} = \text{Blutfluss} \times \text{O}_2\text{-Gehalt} / \text{kg KG}$$

$$\text{O}_2\text{-Verbrauch [ml/min/kg KG]} =$$

$$\text{Blutfluss} \times (\text{O}_2\text{-Gehalt arteriell} - \text{O}_2\text{-Gehalt venös}) / \text{kg KG}$$

### 2.8.5 Laktat- und Pyruvat-Konzentrationen

Laktat- und Pyruvatkonzentrationen wurden im renalvenösen, hepatovenösen, portalvenösen und arteriellen Blut gemessen. Die Laktat-Konzentrationen wurden mithilfe kommerziell erhältlicher Kits bestimmt. Die Pyruvat-Konzentration wurde mit der Spektral-Photometrie gemessen. Nach Aufbereitung wurde das Serum verdünnt und das Substrat (NADH<sub>2</sub>) hinzugegeben. Anschließend wurde die Absorption vor und nach der Zugabe des Enzyms (Laktat-Dehydrogenase) bei einer Wellenlänge von 340 nm gemessen. Durch Zugabe des Enzyms kam es zu folgender Reaktion:



Die Absorption von NADH ist größer als die von NAD<sup>+</sup> und aus dem Unterschied der Absorption vor und nach der Reaktion wurde die Konzentration berechnet.

### 2.8.6 Entzündungsparameter

Die Entzündungsparameter IL-1β, IL-6 und TNF-α im arteriellen Blut wurden mithilfe kommerziell erhältlicher spezifischer Kits bestimmt.

### 2.8.7 Nierenparameter

Die Kreatinin-Konzentration im Plasma wurde an den Messzeitpunkten vor Ischämie, nach zwei und acht Stunden Reperfusion und im Urin vor Ischämie und am Ende des Versuchs mittels kommerziell erhältlicher Kits bestimmt. Das Urinvolumen wurde ab der Ruhephase bis zum Beginn der Ischämie und von dort an bis zu Ende des Versuchs gemessen. Die Natrium- und Kalium-Konzentration wurde an den Messzeitpunkten Ausgangsniveau, vor Ischämie, 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion bestimmt.

Die Kreatinin-Clearance und fraktionierte Na-Exkretion wurden für den Zeitraum vor der Ischämie (Ausgangsniveau) und für die Reperfusion nach folgenden Formeln berechnet.

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{c(\text{Urin-Kreatinin}) \times \text{Urinvolumen}}{t \times c(\text{Plasma-Kreatinin})}$$

$$\text{fraktionierte Na-Exkretion} = \frac{c(\text{Urin-Natrium}) \times c(\text{Plasma-Kreatinin})}{c(\text{Plasma-Natrium}) \times c(\text{Urin-Kreatinin})}$$

## 2.9 Statistik

Die tabellarisch aufgeführten Parameter sind als Median, Minimum und Maximum und die graphisch aufgeführten als Boxplots dargestellt. Die Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR) und gibt die mittleren 50% der Ergebnisse zwischen der 25. und 75. Quartile an. Die Länge der Whisker entspricht maximal dem 1,5 fachen des Interquartilsabstands. Die Ergebnisse wurden innerhalb der Gruppen mithilfe der „Friedmann Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks“ auf Signifikanz untersucht. Mit einer anschließenden Post Hoc Analyse (Dunnet's Method) wurden die Ergebnisse der aller Messzeitpunkte mit dem Ausgangsniveau verglichen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe der „Kruskal Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks“ auf Signifikanz überprüft. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  gewählt.

° : Extremwerte (1,5-3 facher IQR zur 25. bzw 75. Quartile)

\* : Ausreißer (>3facher IQR zur 25. bzw 75. Quartile)

$P_{\text{Kon}}$ : Signifikanz innerhalb der Kontrollgruppe

$P_{\text{The}}$ : Signifikanz innerhalb der Therapiegruppe

$P_{0-5}$ : Signifikanz zwischen den Gruppen an den einzelnen Messzeitpunkten

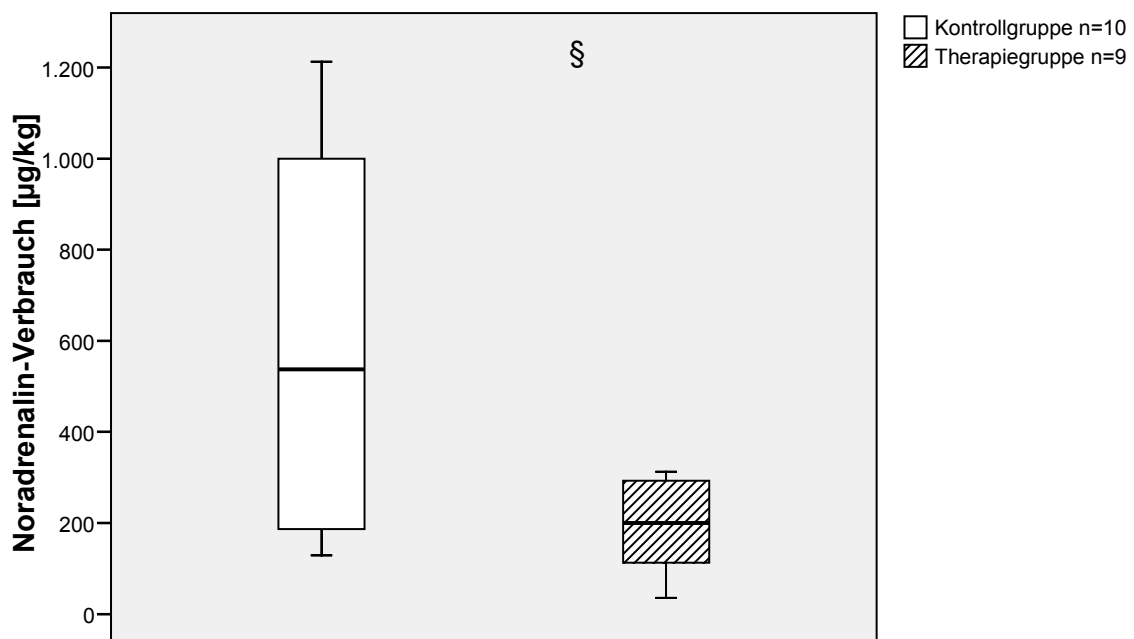
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Hämodynamik

##### 3.1.1 Noradrenalin-Verbrauch und -Zeit

Mit Beginn der Reperfusionphase wurde den Versuchstieren Noradrenalin appliziert. Die Dosis richtete sich nach dem mittleren arteriellen Blutdruck. Um ischämische Herzschäden zu vermeiden, wurde die Noradrenalin-Dosis ab einer Herzfrequenz von  $180 \text{ min}^{-1}$  reduziert. Die Dosierung war individuell und richtete sich nach den hämodynamischen Verhältnissen.

Der Noradrenalin-Verbrauch der Therapiegruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringer ( $P=0,022$ ). Die Unterschiede in der Noradrenalin-Zeit waren nicht signifikant.



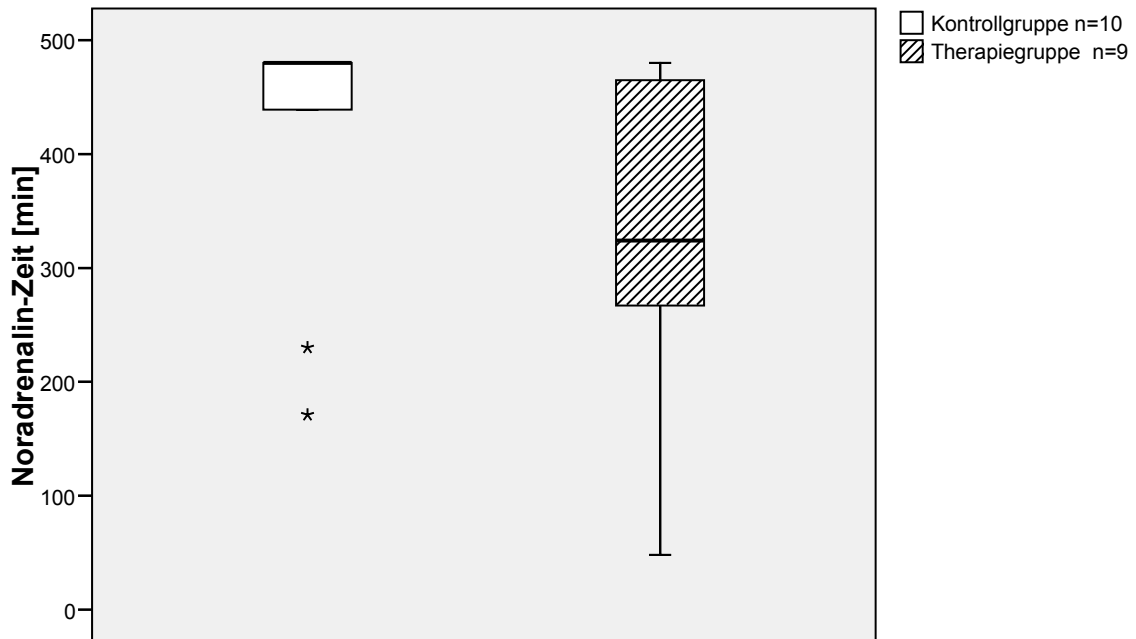
**Abbildung 3: Noradrenalin-Verbrauch**

Zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse erhielten alle Versuchstiere während der Reperfusionphase Noradrenalin. Dargestellt ist der gesamt Noradrenalin-Verbrauch der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation).

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant





**Abbildung 4: Noradrenalin-Zeit**

Zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse erhielten alle Versuchstiere während der Reperfusionphase Noradrenalin. Dargestellt ist die Zeit der Noradrenalin-Applikation der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation).

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant.

### 3.1.2 Globale hämodynamische Parameter

#### Herzminutenvolumen, Herzfrequenz und Schlagvolumen

Unter Reperfusion kam es sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Therapiegruppe zum Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV). Dieser Anstieg war nach einer und zwei Stunden Reperfusion in beiden Gruppen und nach acht Stunden Reperfusion in der Kontrollgruppe signifikant ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Herzfrequenz (HR) stieg in beiden Gruppen unter Reperfusion während der Messzeitpunkte eine, zwei und vier Stunden Reperfusion signifikant an ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Nach vier und acht Stunden Reperfusion war die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Therapiegruppe ( $P_4 = 0,018$  bzw.  $P_5 = 0,005$ ).

Das Schlagvolumen (SV) stieg innerhalb der Kontrollgruppe während der Messzeitpunkte zwei und vier Stunden Reperfusion signifikant an. In der

Therapiegruppe ergaben sich keine signifikanten Änderungen ( $P_{\text{kon}}=0,003$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,45$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

### **Zentralvenöser Druck und intrathorakales Blutvolumen**

Der zentralvenöse Druck (CVP) war innerhalb der Kontrollgruppe Messzeitpunkt acht Stunden Reperfusion signifikant erhöht. Innerhalb der Therapiegruppe gab es keine signifikanten Änderungen ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,103$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich an den Messzeitpunkten vor Ischämie ( $P_1=0,028$ ), eine Stunde ( $P_2=0,011$ ) und zwei Stunden ( $P_3=0,049$ ) Reperfusion signifikante Unterschiede.

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) änderte sich weder innerhalb der Gruppen signifikant ( $P_{\text{kon}}=0,134$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,239$ ), noch kam es zwischen den Gruppen zu signifikanten Unterschieden.

### **Mittlerer arterieller Druck und mittlerer pulmonalarterieller Druck**

Der mittlere arterielle Druck (MAP) war innerhalb der Kontrollgruppe nach einer, zwei und acht Stunden Reperfusion und innerhalb der Therapiegruppe nach einer Stunde Reperfusion verglichen mit dem Ausgangsniveau signifikant erniedrigt ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,022$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) stieg unter Reperfusion (1-, 4- und 8h Reperfusion) innerhalb beider Gruppen signifikant an ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren vor Ischämie ( $P_1=0,001$ ) und nach 2h Reperfusion signifikant ( $P_3=0,036$ ).

**Tabelle 1: Globale hämodynamische Parameter**

Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz (HR), Schlagvolumen (SV), mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer Pulmonalarteriendruck (MPAP), zentralvenöser Druck (CVP) und intrathorakales Blutvolumen (ITBV) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>HZV [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	124,9 (92,1-159,6)	99,8 (82,8-129,2)	# 166,3 (127,8-200)	# 147,2 (114,5-202)	147,8 (108,8-189,2)	# 151,7 (110-205,9)
Therapiegruppe	94,2 (74,9-164)	86,2 (68-137,4)	# 162,9 (136,7-234,6)	# 149,8 (116,5-216)	131,3 (81,2-168,2)	120,6 (51,2-156,2)
<b>HR [bpm]</b>					§	§
Kontrollgruppe	99 (90-114)	96 (86-105)	# 158 (110-196)	# 170 (121-207)	# 173 (110-194)	148 (108-173)
Therapiegruppe	92 (69-121)	85 (66-106)	# 138 (105-163)	# 152 (107-164)	# 118 (79-169)	112 (76-137)
<b>SV [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	60 (52-99)	55 (45-70)	58 (40-94)	# 43 (28-77)	# 48 (28-92)	46 (14-84)
Therapiegruppe	58 (50-96)	51 (26-83)	66 (53-96)	51 (40-83)	53 (32-80)	53 (35-85)
<b>CVP [mmHg]</b>		§	§	§		
Kontrollgruppe	12 (10-16)	12 (11-13)	13 (8-13)	13 (12-13)	13 (12-15)	# 14 (13-15)
Therapiegruppe	12 (12-14)	12 (12-14)	14 (12-16)	13 (12-16)	13 (11-16)	14 (10-16)
<b>ITBV [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	18,2 (13,3-36,1)	17,1 (12,7-26,0)	17,7 (11,2-36,6)	16,1 (10,3-33,3)	14,9 (10,1-47,1)	13,7 (10,7-45,1)
Therapiegruppe	19,0 (12,4-29,9)	19,5 (12,4-34,2)	19,1 (12,4-36,3)	15,5 (12,4-31,3)	17,2 (12,6-40,7)	17,6 (11,3-33,7)
<b>MAP [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	100 (81-105)	94 (80-97)	# 84 (72-99)	# 80 (65-98)	84 (68-105)	# 82 (65-106)
Therapiegruppe	93 (78-105)	89 (75-109)	# 86 (69-95)	86 (70-105)	87 (75-109)	86 (77-108)
<b>MPAP [mmHg]</b>		§		§		
Kontrollgruppe	26 (25-30)	25 (23-27)	# 36 (32-43)	# 35 (33-41)	33 (30-37)	# 36 (28-43)
Therapiegruppe	27 (25-32)	30 (26-33)	# 34 (31-42)	# 33 (30-41)	33 (31-36)	# 33 (30-38)

### 3.1.3 Regionale hämodynamische Parameter

#### Fluss der V. porta und der A. hepatica

Der Fluss der V. porta war innerhalb beider Gruppen nach einer, zwei und vier Stunden Reperfusion signifikant erhöht ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Für den Fluss der A. hepatica ergaben sich innerhalb beider Gruppen keine signifikanten Änderungen ( $P_{kon} = 0,009$  bzw.  $P_{the} = 0,085$ ). Am Messzeitpunkt zwei Stunden Reperfusion war der Fluss innerhalb der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $P_3 = 0,041$ ).

#### Fluss der A. renalis

Der Fluss der A. renalis fiel innerhalb der Therapiegruppe am Messzeitpunkt eine Stunde Reperfusion signifikant ( $P_{kon} = 0,094$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 2: regionale hämodynamische Parameter**

Fluss in der A. hepatica, V. porta und A. renalis der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>V. porta [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	18,7 (9,8-21,2)	17,6 (9,1-24,0)	# 53,2 (10,2-64,5)	# 40,6 (9,6-55,7)	# 29,5 (7,5-40,6)	28,7 (20,7-38,6)
Therapiegruppe	14,0 (9,0-25,5)	14,7 (10,6-24,7)	# 54,4 (34,2-68,5)	# 38,4 (34,2-59,2)	# 26,5 (15,4-66,4)	25,2 (12,8-37,9)
<b>A. hepatica [ml/min/kg]</b>				§		
Kontrollgruppe	1,9 (0,2-4,9)	1,5 (0,2-3,2)	2,2 (0,2-5,4)	1,4 (0,3-3,8)	2,1 (0,5-3,1)	3,4 (0,8-5,0)
Therapiegruppe	2,3 (1,1-5,2)	2,4 (1,3-4,0)	3,2 (1,8-5,4)	2,5 (0,7-6,7)	2,4 (1,0-5,3)	2,9 (1,8-5,4)
<b>A. renalis [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	4,1 (1,6-8,6)	4,4 (1,8-8,4)	2,2 (0,6-4,9)	2,7 (1,2-5,7)	3,0 (1,9-6,3)	4,3 (2,0-6,6)
Therapiegruppe	3,3 (2,2-7,3)	3,4 (2,5-9,5)	# 2,7 (0,3-4,7)	3,3 (0,9-6,2)	2,9 (1,2-6,1)	3,8 (1,6-5,5)

### 3.1.4 Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke

#### Arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Der arterielle Sauerstoff-Partialdruck ( $pO_2 \text{ art}$ ) war nach der ersten Stunde Reperfusion in beiden Gruppen signifikant erniedrigt ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,044$ ). Die Unterschiede an den restlichen Messzeitpunkten waren im Vergleich zum Ausgangsniveau nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Der arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ( $pCO_2 \text{ art}$ ) war in der Kontrollgruppe nach einer und nach zwei Stunden Reperfusion und in der Therapiegruppe nur nach einer Stunde signifikant erhöht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nach zwei Stunden Reperfusion ( $P_3=0,037$ ) signifikant.

#### Portal- und hepatovenöser Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Der portalvenöse Sauerstoff-Partialdruck ( $pO_2 \text{ pv}$ ) war während der Reperfusion in beiden Gruppen signifikant erhöht ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Nach acht Stunden Reperfusion war er in der Kontrollgruppe nicht mehr signifikant erhöht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Der portalvenöse Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ( $pCO_2 \text{ pv}$ ) blieb in beiden Gruppen während des gesamten Versuchs weitgehend konstant. Zu Beginn der Reperfusion zeigt sich in der Therapiegruppe ein leichter Anstieg während es in der Kontrollgruppe zu einem kurzzeitigen Abfall ( $P_{\text{kon}}=0,003$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,002$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Der hepatovenöse Sauerstoffpartialdruck war während der ersten Hälfte der Reperfusion innerhalb beider Gruppen erhöht ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Der hepatovenöse Kohlenstoffdioxidpartialdruck war während des gesamten Versuchs weitgehend konstant. Lediglich zu Beginn der Reperfusion zeigte sich eine kurzzeitige Erhöhung in der Kontrollgruppe ( $P_{\text{kon}}=0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,012$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

### **Renalvenöser Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck**

Der renalvenöse Sauerstoffpartialdruck stieg innerhalb der Therapiegruppe mit Beginn der Reperfusion an und blieb für den restlichen Versuchsablauf signifikant erhöht. In der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der Sauerstoffpartialdrucks während der Reperfusion welcher aber zu keinem Zeitpunkt signifikant war ( $P_{kon}=0,019$  bzw.  $P_{the}=<0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Der renalvenöse Kohlenstoffdioxidpartialdruck war innerhalb der Kontrollgruppe in der ersten Hälfte der Reperfusion erhöht. In der Therapiegruppe war ein Anstieg nach 1h Reperfusion zu erkennen ( $P_{kon}=<0,001$  bzw.  $P_{the}=0,003$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

### **Pulmonalarterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck**

Der pulmonalarterielle Sauerstoff-Partialdruck ( $pO_2_{pa}$ ) stieg in beiden Gruppen unter Reperfusion an ( $P_{kon}=<0,001$  bzw.  $P_{the}=<0,001$ ). Der Anstieg in der Kontrollgruppe war nach einer, zwei und acht Stunden Reperfusion und in der Therapiegruppe nach einer und zwei Stunden Reperfusion signifikant. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Der pulmonalarterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ( $pCO_2_{pa}$ ) war in der Kontrollgruppe nach einer Stunde Reperfusion signifikant erhöht. Die restlichen Unterschiede waren im Vergleich zum Ausgangsniveau nicht signifikant ( $P_{kon}=<0,001$  bzw.  $P_{the}=0,007$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

**Tabelle 3: Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke**

Arterielle ( $pO_2/pCO_2_{art}$ ), portalvenöse ( $pO_2/pCO_2_{pv}$ ), hepatovenöse ( $pO_2/pCO_2_{hv}$ ), renalvenöse ( $pO_2/pCO_2_{rv}$ ) und pulmonalarterielle ( $pO_2/pCO_2_{pa}$ ) Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrücke der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>pO<sub>2</sub> art [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	160 (93-217)	174 (132-212)	#114 (84-147)	120 (100-178)	132 (39-162)	142 (41-153)
Therapiegruppe	161 (88-208)	148 (134-173)	#122 (117-176)	127 (94-245)	151 (110-204)	157 (120-185)
<b>pCO<sub>2</sub> art [mmHg]</b>				§		
Kontrollgruppe	37 (32-46)	38 (32-42)	#51 (37-58)	#44 (40-49)	39 (34-43)	41 (33-45)
Therapiegruppe	41 (36-45)	39 (36-43)	#48 (39-57)	42 (37-43)	39 (33-46)	40 (35-45)
<b>pO<sub>2</sub> pv [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	40 (25-47)	40 (34-44)	#79 (54-92)	#76 (49-84)	#67 (43-78)	67 (51-77)
Therapiegruppe	39 (39-43)	42 (36-45)	#84 (73-96)	#76 (56-88)	#67 (51-77)	#69 (51-74)
<b>pCO<sub>2</sub> pv [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	48 (40-55)	47 (41-51)	#55 (43-72)	46 (44-61)	44 (41-58)	46 (40-51)
Therapiegruppe	49 (46-58)	50 (45-55)	53 (42-63)	#46 (41-47)	46 (43-53)	45 (42-53)
<b>pO<sub>2</sub> hv [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	27 (21-35)	26 (19-36)	#64 (29-81)	#52 (21-64)	42 (14-52)	43 (35-51)
Therapiegruppe	28 (17-37)	27 (25-35)	#69 (63-79)	#55 (46-69)	43 (38-59)	45 (39-54)
<b>pCO<sub>2</sub> hv [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	45 (39-54)	48 (33-52)	#55 (43-83)	48 (42-67)	45 (41-60)	46 (39-50)
Therapiegruppe	47 (42-59)	48 (44-58)	54 (43-66)	46 (40-50)	44 (42-53)	46 (43-49)
<b>pO<sub>2</sub> rv [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	45 (31-100)	47 (36-56)	61 (39-78)	62 (35-72)	52 (45-69)	62 (33-67)
Therapiegruppe	47 (43-52)	47 (43-55)	#66 (59-72)	#62 (56-83)	#62 (53-81)	#69 (53-75)
<b>pCO<sub>2</sub> rv [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	40 (32-45)	40 (35-44)	#53 (42-70)	#48 (41-54)	43 (38-52)	45 (38-56)
Therapiegruppe	42 (39-48)	41 (47-39)	#53 (43-62)	45 (40-48)	43 (37-49)	42 (40-48)

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>pO<sub>2</sub> pa [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	43 (24-51)	40 (30-49)	#61 (52-75)	#58 (44-69)	53 (47-62)	#54 (47-61)
Therapiegruppe	42 (37-50)	39 (37-44)	#70 (64-74)	#60 (53-72)	54 (50-61)	55 (48-66)
<b>pCO<sub>2</sub> pa [mmHg]</b>						
Kontrollgruppe	46 (40-49)	43 (41-49)	#59 (45-67)	49 (43-57)	45 (42-50)	47 (39-53)
Therapiegruppe	45 (41-51)	46 (42-51)	56 (44-65)	47 (41-50)	44 (41-52)	46 (42-53)



### 3.1.5 Hämoglobinkonzentration

Die arterielle Hämoglobin-Konzentration war in der Kontrollgruppe unter Reperfusion während der Messzeitpunkte zwei und vier Stunden Reperfusion erhöht. Die Änderungen innerhalb der Therapiegruppe waren nicht signifikant ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} = 0,184$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Die Hämoglobin-Konzentrationen im portalvenösen ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} = 0,325$ ), hepatovenösen ( $P_{kon} < 0,003$  bzw.  $P_{the} = 0,174$ ) und renalvenösen ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} = 0,052$ ) Blut zeigten im Verlauf des Versuchs die gleichen Änderungen wie die arteriellen.

**Tabelle 4: Hämoglobin-Konzentration**

Arterielle ( $Hb_{art}$ ), portalvenöse ( $Hb_{pv}$ ), hepatovenös ( $Hb_{hv}$ ) und renalvenöse ( $Hb_{rv}$ ) Hämoglobin-Konzentration der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

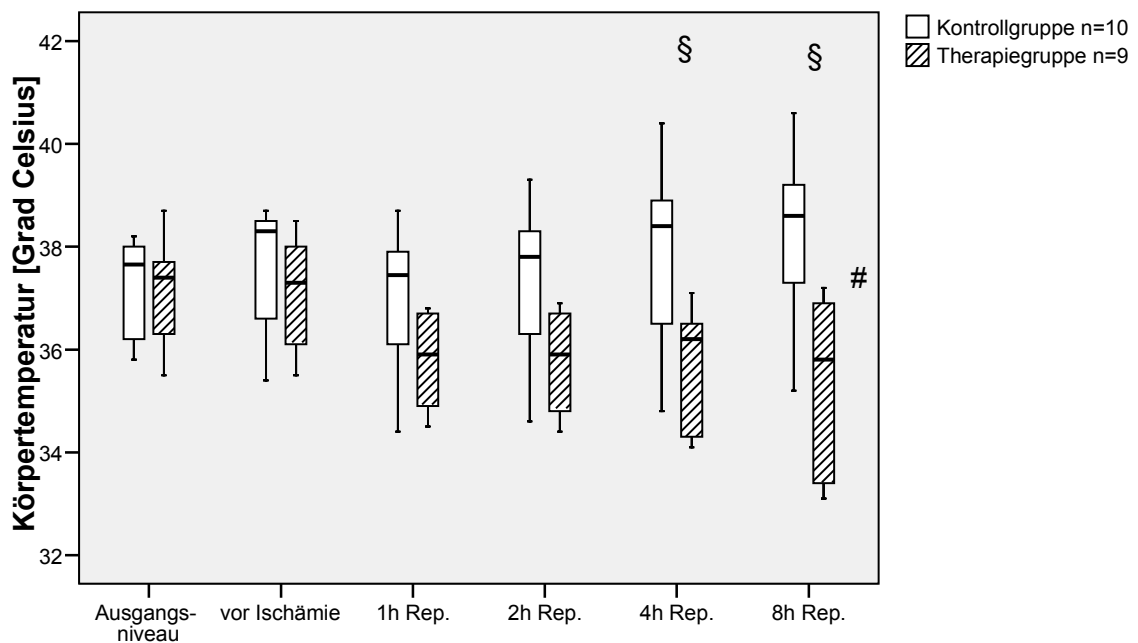
§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>Hb art [g/dl]</b>						
Kontrollgruppe	8,9 (7,1-11)	9,3 (6,3-11,1)	9,9 (8,5-11,7)	#10,8 (8,6-12,8)	#11,1 (8,4-13,5)	9,8 (8-12)
Therapiegruppe	9,1 (8,1-10,8)	9,3 (8,7-11,0)	9,6 (7,8-10,8)	10,7 (7,3-12,1)	9,8 (8,5-12,2)	9,6 (8,5-11,2)
<b>Hb pv [g/dl]</b>						
Kontrollgruppe	9,4 (6,9-11,0)	9,3 (6,3-11,3)	10,3 (8,6-11,8)	#10,4 (8,3-12,8)	#11,1 (8,5-13,2)	10,3 (7,8-12,1)
Therapiegruppe	9,1 (8,1-12,0)	9,2 (8,2-10,4)	9,4 (7,7-11,2)	10,4 (7,3-12,5)	9,5 (8,2-12,0)	9,5 (8,6-11,6)
<b>Hb hv [g/dl]</b>						
Kontrollgruppe	9,6 (7,0-11,3)	9,5 (6,4-11,0)	10,1 (8,6-11,3)	#10,5 (8,6-12,9)	#11,0 (8,6-13,2)	10,5 (8,2-12,3)
Therapiegruppe	9,0 (8,1-11,6)	9,4 (8,5-10,8)	9,2 (7,6-10,8)	10,0 (7,5-12,1)	9,2 (8,3-12,1)	9,6 (8,0-11,7)
<b>Hb rv [g/dl]</b>						
Kontrollgruppe	9,2 (6,9-10,9)	9,2 (6,5-11,6)	10,2 (8,0-12,0)	#10,8 (8,7-13,0)	#11,2 (8,5-13,2)	10,3 (7,6-12,2)
Therapiegruppe	9,3 (8,3-11,0)	9,1 (8,1-11,0)	9,8 (7,9-11,5)	10,3 (7,5-12,6)	9,4 (8,4-12,5)	9,7 (8,6-12,3)

## 3.2 Stoffwechsel

### 3.2.1 Körpertemperatur

Unter Reperfusion stieg die Körpertemperatur innerhalb der Kontrollgruppe und fiel innerhalb der Therapiegruppe. Die Änderung innerhalb der Therapiegruppe nach acht Stunden Reperfusion fünf signifikant ( $P_{kon}=0,003$  bzw.  $P_{the}=0,002$ ). Während der Messzeitpunkte vier und acht Stunden Reperfusion war die Körpertemperatur der Therapiegruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant niedriger ( $P_4=0,02$ ,  $P_5=0,012$ ).



**Abbildung 5: Körpertemperatur**

*Körpertemperatur der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.*

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

### 3.2.2 Sauerstoffbilanz

#### Sauerstoffangebot global, der Leber und der Niere

Das globale Sauerstoffangebot ( $DO_2_{\text{glob}}$ ) stieg nach einer und zwei Stunden Reperfusion innerhalb beider Gruppen signifikant an ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Das Leber-Sauerstoffangebot ( $DO_2_{\text{Leber}}$ ) stieg und war nach einer, zwei und vier Stunden Reperfusion innerhalb beider Gruppen signifikant erhöht ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Nach acht Stunden Reperfusion war das Leber-Sauerstoffangebot im Vergleich zum Ausgangsniveau nicht mehr signifikant erhöht. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Das Nieren-Sauerstoffangebot ( $DO_2_{\text{Niere}}$ ) war innerhalb beider Gruppen am Messzeitpunkt eine Stunde Reperfusion signifikant erniedrigt ( $P_{\text{kon}}=0,028$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 5: Sauerstoffangebot**

Sauerstoffangebot global ( $DO_2_{\text{global}}$ ), der Leber ( $DO_2_{\text{Leber}}$ ) und Niere ( $DO_2_{\text{Niere}}$ ) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>DO<sub>2</sub> global [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	20,7 (12,7-27,5)	16,7 (14,3-21,8)	# 26,8 (21,8-32,7)	# 26,4 (20,5-35,8)	25,2 (21,0-31,9)	23,7 (18,8-33)
Therapiegruppe	16,1 (13,0-26,4)	15,5 (11,9-22,7)	# 26,8 (20,3-42,6)	# 23,1 (20,6-40,7)	21,4 (14,9-32,7)	19,9 (9,59-27,7)
<b>DO<sub>2</sub> Leber [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	2,03 (0,9-3,0)	1,9 (0,9-2,9)	# 7,4 (0,9-10,8)	# 5,6 (0,8-9,8)	# 4,2 (0,6-7,9)	3,9 (3,0-7,3)
Therapiegruppe	1,8 (1,0-2,4)	1,7 (1,4-2,3)	# 7,7 (4,2-10,5)	# 5,9 (3,6-10,0)	# 3,6 (2,0-7,9)	3,8 (1,9-5,4)
<b>DO<sub>2</sub> Niere [ml/min/kg]</b>						
Kontrollgruppe	0,7 (0,3-1,7)	0,8 (0,3-1,6)	# 0,4 (0,1-0,9)	0,5 (0,2-1,0)	0,5 (0,4 1,0)	0,7 (0,3-1,0)
Therapiegruppe	0,5 (0,4-1,1)	0,6 (0,4-1,6)	# 0,4 (0,1-0,6)	0,5 (0,2-1,0)	0,5 (0,2-1,0)	0,6 (0,3-0,9)

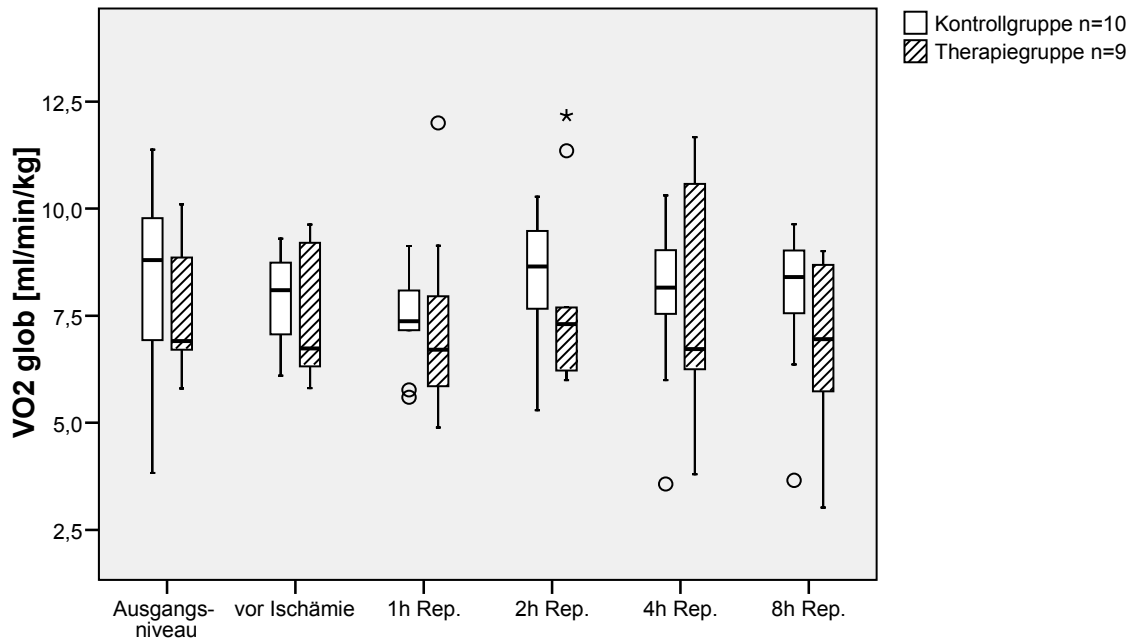
### **Sauerstoffverbrauch global, der Leber, der Niere und Sauerstoffextraktion des Darms**

Der globale Sauerstoffverbrauch ( $VO_2_{\text{glob}}$ ) blieb innerhalb beider Gruppen während des gesamten Versuchs ohne signifikante Änderung ( $P_{\text{kon}}=0,529$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,570$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Leber-Sauerstoffverbrauch ( $VO_2_{\text{Leber}}$ ) war innerhalb beider Gruppen am Messzeitpunkt zwei Stunden Reperfusion signifikant erhöht ( $P_{\text{kon}}=0,003$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,015$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Nieren-Sauerstoffverbrauch ( $VO_2_{\text{Niere}}$ ) war innerhalb der Kontrollgruppe nach einer und innerhalb der Therapiegruppe nach einer, zwei und vier Stunden Reperfusion signifikant verringert ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Sauerstoffextraktion des Darms verringerte sich unter Reperfusion innerhalb der Kontrollgruppe nach einer, zwei und vier Stunden Reperfusion und innerhalb der Therapiegruppe nach einer, zwei, vier und acht Stunden signifikant ( $P_{\text{kon}}=<0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=<0,001$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

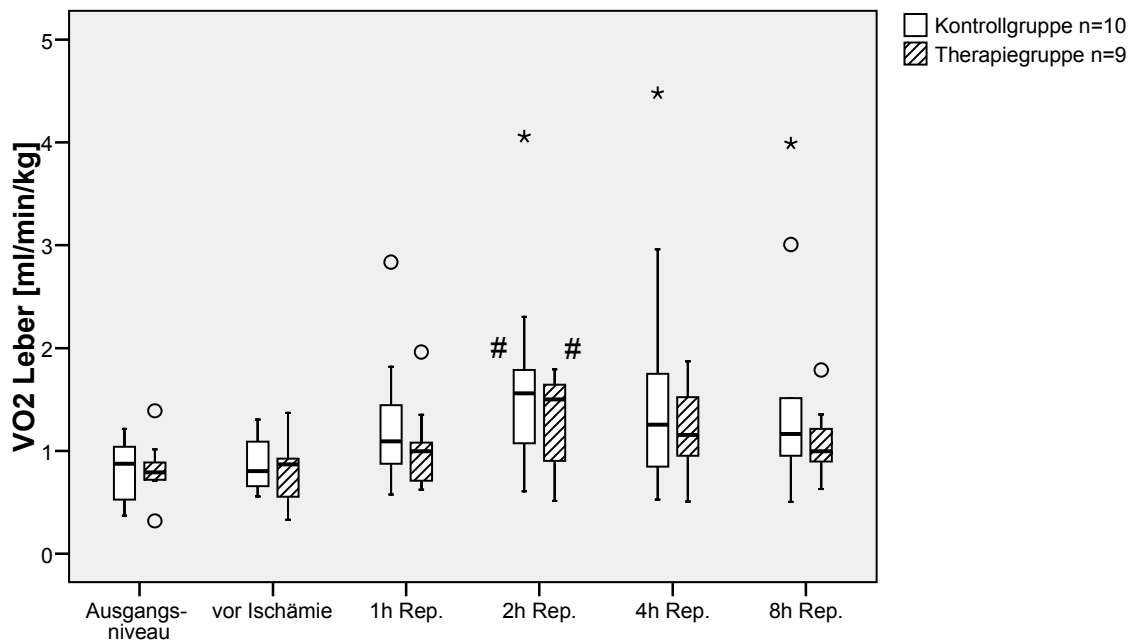


**Abbildung 6: Globaler Sauerstoffverbrauch**

Globaler Sauerstoffverbrauch ( $VO_{2\ glob}$ ) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

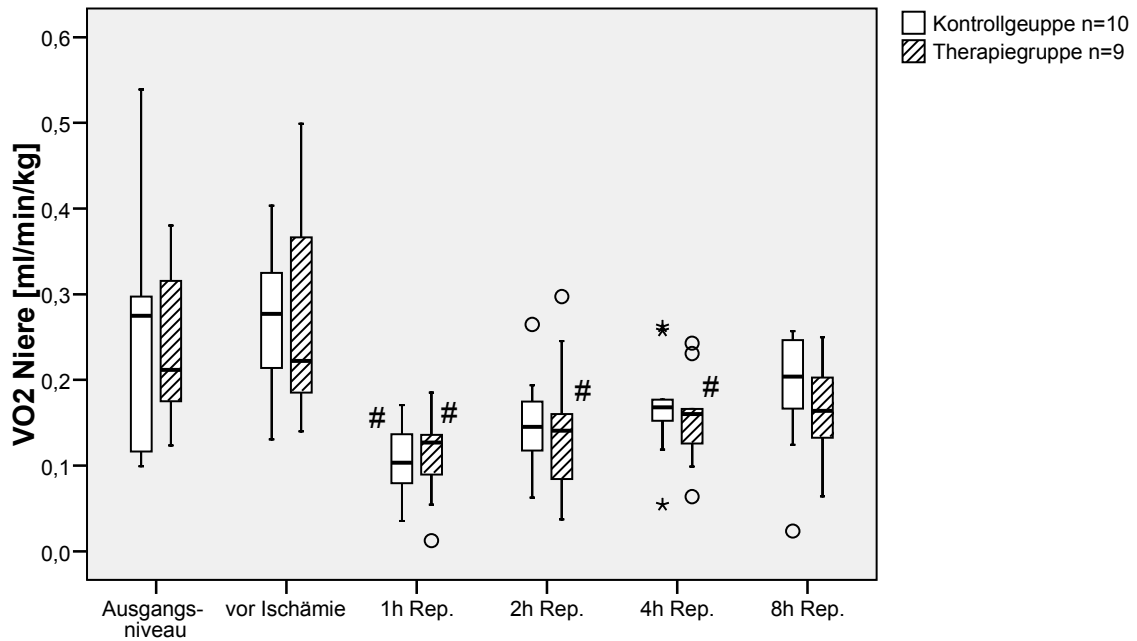


**Abbildung 7: Hepatischer Sauerstoffverbrauch**

Hepatischer Sauerstoffverbrauch ( $VO_{2\ Leber}$ ) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

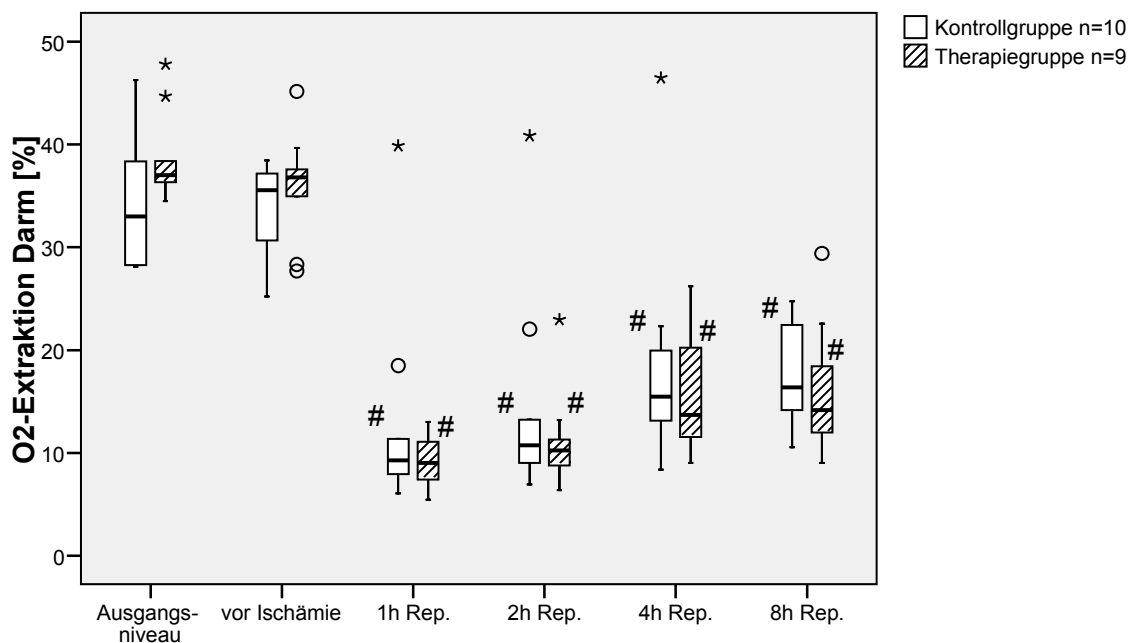


**Abbildung 8: Renaler Sauerstoffverbrauch**

Renaler Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$  Nieren) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant



**Abbildung 9: Sauerstoffextraktion des Darms**

Die Sauerstoffextraktion des Darms der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

### 3.2.3 Säure-Base-Status

#### pH-Werte arteriell, portalvenös, hepatovenös und renalvenös

Bei allen Tieren kam es während des Versuches zu einem signifikanten Abfall des pH-Wertes mit einem Minimum nach einer Stunde Reperfusion.

Der arterielle pH-Wert war innerhalb der Kontrollgruppe nach einer, zwei und acht Stunden Reperfusion und innerhalb der Therapiegruppe nach einer, zwei, vier und acht Stunden Reperfusion signifikant erniedrigt ( $P_{\text{kon}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the}} < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen waren die Unterschiede am Ausgangsniveau und vor Ischämie signifikant ( $P_0 = 0,037$  bzw.  $P_1 = 0,022$ ).

Der portalvenöse pH-Wert war innerhalb der Kontrollgruppe nach einer und zwei Stunden Reperfusion und innerhalb der Therapiegruppe nach einer, zwei, vier und acht Stunden Reperfusion signifikant erniedrigt ( $P_{\text{kon}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the}} < 0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren am Ausgangsniveau und vor Ischämie signifikant ( $P_0 = 0,018$  bzw.  $P_1 = 0,016$ ).

Der hepatovenöse pH-Wert verhielt sich innerhalb und zwischen den Gruppen wie der arterielle ( $P_{\text{kon}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the}} < 0,001$ ;  $P_0 = 0,034$  bzw.  $P_1 = 0,034$ ).

Der renalvenöse pH-Wert fiel und war innerhalb beider Gruppen nach einer, zwei, vier und acht Stunden Reperfusion signifikant erniedrigt ( $P_{\text{kon}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the}} < 0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren am Ausgangsniveau und vor Ischämie signifikant ( $P_0 = 0,033$  bzw.  $P_1 = 0,014$ ).

**Tabelle 6: Säure-Base Status**

Arterieller (pH<sub>art</sub>), hepatovenöser (pH<sub>hv</sub>), portalvenöser (pH<sub>pv</sub>) und renalvenöser Säure-Base Status (pH<sub>rv</sub>) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>pH<sub>art</sub></b>	§	§				
Kontrollgruppe	7,55 (7,48-7,56)	7,54 (7,54-7,58)	#7,20 (7,17-7,37)	#7,30 (7,22-7,47)	7,34 (7,29-7,50)	#7,33 (7,27-7,47)
Therapiegruppe	7,52 (7,49-7,54)	7,50 (7,49-7,56)	#7,20 (7,17-7,27)	#7,34 (7,29-7,36)	#7,37 (7,29-7,46)	#7,39 (7,25-7,44)
<b>pH<sub>pv</sub></b>	§	§				
Kontrollgruppe	7,49 (7,46-7,52)	7,49 (7,47-7,53)	#7,19 (7,11-7,34)	#7,24 (7,20-7,46)	7,28 (7,24-7,46)	7,31 (7,22-7,45)
Therapiegruppe	7,46 (7,42-7,52)	7,46 (7,24-7,51)	#7,20 (7,16-7,26)	#7,31 (7,27-7,33)	#7,33 (7,21-7,39)	#7,36 (7,22-7,40)
<b>pH<sub>hv</sub></b>	§	§				
Kontrollgruppe	7,51 (7,47-7,53)	7,50 (7,48-7,56)	#7,19 (7,36-7,07)	#7,29 (7,18-7,47)	7,32 (7,25-7,46)	#7,32 (7,26-7,45)
Therapiegruppe	7,48 (7,43-7,51)	7,47 (7,43-7,52)	#7,18 (7,14-7,25)	#7,32 (7,27-7,38)	#7,36 (7,21-7,41)	#7,37 (7,22-7,41)
<b>pH<sub>rv</sub></b>	§	§				
Kontrollgruppe	7,53 (7,52-7,59)	7,54 (7,52-7,58)	#7,21 (7,15-7,34)	#7,30 (7,23-7,49)	#7,34 (7,28-7,48)	#7,33 (7,23-7,47)
Therapiegruppe	7,52 (7,48-7,54)	7,50 (7,48-7,55)	#7,20 (7,16-7,26)	#7,34 (7,29-7,36)	#7,37 (7,23-7,46)	#7,39 (7,25-7,43)



### 3.2.4 Arterielle Blutzucker- und Laktat-Konzentration

Die Änderungen der arteriellen Blutzucker-Konzentration waren innerhalb beider Gruppen im Vergleich zum Ausgangsniveau nicht signifikant ( $P_{kon}=0,056$  bzw.  $P_{the}=0,034$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren ebenfalls nicht signifikant.

Die arterielle Laktat-Konzentration war nach einer und nach zwei Stunden verglichen mit dem Ausgangsniveau signifikant erhöht. Sie erreichte in beiden Gruppen ihr Maximum nach einer Stunde Reperfusion ( $P_{kon}=<0,001$  bzw.  $P_{the}=<0,001$ ) Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

**Tabelle 7: Arterielle Blutzucker- und Laktat-Konzentration**

Arterielle Blutzucker- ( $BZ_{art}$ ) und Laktat-Konzentration ( $Laktat_{art}$ ) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion bzw. vor Ischämie sowie nach 1h und 2h Reperfusion.

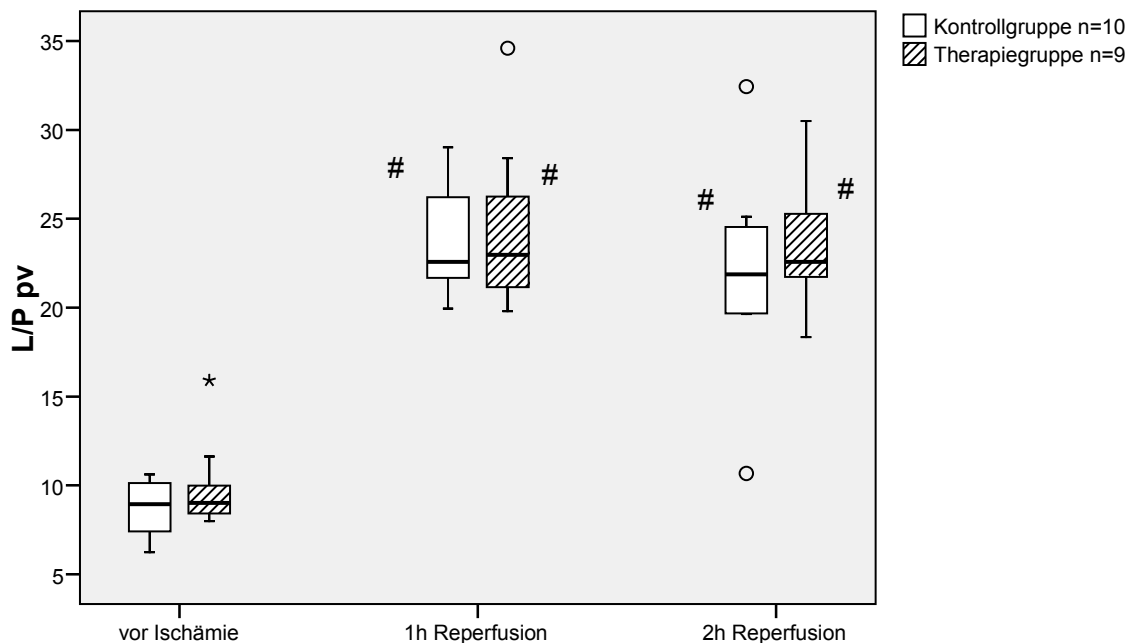
#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>BZ art [mg/dl]</b>						
Kontrollgruppe	115 (100-216)	107 (85-185)	120 (50-220)	103 (74-194)	115 (58-154)	78 (58-159)
Therapiegruppe	122 (85-133)	94 (75-123)	122 (86-186)	117 (69-181)	95 (78-214)	83 (55-170)
<b>Laktat art [mmol/l]</b>						
Kontrollgruppe	nicht bestimmt	0,9 (0,7-1,2)	#11,3 (5,1-13,3)	#7,7 (1,3-11,5)	nicht bestimmt	nicht bestimmt
Therapiegruppe		0,8 (0,7-1,6)	#11,2 (10,2-13,9)	#8,1 (6,0-11,1)		

### 3.2.5 Laktat/Pyruvat Quotienten

Die Laktat/Pyruvat Quotienten im hepatovenösen, portalvenösen und renalvenösen Blut stiegen unter Reperfusion innerhalb beider Gruppen während der Messzeitpunkte einer und zwei Stunden Reperfusion gegenüber dem Ausgangsniveau signifikant an ( $P_{\text{kon L/P hv}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the L/P hv}} < 0,001$ ;  $P_{\text{kon L/P pv}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the L/P pv}} < 0,001$ ;  $P_{\text{kon L/P rv}} < 0,001$  bzw.  $P_{\text{the L/P rv}} < 0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

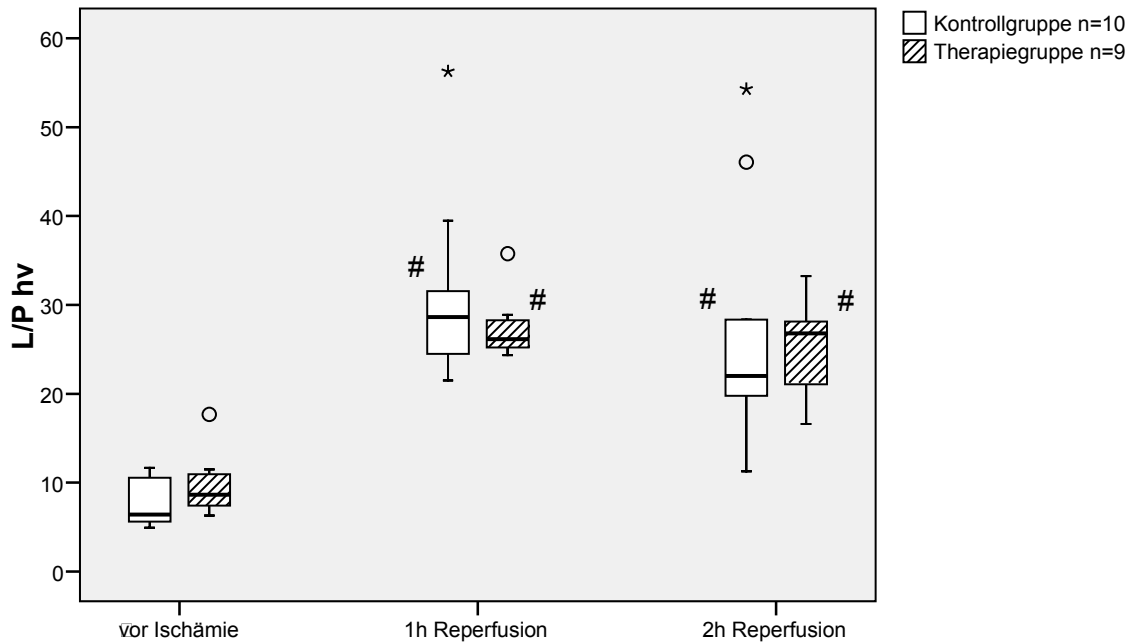


**Abbildung 10: : Portalvenöser Laktat/Pyruvat Quotient**

Portalvenöser Laktat/Pyruvat Quotient (L/P pv) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

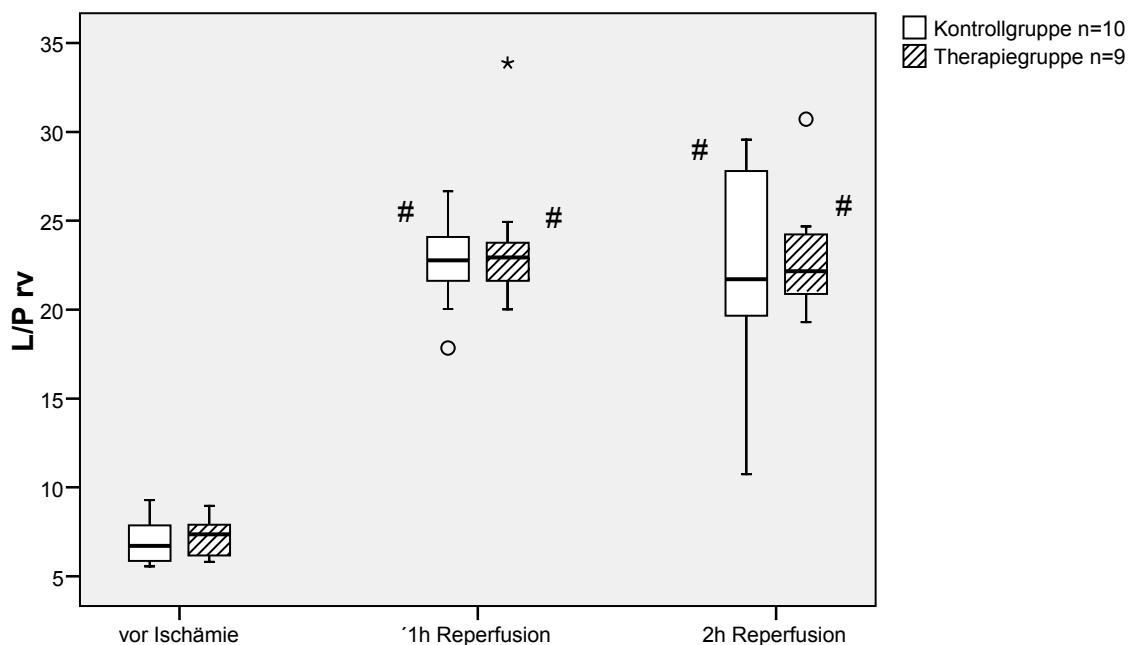


**Abbildung 11: Hepatovenöser Laktat/Pyruvat Quotient**

Hepatovenöser Laktat/Pyruvat Quotient (L/P hv) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant



**Abbildung 12: Renalvenöser Laktat/Pyruvat Quotient**

Renalvenöser Laktat/Pyruvat Quotient (L/P rv) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

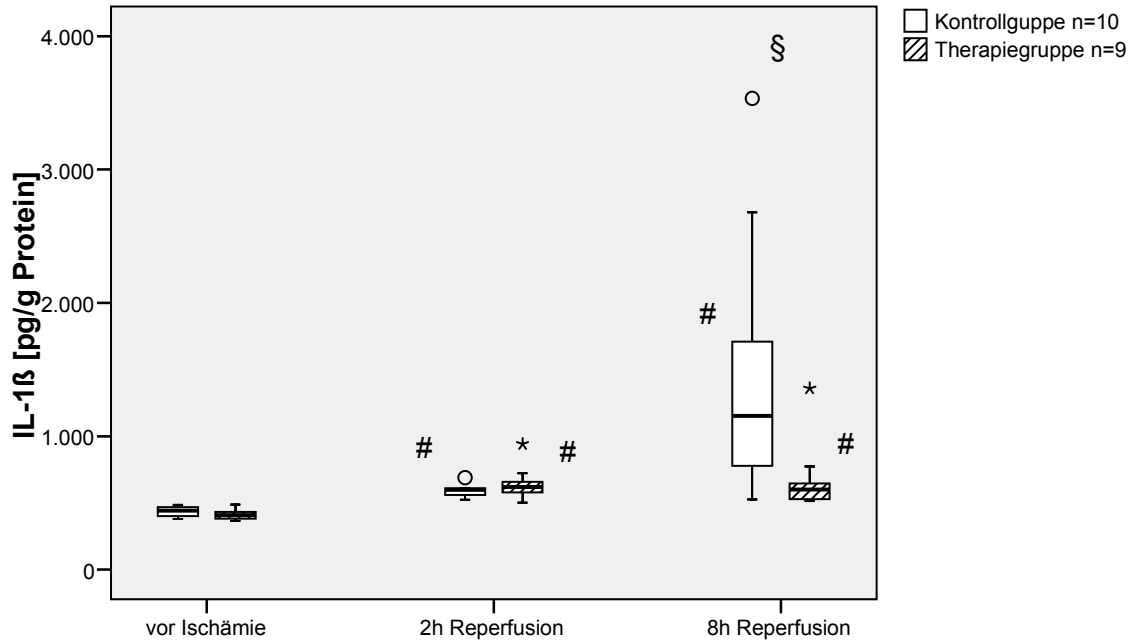
§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

### 3.3 Entzündungsparameter

Der Interleukin 1 $\beta$ -Blutspiegel (IL-1 $\beta$ ) stieg in der Kontrollgruppe nahezu linear an. In der Therapiegruppe stieg er zu Beginn der Reperfusion an und sank danach wieder ab. Im Vergleich zum Ausgangsniveau waren die IL-1 $\beta$  Blutspiegel in beiden Gruppen nach zwei und acht Stunden Reperfusion signifikant erhöht. ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Nach acht Stunden Reperfusion war der IL-1 $\beta$  Blutspiegel der Therapiegruppe signifikant niedriger als der Kontrollgruppe ( $P_5 = 0,016$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen nach zwei Stunden Reperfusion waren nicht signifikant.

Der Interleukin-6 Blutspiegel (IL-6) stieg in der Kontrollgruppe linear an und war verglichen zum Ausgangsniveau nach zwei und acht Stunden Reperfusion signifikant erhöht. In der Therapiegruppe stieg IL-6 in der Frühphase der Reperfusion signifikant an und fiel danach wieder ab. Am Ende der Reperfusion war der Unterschied zum Ausgangsniveau nicht mehr signifikant ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren sowohl nach zwei als auch nach acht Stunden Reperfusion signifikant ( $P_3 = 0,041$ ,  $P_5 = 0,007$ ).

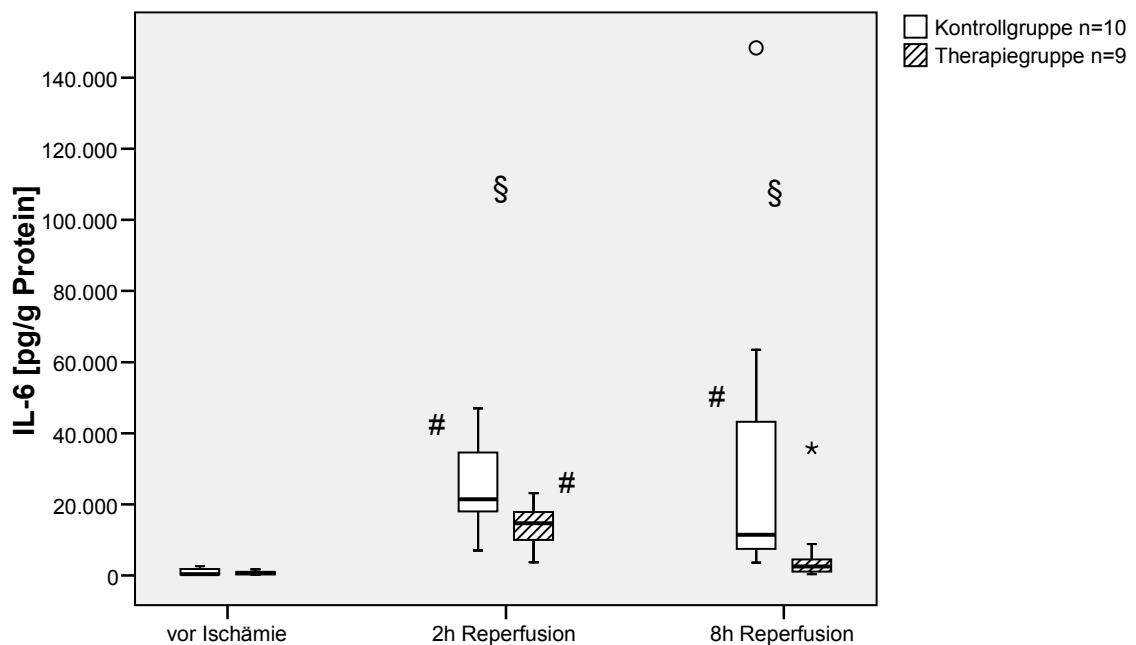
Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF  $\alpha$ ) Blutspiegel stieg innerhalb beider Gruppen während der Reperfusion linear an und war an den Messzeitpunkten zwei und acht Stunden Reperfusion signifikant erhöht ( $P_{kon} < 0,001$  bzw.  $P_{the} < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 13: Interleukin-1β Blutspiegel**

Interleukin-1β Blutspiegel (IL-1β) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) vor Ischämie sowie nach 2h und 8h Reperfusion.

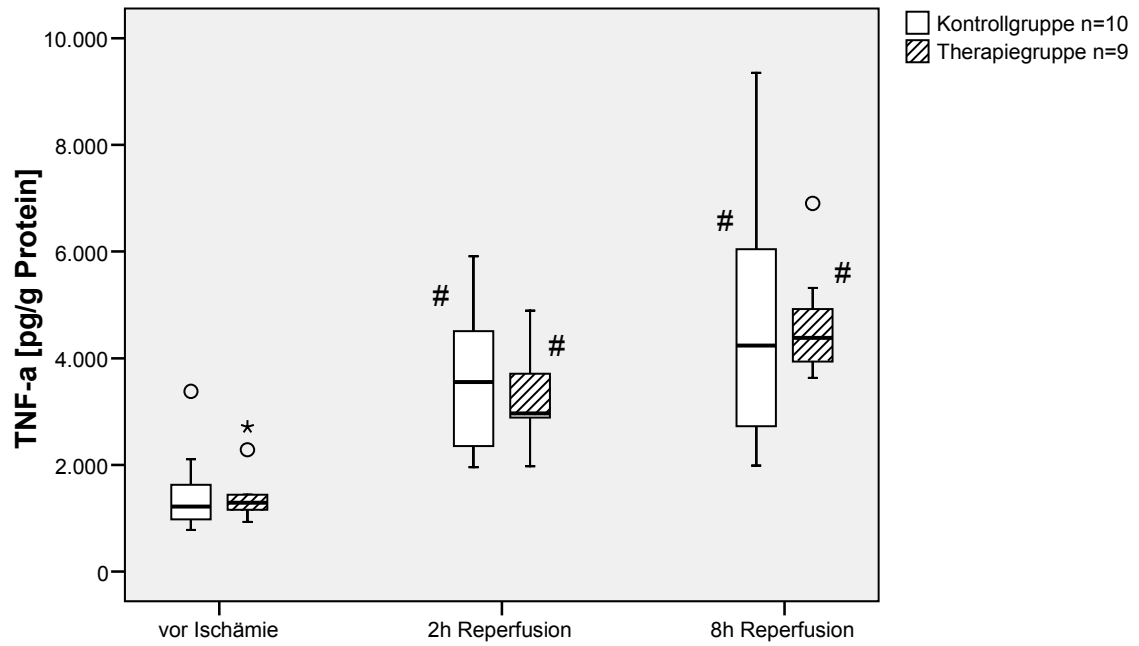
#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant  
 §: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant



**Abbildung 14: Interleukin-6 Blutspiegel**

Interleukin-6 Blutspiegel (IL-6) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) vor Ischämie sowie 2h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant  
 §: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant



**Abbildung 15: Tumornekrosefaktor-alpha Blutspiegel**

*Tumornekrosefaktor-alpha Blutspiegel (TNF- $\alpha$ ) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) vor Ischämie sowie nach 2h und 8h Reperfusion.*

*#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant*

*§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant*

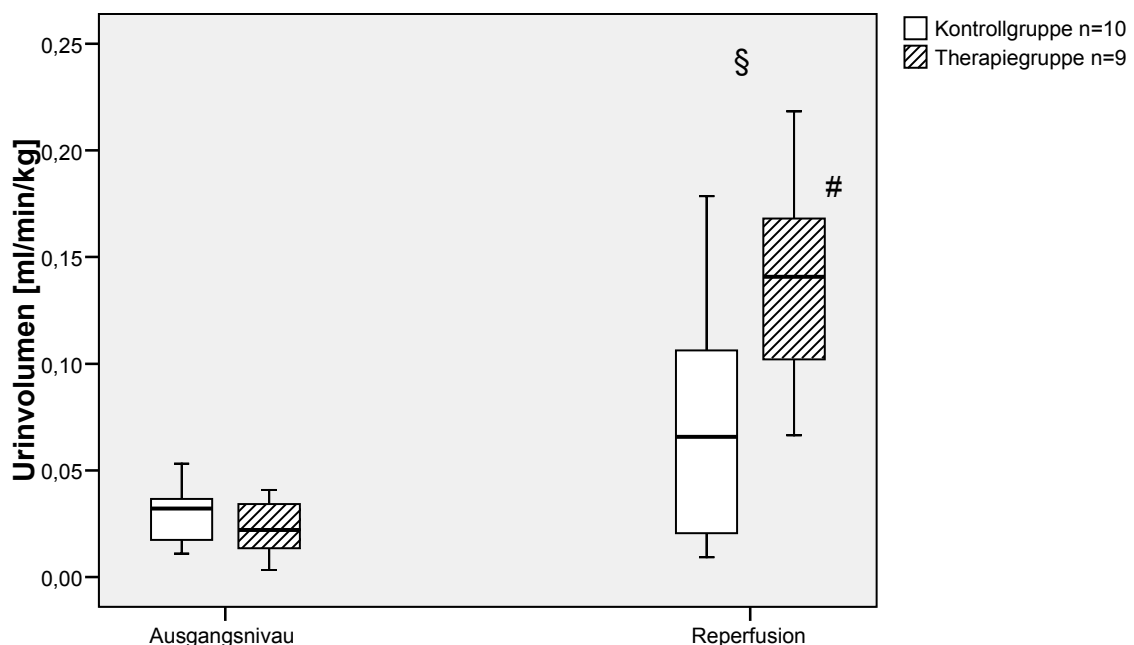
### 3.4 Nierenparameter

#### Urinvolumen und Kreatinin-Konzentration im Plasma

Das Urinvolumen wurde vor Aortenokklusion zur Bestimmung des Ausgangsniveaus und am Ende des Versuchs für die gesamte Reperfusion gemessen. Die Kreatinin-Konzentration im Plasma wurde an den Messzeitpunkten vor Ischämie, zwei und acht Stunden Reperfusion bestimmt.

Das Urinvolumen der Kontrollgruppe änderte sich im Verlauf des Versuchs nicht signifikant. Innerhalb der Therapiegruppe stieg es hingegen signifikant an ( $P_{\text{kon}}=0,058$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,003$ ). Das Urinvolumen der Therapiegruppe war während der Reperfusion verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $P_{\text{R}}=0,022$ ).

Die Kreatinin-Konzentration im Plasma stieg innerhalb beider Gruppen an und war an den Messzeitpunkten zwei und acht Stunden Reperfusion verglichen mit dem Ausgangsniveau signifikant erhöht ( $P_{\text{kon}}=0,002$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,030$ ). Nach acht Stunden Reperfusion war die Kreatinin-Konzentration im Plasma der Therapiegruppe verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ( $P_5=0,027$ ).

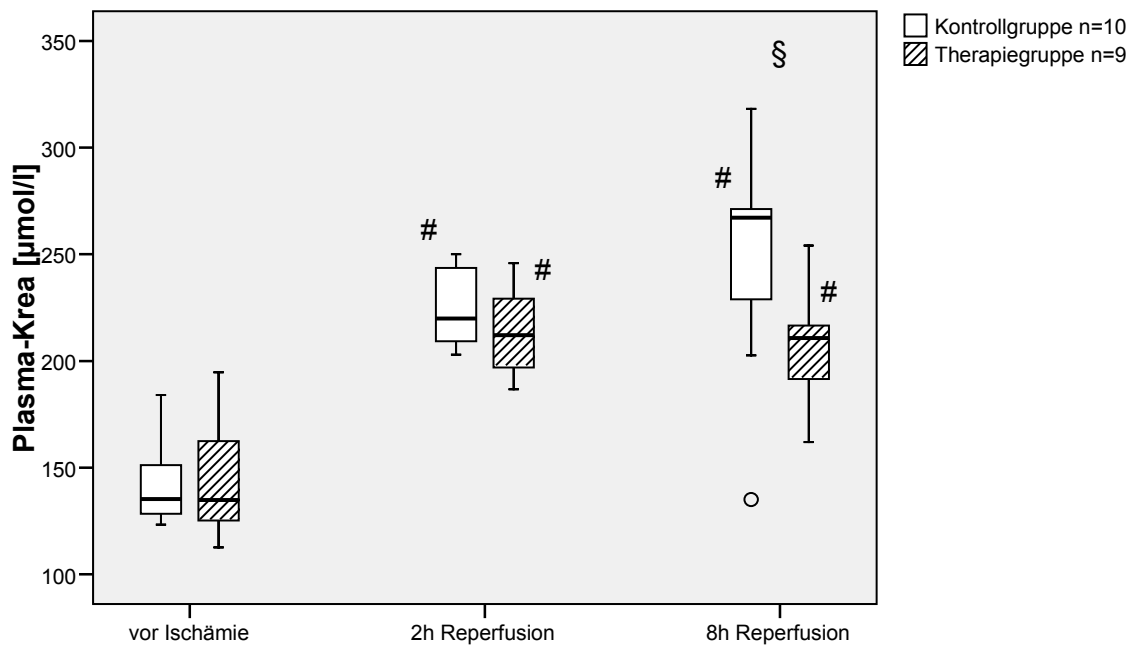


**Abbildung 16: Urinvolumen**

Urinvolumen der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während der Ruhephase (Ausgangsniveau) und während der Reperusionsphase.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant



**Abbildung 17: Kreatinin-Konzentration**

*Kreatinin-Konzentration im Plasma (Plasma-Krea) der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) vor Ischämie sowie nach 2h und 8h Reperfusion.*

*#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant*

*§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant*



### Natrium- und Kalium-Konzentration

Die Natrium- und Kalium-Konzentration wurde an den an allen sechs Messzeitpunkten im arteriellen Blut bestimmt.

Die Natrium-Konzentration blieb in beiden Gruppen im Verlauf des Versuchs weitestgehend konstant ( $P_{\text{kon}}=0,763$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,008$ ). Lediglich am Ende der Reperfusion war die Natrium-Konzentration der Therapiegruppe im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant erhöht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Die Kalium-Konzentration stieg in beiden Gruppen im Verlauf des Versuchs an, erreichte am Messzeitpunkt zwei Stunden Reperfusion ihr Maximum und fiel danach wieder leicht ab, ohne das Ausgangsniveau erneut zu erreichen. Die Änderungen im Vergleich zum Ausgangsniveau waren in der Kontrollgruppe nach zwei, vier und acht Stunden Reperfusion in der Therapiegruppe zusätzlich am Messzeitpunkt eine Stunde Reperfusion signifikant ( $P_{\text{kon}}=0,001$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,001$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

#### Tabelle 8: Natrium- und Kalium-Konzentration

Natrium- und Kalium-Konzentration der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) dargestellt als Median, Minimum und Maximum während des Ausgangsniveaus, vor Ischämie sowie nach 1h, 2h, 4h und 8h Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

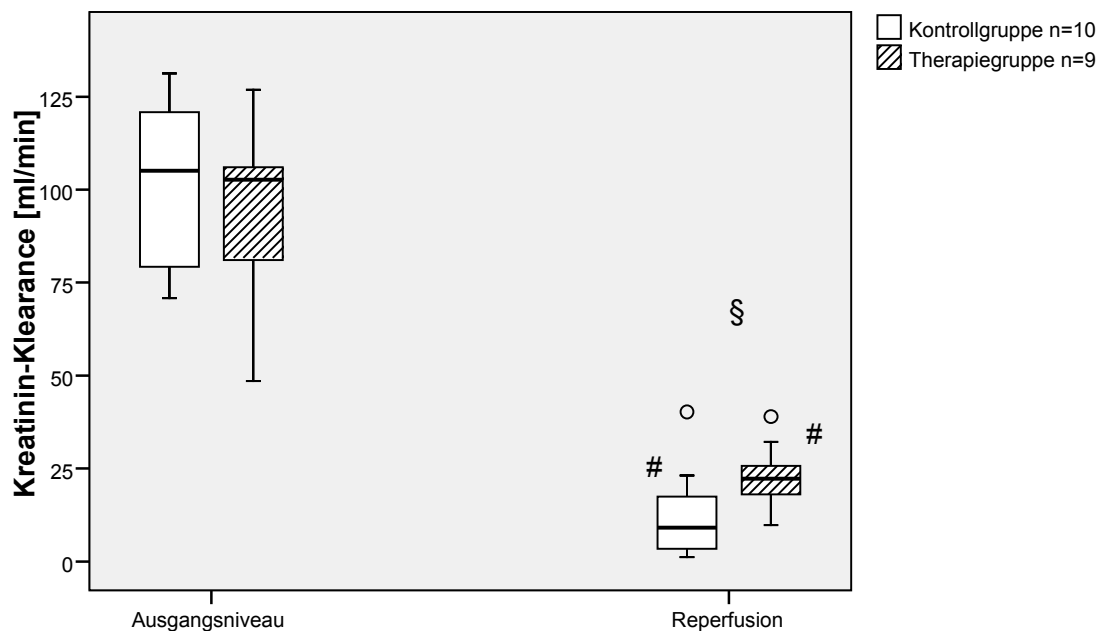
§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

	Vor Aortenokklusion		Nach Aortenokklusion			
	Ausgangsniveau	vor Ischämie	1h Reperfusion	2h Reperfusion	4h Reperfusion	8h Reperfusion
<b>Natrium [mmol/l]</b>						
Kontrollgruppe	139 (125-140)	139 (131-142)	140 (138-141)	139 (138-141)	139 (126-141)	140 (127-141)
Therapiegruppe	138 (121-141)	138 (127-141)	139 (137-141)	138 (122-141)	139 (131-141)	#141 (139-143)
<b>Kalium [mmol/l]</b>						
Kontrollgruppe	3,9 (3,7-4,3)	4,2 (3,8-5)	5,3 (4,6-6,8)	#6,0 (4,5-7,6)	#6,4 (4,4-7,8)	#7,2 (4,9-7,7)
Therapiegruppe	4,1 (3,7-4,3)	4,2 (3,9-4,6)	#5,6 (4,3-6,5)	#7,1 (4,2-7,4)	#6,3 (5,1-7,4)	#5,8 (4,6-7,1)

### Kreatinin-Clearance und Fraktionierte Na-Exkretion

Die Kreatinin-Clearance fiel während der Reperfusion verglichen mit dem Ausgangsniveau in beiden Gruppen signifikant ab ( $P_{\text{kon}}=0,002$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,003$ ). Unter Reperfusion war sie in der Therapiegruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ( $P_{\text{R}}=0,041$ ).

Die fraktionierte Na-Exkretion war innerhalb beider Gruppen unter Reperfusion signifikant erhöht ( $P_{\text{kon}}=0,002$  bzw.  $P_{\text{the}}=0,003$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

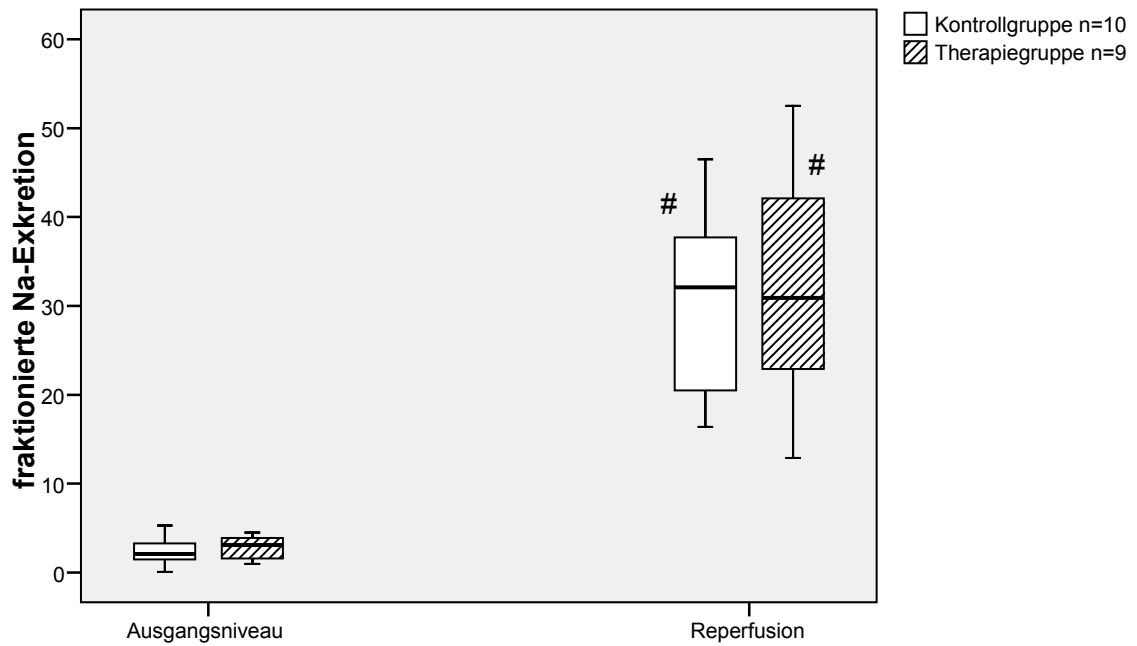


**Abbildung 18: Kreatinin-Clearance**

*Kreatinin-Clearance der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während dem Ausgangsniveau und während der Reperfusion.*

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant



**Abbildung 19: Fraktionierte Na-Exkretion**

Fraktionierte Na-Exkretion der Versuchstiere der Kontrollgruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase das Vehikel) und der Therapiegruppe (Schweine erhielten nach der Ruhephase die Studienmedikation) während des Ausgangsniveaus und während der Reperfusion.

#: Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant

§: Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant

## 4 Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wurde die Hypothese überprüft, ob der i.v. H<sub>2</sub>S-Donor IK1001 protektiv auf die Viszeralorgane Leber, Darm und Niere nach 90 minütiger thorakaler Aortenokklusion wirkt. Insbesondere die Nierenfunktion wurde anhand organspezifischer Parameter untersucht.

### 4.1 Kardiovaskuläres System

Um die Effekte der Therapie auf das kardiovaskuläre System zu untersuchen, wurden die kardiale Funktion und der Blutdruck anhand der folgenden Parameter beobachtet. Des Weiteren wurde die Organdurchblutung von Leber und Niere erfasst. Die Ergebnisse sind in Kapitel 3.1 dargestellt.

Zur Quantifizierung der Herzfunktion wurden das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz und das Schlagvolumen bestimmt. Des Weiteren wurden der zentralvenöse Druck und das intrathorakale Blutvolumen als Parameter der kardialen Vorlast gemessen. Besonders das intrathorakale Blutvolumen korreliert mit der enddiastolischen linksventrikulären Füllung [98]. Zudem wurden der mittlere arterielle und der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck gemessen.

Während der Ischämie, hervorgerufen durch die thorakale Aortenokklusion, kam es zu Änderungen der Hämodynamik. Der mittlere arterielle Druck wurde medikamentös kontrolliert und die kardiale Vorlast durch Infusionen optimiert. Während der Reperfusionphase wurde die Hämodynamik durch Noradrenalin-Gabe unterstützt (Kap. 2.4). Ziel der Kreislaufunterstützung war es, den mittleren arteriellen Druck sowie die Durchblutung der Organe auf Ausgangsniveau zu halten. Ab einer Herzfrequenz von 180 min<sup>-1</sup> wurde die Noradrenalin-Dosis reduziert, um ischämische Herzschäden zu vermeiden.

Die Parameter der kardialen Funktion zeigten eine bessere kardiovaskuläre Funktion in den behandelten Tieren. Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Druck und die kardiale Vorlast unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht, wohingegen Herzfrequenz und Noradrenalinbedarf der Therapiegruppe signifikant geringer waren. Bei identischem Herzzeitvolumen und niedrigerer Herzfrequenz war das Schlagvolumen in den H<sub>2</sub>S behandelten Tieren höher. Folglich konnte durch die Behandlung mit H<sub>2</sub>S die zur Aufrechterhaltung eines hämodynamisch

stabilen Kreislaufs notwendige Noradrenalin-Dosis signifikant reduziert und damit auch die Noradrenalin assoziierten Tachykardie in der zweiten Hälfte der Reperfusion gemindert werden.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorherigen Studie der eigenen Gruppe [80]. Dort ermöglichte die H<sub>2</sub>S-Behandlung ebenfalls die Reduktion der Noradrenalin-Dosis bei konstanter Hämodynamik. Auch eine Reihe weiterer kürzlich veröffentlichter Studien zeigten eine Protektion der kardialen Funktion nach Ischämie/Reperfusion durch H<sub>2</sub>S [25, 44, 82, 83, 85]. Die als ursächlich beschriebenen Wirkmechanismen variieren. Genannt werden unter anderem die Aktivierung von mitochondrialen K<sub>ATP</sub>-Kanälen [44, 82], eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion [25] und antiinflammatorische sowie antiapoptische Effekte [25, 82, 83, 85]. Am Großtiermodell konnte die Protektion der kardialen Funktion nach Herzinfarkt durch verringerte Größe der Infarktzone, niedrigere Plasmaspiegel der Herzenzyme und verbesserte linksventrikuläre Kontraktilität gezeigt werden [85]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen bereits vorhandene und zeigen, dass H<sub>2</sub>S die kardiale Funktion nicht nur nach myokardialem, sondern auch nach abdominellem Ischämie/Reperfusionsschaden verbessert.

Der mittlere arterielle Druck war unter Reperfusion in beiden Gruppen trotz der unterschiedlichen Noradrenalin-Dosen vergleichbar. Folglich muss die Therapie einen vasopressorischen Effekt gehabt haben. Dies deckt sich ebenfalls mit Ergebnissen aus der vorherigen Studie der eigenen Gruppe [80] und mit einer weiteren Studie am Großtiermodell, in der neben einem kardioprotektiven Effekt auch ein erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck nach kardialer Ischämie/Reperfusion festgestellt wurde [85]. In Gegensatz dazu stehen Aussagen anderer Studien, in denen H<sub>2</sub>S als Vasodilatator beschrieben wird, dessen Wirkung durch die Öffnung von K<sub>ATP</sub>-Kanälen vermittelt wird [53]. Diese Effekte wurden sowohl für endogenes [7] als auch für exogenes H<sub>2</sub>S [90] am Kleintiermodell beschrieben.

Diese kontroversen Ergebnisse lassen vermuten, dass die Wirkung von H<sub>2</sub>S auf den Gefäßwiderstand von anderen Faktoren beeinflusst wird. Zum einen ist nicht auszuschließen, dass die in der vorliegenden Studie durch H<sub>2</sub>S reduzierte systemische Entzündungsreaktion das kardiovaskuläre System positiv

beeinflusste und den Noradrenalinbedarf verringerte. Andere Erklärungsmöglichkeiten liefern Studien, die sich mit den physiologischen Effekten von H<sub>2</sub>S im kardiovaskulären System befassen.

2006 konnten Koenitzer et al [49] nachweisen, dass die Wirkungen von H<sub>2</sub>S auf das Gefäßsystem abhängig vom Sauerstoffpartialdruck und der H<sub>2</sub>S-Konzentration sind. Bei einem Sauerstoffpartialdruck von 200 μM (entspricht 150 mmHg) wirken H<sub>2</sub>S-Konzentrationen von 5 – 100 μM vasokonstriktorisch und Konzentrationen von 200 – 300 μM vasodilatatorisch. Herrscht ein Sauerstoffpartialdruck von 40 μM (entspricht 30 mmHg) wirken schon wesentlich geringere H<sub>2</sub>S Konzentrationen vasodilatatorisch. Diese Sauerstoff vermittelte Wirkungsumkehr wird wie folgt erklärt: Bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck liegt H<sub>2</sub>S in seiner ursprünglichen Form vor und senkt den Gefäßwiderstand via Öffnung von K<sub>ATP</sub>-Kanäle. Bei hohen Partialdrücken wird ein Großteil des vorhandenen H<sub>2</sub>S oxidiert und kann somit nicht mehr als Vasodilatator wirken. Koenitzer et al [49] vermuten, dass die Vasokonstriktion auf eines oder mehrere Oxidationsprodukte von H<sub>2</sub>S zurückzuführen ist. Die Unterschiedlichen Ergebnisse könnten daher auf unterschiedlich Sauerstoffpartialdrücke und/oder H<sub>2</sub>S Konzentrationen zurückgeführt werden.

In der vorliegenden Studie fiel der arterielle Sauerstoffpartialdruck in der Frühphase der Reperfusion in beiden Gruppen ab, war aber bei den meisten Tieren stetig über 100 mmHg (Kap. 3.1.4). Obwohl es in einigen Tieren der Kontrollgruppe zum Ende des Versuchs zu einem deutlichen Abfall kam, waren die Unterschiede zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die Ergebnisse von Koenitzer et al [49] wären eine mögliche Erklärung für die vasokonstriktorische Wirkung von H<sub>2</sub>S und den damit zusammenhängenden verminderten Noradrenalin-Bedarf in der vorliegenden Studie. Ob ein niedriger Sauerstoffpartialdruck die Ursache für vasodilatatorische Effekte in anderen Studie war, ist möglich, kann aber nicht sicher beantwortet werden. Die arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid waren in beiden Gruppen vergleichbar und können somit als Ursache für den erhöhten arteriellen Blutdrucks in der Therapiegruppe ausgeschlossen werden.

Vor der Ischämie wurde in der Therapiegruppe ein zur Kontrollgruppe signifikanter Anstieg des Blutdrucks im pulmonalarteriellen Stromgebiet beobachtet. Nach der

Theorie von Koenitzer et al [49] liegt dies an dem naturgemäß höheren Sauerstoffgehalt in der Lunge. Demnach könnte dieselbe H<sub>2</sub>S-Konzentration im pulmonalarteriellen Stromgebiet eine stärkere vasokonstriktorische Wirkung haben, als im restlichen Gefäßsystem. Die pulmonalarteriellen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid (Kap. 3.1.4) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und können somit als Ursache für die Druckerhöhung ausgeschlossen werden.

Die Abhängigkeit der H<sub>2</sub>S Wirkung vom Sauerstoffpartialdruck konnte 2008 von Olsen et al [62-64] bestätigt werden. Allerdings wurde die Vermutung von Koenitzer et al [49], H<sub>2</sub>S sei ein reiner Vasodilatator und die Vasokonstriktion werde durch oxidative Metabolite vermittelt, widerlegt [63]. Stattdessen vermutet die Gruppe um Olsen, dass H<sub>2</sub>S ein Transmitter mit einer zentralen Rolle in der Detektion des Sauerstoffpartialdrucks ist und die hypoxische Reaktion des Gefäßsystems bei Abfall des Sauerstoffpartialdrucks auslöst. Diese Reaktion kann abhängig vom Gewebe sowohl eine Vasokonstriktion, Vasodilatation oder eine multiphasische Antwort sein [62]. Unterstützt wird diese Annahme von Untersuchungen die beschreiben, dass sich die Effekte von Hypoxie [60, 74, 75, 84] und H<sub>2</sub>S [24, 61] auf das Gefäßsystem gleichen.

Der Druckverlauf im pulmonalarteriellen Stromgebiet könnte durch die oben erläuterte Therapie von Olsen et al erklärt werden. Vor der Ischämie erhöhte sich der mittlere pulmonalarterielle Druck in der Therapiegruppe. Es ist bekannt, dass eine Hypoxie eine Kontraktion der pulmonalarteriellen Gefäße und damit einen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks auslöst [57]. Eine Hypoxie war gemäß dem pulmonalarteriellen Sauerstoffpartialdruck zu keinem Zeitpunkt des Versuchs gegeben. Dennoch zeigten die behandelten Tiere eine Vasokonstriktion im pulmonalarteriellen Stromgebiet ohne dass eine Hypoxie vorhanden war. Da das Gefäßsystem zu diesem Zeitpunkte des Versuchs nur durch H<sub>2</sub>S und weder durch die Folgen der Ischämie noch Noradrenalin beeinflusst wurde könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass H<sub>2</sub>S an der Vermittlung des hypoxischen Gefäßreaktion beteiligt ist und unterstützt damit die Theorie von Olsen et al [62]. Während und nach der Aortenokklusion wurde der Blutdruck nicht nur von H<sub>2</sub>S sondern auch von Noradrenalin, weiteren Medikamenten (Kap. 2.4) und den Folgen der Ischämie beeinflusst. Folglich kann die oben beschriebene Theorie von Olsen et al [62] weder weiter bestätigt noch widerlegt werden.

Des Weiteren können Interaktionen von  $H_2S$  mit anderen kardiovaskulären Mediatoren nicht ausgeschlossen werden. So konnte gezeigt werden dass die medikamentöse Blockade der induzierbaren Isoform des Enzyms NO-Synthase von Schweinen im septischen Schock den Noradrenalin-Bedarf senkt und die myokardiale Kontraktilität erhöht [4]. Die arterielle Konzentration von NO wurde in diesem Versuch vor Ischämie, nach zwei und nach acht Stunden Reperfusion bestimmt [nicht gezeigt Daten]. Allerdings zeigten sich im Verlauf und zwischen den Gruppen keine signifikanten Änderungen oder Unterschiede.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung mit  $H_2S$ , durch eine Verbesserung der kardialen Funktion und vasopressorische Wirkung, eine signifikante Reduktion der Noradrenalin-Dosis in der Reperfusionsphase erlaubte. Daraus resultierte eine Minderung der Noradrenalin-assoziierten Tachykardie.

#### **4.2 Stoffwechsel**

Der Stoffwechsel wurde anhand des globalen, hepatischen und renalen Sauerstoffangebots sowie -verbrauchs untersucht. Außerdem wurde die Sauerstoffextraktion des Darms berechnet. Im arteriellen Blut wurden der pH-Wert, die Blutzucker- und die Laktat-Konzentrationen bestimmt, zudem die Laktat- und Pyruvat-Konzentrationen sowie die pH-Werte im portalvenösen, hepatovenösen und renalvenösen Blut gemessen und die Laktat/Pyruvat Quotienten berechnet. Die Stoffwechselfparameter sind in Kapitel 3.2 dargestellt.

Das Sauerstoffangebot des gesamten Organismus sowie der Leber stieg zu Beginn der Reperfusion in beiden Gruppen an. Der globale Sauerstoffverbrauch blieb während des gesamten Versuchs auf Ausgangsniveau. Der Sauerstoffverbrauch der Leber stieg unter Reperfusion in beiden Gruppen leicht an und näherte sich zum Ende des Versuchs wieder dem Ausgangsniveau an. Der Anstieg des Sauerstoffangebots lässt sich mithilfe der hämodynamischen Ergebnisse erklären. Durch die Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin kam es in allen Tieren zu einem erhöhtem Herzzeitvolumen und einem in der Folge erhöhtem Sauerstoffangebot. Sauerstoffangebot und -verbrauch der Niere waren in der Frühphase der Reperfusion in beiden Gruppen vermindert, stiegen im weiteren Verlauf aber wieder auf das Ausgangsniveau an. Die Sauerstoffextraktion des Darms fiel unter Reperfusion in beiden Gruppen stark ab. Wahrscheinlich lag



dies an einem vermehrten Sauerstoffangebot infolge einer erhöhten Durchblutung des Darms und nicht an einem verringerten Verbrauch aufgrund von Organschäden. Für eine erhöhte Durchblutung des Darms spricht auch der vermehrte Blutfluss in der V. porta (Kap. 3.1.3) und das durch Noradrenalin erhöhte Herzzeitvolumen in der ersten Hälfte der Reperfusion (Kap. 3.1.2). Da der tatsächliche Blutfluss und Sauerstoffverbrauch in den Mesenterialgefäßen nicht gemessen wurde, kann ein verringerter Verbrauch dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die arterielle Blutzucker-Konzentration zeigte sich weder durch die Ischämie noch durch die Therapie beeinflusst und blieb während des gesamten Versuchs auf Ausgangsniveau. Mit Beginn der Reperfusion zeigte sich in allen Tiere eine metabolische Azidose, welche auf den anaeroben Stoffwechsel während der Ischämie zurückzuführen ist. Dies wurde durch die erhöhten Laktatspiegel bestätigt. Im weiteren Verlauf der Reperfusion stieg der pH wieder leicht an, erreichte aber nicht mehr das Ausgangsniveau. Der parallele Abfall der Laktatspiegel zeigt, dass sich die Stoffwechsellage nach der Ischämie wieder normalisiert und die sauren Metabolite abgebaut werden. Die anaerobe Stoffwechsellage während der Ischämie zeigte sich ebenfalls in den Laktat/Pyruvat Quotienten, die nach einer und zwei Stunden Reperfusion in beiden Gruppen signifikant erhöht waren. Die Unterschiede zwischen den metabolischen Parameter beider Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. Demnach hat H<sub>2</sub>S in der applizierten Dosis keinen Einfluss auf den systemischen Stoffwechsel. Einzig der renale Sauerstoffverbrauch der Therapiegruppe zeigte einen zeitweiligen Abfall in der Frühphase der Reperfusion. Die Unterschiede waren allerdings nur verglichen zum Ausgangsniveau und nicht zur Kontrollgruppe signifikant. Der Stoffwechsel der Niere wird in Kapitel 4.6 genauer diskutiert.

In vorherigen Studien am Kleintiermodell wurde die Induktion eines „suspended animation like state“ durch H<sub>2</sub>S beschrieben [8, 9]. Dieser war charakterisiert durch verminderten Sauerstoffbedarf und Hypothermie. In der vorangegangenen Studie der eigenen Gruppe am Großtiermodell konnten diese Ergebnisse bestätigt werden [80]. Neben der Reduktion des Sauerstoffverbrauchs, der Kohlenstoffdioxidproduktion und der Körpertemperatur führte die H<sub>2</sub>S-Behandlung am Ende des Versuchs zu einer höheren Blutzuckerkonzentration und schwächte die Hyperlaktatämie ab. Über den ursächlichen Wirkmechanismus der reduzierten

Stoffwechselaktivität kann nur spekuliert werden. Es wird angenommen, dass die reversible Hemmung der mitochondrialen Respiration eine zentrale Rolle spielt [8, 72, 80]. Die Beteiligung eines weiteren Wirkmechanismus von H<sub>2</sub>S, der Öffnung von K<sub>ATP</sub>-Kanälen, ist ebenfalls möglich. So konnte bereits gezeigt werden, dass die Behandlung mit dem K<sub>ATP</sub>-Kanalblocker HMR1402 eine metabolische Azidose mit Hyperlaktatämie in Schweinen verursacht [3]. Demzufolge wäre es denkbar, dass die Öffnung von K<sub>ATP</sub>-Kanälen das Gegenteil – nämlich eine Abschwächung der metabolischen Azidose und Reduktion der Hyperlaktatämie – bewirkt. Die Rolle von H<sub>2</sub>S als K<sub>ATP</sub>-Kanalöffner ist bereits in zahlreichen Studien beschrieben [17, 53, 90].

Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Effekte von H<sub>2</sub>S auf den Stoffwechsel, sowie die Induktion eines „suspended animation like state“ konnte mit der vorliegenden Studie nur teilweise bestätigt werden. H<sub>2</sub>S verursachte eine Reduktion der Herzfrequenz (Kap. 3.1.1) und der Körpertemperatur (Kap. 3.2.1) in der zweiten Hälfte der Reperfusion. Allerdings wurden keine Auswirkungen auf den systemischen Sauerstoffverbrauch (Kap. 3.2.1), die Hyperlaktatämie (Kap. 3.2.4), die Laktat/Pyruvat-Quotienten (Kap. 3.2.5) oder den Blutzucker (Kap. 3.2.4) infolge der Therapie beobachtet. Im Unterschied zur vorherigen Studie der eigenen Gruppe [80] wurde in dieser Studie die H<sub>2</sub>S-Dosis reduziert und die Ischämiezeit (30 min vs. 90 min) verlängert. Der restliche Versuchsablauf war identisch. Die längere Ischämiezeit führte zu einer stärker ausgeprägten Stoffwechselentgleisung. Die arterielle Laktat-Konzentration stieg auf ein höheres Niveau (Median nach 1h Reperfusion: 11,2 mmol/l vs. 7 mmol/l) und die arteriellen pH-Werte waren niedriger (Median nach 1h Reperfusion: 7,20 vs. 7,38). Die Blutzuckerspiegel in der vorliegenden Studie zeigten im Verlauf keine signifikanten Änderungen.

Die im Vergleich zur Vorstudie geringeren Auswirkungen von H<sub>2</sub>S auf den Stoffwechsel sind wahrscheinlich auf die Reduktion der Dosis zurückzuführen. Es lässt sich daher vermuten, dass die Stoffwechseldepression durch H<sub>2</sub>S dosisabhängig ist. Da keine Stoffwechselreduktion messbar war ist anzunehmen, dass die in der zweiten Hälfte der Reperfusion gemessene Hypothermie, nicht wie im Kleintiermodell [8, 9] eine Folge des reduzierten Stoffwechsels, sondern eine Folge der gehemmten Entzündungsreaktion war.

In einer vorangegangenen Studie kam es zum Ende des Versuches zur Abnahme des Sauerstoffangebotes in den mit H<sub>2</sub>S behandelten Tieren [80]. Vermutlich ist dies auf die pulmonale Toxizität zurückzuführen. Durch eine Reduktion der H<sub>2</sub>S-Dosis konnte dieser Effekt in der vorliegenden Studie vermieden werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass H<sub>2</sub>S in der applizierten Dosis den systemischen Stoffwechsel der Versuchstiere nicht oder nicht messbar beeinflusste. Der globale Sauerstoffverbrauch blieb während der gesamten Versuchsdauer konstant und war zwischen den Gruppen vergleichbar. Die verringerte Sauerstoffextraktion des Darms ist wahrscheinlich auf ein erhöhtes Angebot während der Reperfusion zurückzuführen. Eine Abnahme des Sauerstoffangebots infolge der pulmonalen Toxizität von H<sub>2</sub>S konnte durch Reduktion der Dosis verhindert werden.

#### **4.3 Entzündungsreaktion**

Die systemische Entzündungsreaktion wurde anhand der Entzündungsparameter IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  untersucht. Diese wurden an den Messzeitpunkten vor Ischämie, nach zwei und nach acht Stunden Reperfusion im arteriellen Blut bestimmt. Die Entzündungsparameter sind in Kapitel 3.3 dargestellt.

In der Kontrollgruppe stiegen alle drei Entzündungsparameter im Verlauf der Reperfusion an und waren nach achtstündiger Reperfusion auf ihrem Maximum. In der Therapiegruppe erreichten IL-1 $\beta$  und IL-6 ihr Maximum nach zweistündiger Reperfusion und näherten sich am Versuchsende wieder dem Ausgangsniveau an. Nach zwei Stunden Reperfusion war der IL-6 Blutspiegel signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Nach acht Stunden Reperfusion traf dies sowohl für den IL-6- als auch für den IL-1 $\beta$  Blutspiegel zu. Der Entzündungsparameter TNF- $\alpha$  stieg in beiden Gruppen signifikant an und zeigte sich durch die Therapie nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse zeigten eine abgeschwächte systemische Entzündungsreaktion der Therapiegruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen nahm im Verlauf der Reperfusion zu. Während die Entzündungsreaktion in der Kontrollgruppe stetig zunahm, erreichten die Blutspiegel der Interleukine IL-1 $\beta$  und IL-6 in der Therapiegruppe bereits in der Frühphase der Reperfusion ihr Maximum. Das Herzzeitvolumen, der mittlere arterielle Druck und der systemische

Sauerstoffverbrauch waren in beiden Gruppen vergleichbar und können daher als Ursache für die unterschiedliche Intensität der Entzündungsantwort ausgeschlossen werden. Demnach wirkt H<sub>2</sub>S direkt oder indirekt antiinflammatorisch.

Die abgeschwächte Entzündungsreaktion in der Therapiegruppe ging mit einem vorübergehenden Anstieg der Hämoglobin-Konzentration (Kap. 3.1.5) in der Kontrollgruppe nach zwei sowie nach vier Stunden Reperfusion einher. In der Therapiegruppe blieb die Hämoglobin-Konzentration verglichen zum Ausgangsniveau unverändert. Da die Flüssigkeitszufuhr beider Gruppen identisch und die Urinproduktion in der Kontrollgruppe geringer war, kam die Hämokonzentration vermutlich durch Flüssigkeitsverluste in das Interstitium zustande. Ursächlich dafür könnte eine höhere Gefäßpermeabilität infolge der stärkeren Entzündungsreaktion in der Kontrollgruppe sein. Demnach würde H<sub>2</sub>S die Gefäßpermeabilität indirekt durch die Hemmung der Entzündungsreaktion oder durch einen anderen unbekanntem Effekt senken. Die Hämokonzentration zeigte sich gleichermaßen im arteriellen, portalvenösen, hepatovenösen und renalvenösen Blut. Von einer organspezifischen Wirkung ist daher nicht auszugehen.

Über den genauen Wirkmechanismus, der für die antiinflammatorische Wirkung verantwortlich ist, kann beim aktuellen Forschungsstand nur spekuliert werden. Im folgenden Abschnitt werden denkbare Mechanismen diskutiert.

H<sub>2</sub>S könnte indirekt antiinflammatorisch durch Reduktion der Körpertemperatur wirken. Der Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und Entzündungsreaktion ist bereits hinreichend belegt [1, 2, 16]. Gegen diese Möglichkeit spricht der zeitliche Verlauf. Der Entzündungsparameter IL-6 zeigte sich bereits in der Frühphase der Reperfusion durch die Therapie beeinflusst, wohingegen sich eine signifikante Hypothermie erst in der zweiten Hälfte der Reperfusion einstellte. Daher folgte in diesem Experiment die Hypothermie zeitlich der verringerten Entzündungsreaktion und nicht umgekehrt. Zudem war die beobachtete Hypothermie moderat. Vor der Ischämie betrug die mediane Temperaturdifferenz zwischen den Gruppen 1 °C und nach acht Stunden Reperfusion 2,8 °C. Eine Reduktion der Interleukinkonzentrationen in Schweinen im hämorrhagischen Schock wurde hingegen erst bei tiefen Hypothermien

(Körpertemperatur 20 °C) beobachtet [16]. Dies und die Tatsache, dass eine Hemmung der Entzündungsreaktion durch H<sub>2</sub>S bereits mehrfach in Kleintiermodellen mit konstanter Körpertemperatur nachgewiesen wurde [25, 26, 43, 82, 93], sprechen dafür, dass die Hypothermie als Folge der gehemmten Entzündung und nicht als deren Ursache zu sehen ist. Zudem würde man bei einer Wirkung durch Hypothermie eine Reduktion des Sauerstoffmetabolismus in den betreffenden Organen erwarten, was in unserem Fall nicht gegen ist.

Folglich ist es wahrscheinlich, dass die niedrigen Blutspiegel der Entzündungsparameter das Resultat einer direkten antiinflammatorischen Wirkung von H<sub>2</sub>S sind. In der Literatur werden aktuell sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkungen von H<sub>2</sub>S diskutiert. Unumstritten scheint, dass H<sub>2</sub>S eine wichtige Rolle als Entzündungsmodulator einnimmt [53, 106]. In mehreren in vivo Ischämie/Reperfusion-Modellen in Kleintieren konnten bereits antiinflammatorische und antiapoptotische Effekte von H<sub>2</sub>S nachgewiesen werden [43, 82, 93]. Zum Teil wird beschrieben, dass die Wirkungen über Hemmung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NfκB vermittelt werden [82, 93]. Organprotektive Wirkungen in Ischämie/Reperfusion-Modellen durch antiinflammatorische Wirkungen von H<sub>2</sub>S konnten bereits für das Herz [82], die Leber [43] und die Niere [93] nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden weitere entzündungshemmende Wirkmechanismen wie Hemmung der Leukozytenfunktion [82] und die Funktion als Antioxidans [43] beschreiben. Mit der vorliegenden Studie konnte eine entzündungshemmende Wirkung von H<sub>2</sub>S in der Ischämie/Reperfusion induzierten Entzündungsreaktion auch am Großtiermodell bestätigt werden.

Antiinflammatorische Effekte von H<sub>2</sub>S konnten ebenfalls in anderen Tierversuchsmodellen nachgewiesen werden. H<sub>2</sub>S schwächt die Entzündungsreaktion nach Rauchgas induzierter Lungenentzündung [26] und hemmt die Leukozyten-Endothel Interaktion bei akuter Entzündung [106].

Im Gegensatz dazu wurden in verschiedenen Studien proinflammatorische Effekte von H<sub>2</sub>S beschrieben. In einem in vitro Versuch mit der humanen Monozyten Zelllinie U937 wurde 2007 nachgewiesen, dass die Exposition mit H<sub>2</sub>S die Produktion der Chemokine TNF-α, IL-1β sowie IL-6 über einen NfκB vermittelten Signalweg erhöht [109]. Weitere proinflammatorische Wirkungen von H<sub>2</sub>S wurden

in mehreren in vivo Sepsis-Modellen an Mäusen beobachtet. Sowohl die vermehrte Produktion von Interleukinen und Chemokinen durch NfκB Aktivierung [107] als auch die Aktivierung von Leukozyten [108] sind beschrieben. In denselben Studien konnte eine Reduktion der Entzündungsreaktion durch Hemmung der endogenen H<sub>2</sub>S-Produktion erzielt werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass H<sub>2</sub>S eine Rolle als proinflammatorischer Mediator in der Sepsis spielt.

Warum es in den Versuchsmodellen Ischämie und Sepsis zu diesen gegensätzlichen Ergebnissen kam ist unklar. Einerseits könnte dies an Unterschieden in der Applikationsform, der Applikationszeit oder in der Konzentration von H<sub>2</sub>S bzw. des Donors liegen. Es ist bekannt, dass H<sub>2</sub>S in hohen Dosen toxisch wirkt und somit eine Entzündungsreaktion auslösen, oder verstärken kann. Daher könnte man vermuten, dass die proinflammatorischen Effekte auf eine zu hohe Dosis zurückzuführen sind. Dagegen spricht allerdings, dass in mehreren der oben beschriebenen Studien die Hemmung der endogenen H<sub>2</sub>S-Produktion, bei ansonsten identischer Versuchsdurchführung, zu gegenteiligen Ergebnissen, wie die Applikation von exogenem H<sub>2</sub>S, führte. Hemmung der endogenen H<sub>2</sub>S-Produktion wirkte bei einem Ischämie/Reperfusionen-Modell pro- [93] und bei Sepsis-Modellen antiinflammatorisch [107, 108]. Eine zufrieden stellende Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse besteht demnach nicht. Ursachen können in Versuchsaufbau oder Durchführung, der H<sub>2</sub>S Konzentration, Applikationsform oder Applikationszeit, aber auch in Unterschieden der Pathomechanismen der untersuchten Krankheitsbilder, vermutet werden.

Ein weiterer möglicher Wirkmechanismus der antiinflammatorische Effekte ist die Induktion eines „suspended animation like state“ durch H<sub>2</sub>S, charakterisiert durch Hypothermie und verringerten Sauerstoffbedarf. In früheren Studien konnte die Hypoxietoleranz von Mäusen dadurch erhöht werden [8, 9]. Bei der Induktion eines „suspended animation like state“ spielt die Wirkung von H<sub>2</sub>S als Sauerstoffantagonist in der Atmungskette eine wichtige Rolle. Laut der Theorie von Roth et al könnte H<sub>2</sub>S auf diese Weise den Sauerstoffverbrauch von Zellen senken und dadurch deren Ischämietoleranz erhöhen [72]. Eine erhöhte Ischämietoleranz könnte die Menge an proinflammatorischen Mediatoren und freien Sauerstoffradikalen die vor allem in der Reperusionsphase entstehen

reduzieren und folglich eine abgeschwächte Entzündungsreaktion erklären. Die Kriterien eines „suspended animation like state“ wurden in der vorliegenden Studie nur zum Teil erfüllt. Zwar kam es in der zweiten Hälfte der Reperfusion zu einer Hypothermie, aber es wurde keine Reduktion des systemischen Sauerstoffverbrauchs beobachtet. In der vorherigen Studie der eigenen Gruppe mit identischem Versuchsaufbau hingegen konnte ein verminderter systemischer Sauerstoffverbrauch der ebenfalls mit einer Hypothermie einherging nachgewiesen werden [80]. Dass in der vorliegenden Studie kein verminderter Sauerstoffverbrauch zu beobachten war, könnte an der im Vergleich zu Vorstudie reduzierten H<sub>2</sub>S-Dosis liegen. Unklar ist auch, ob dieser Wirkmechanismus die oben beschriebenen proinflammatorischen Effekte von H<sub>2</sub>S in der Sepsis erklären kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass H<sub>2</sub>S die Ischämie/Reperfusion-induzierte Entzündungsreaktion hemmt. Vorliegende Ergebnisse aus Kleintiermodellen konnten mit dieser Studie auch am Großtiermodell bestätigt werden. Des Weiteren scheint H<sub>2</sub>S die entzündungsassoziierte Gefäßpermeabilität zu senken. Über die ursachlichen Wirkmechanismen kann allerdings weiterhin nur spekuliert werden.

#### **4.4 Leber und Darm**

Die Hämodynamik und der Stoffwechsel der intestinalen Organe Leber und Darm wurde anhand des Blutflusses in der A. hepatica und der V. porta, des Sauerstoffverbrauchs bzw. der Sauerstoffextraktion und der pH-Werte sowie Laktat/Pyruvat-Quotienten im portal- und hepatovenösen Blut. Die Ergebnisse sind in Kapittel 3.1 und 3.2 und dargestellt.

Zur Interpretation der Ergebnisse von Leber und Darm muss gesagt werden, dass aufgrund der optimierten Ischämiezeit für die Niere keine ischämiebedingten Schäden zu erwarten waren. Bei Untersuchungen von Leber und Darm, werden üblicherweise längere Ischämiezeiten gewählt [86, 96, 97].

Die arterielle Durchblutung der Leber blieb in beiden Gruppen unverändert gegenüber dem Ausgangsniveau. Der Zufluss zur Leber durch die V. porta stieg zu Beginn der Reperfusion, bedingt durch das gestiegene Herzzeitvolumen, an. Ein Effekt der Therapie war nicht zu erkennen.

Frühere Studien beschreiben  $H_2S$  als einen Vasodilatator mit besonderem Effekt auf die Widerstandsgefäße, wobei die Sensitivität für Arteriolen im mesenterialen Stromgebiet besonders hoch war [17]. Diese Effekte lassen sich mit der vorliegenden Studie nicht belegen. Eine Relaxierung der Widerstandsgefäße im mesenterialen Stromgebiet hätte sich durch einen erhöhten Blutfluss in der V. porta bemerkbar gemacht. Allerdings muss auch erwähnt werden, dass eine relaxierende Wirkung auf die Mesenterialgefäße durch die Applikation von Noradrenalin aufgehoben worden sein könnte.

Zu Beginn der Reperfusion kam es in beiden Gruppen zu einem reaktiv erhöhten Fluss in der V. porta, allerdings ohne messbare Effekte der Therapie. Der Sauerstoffverbrauch der Leber stieg in der Frühphase der Reperfusion verglichen zum Ausgangsniveau an, während an den restlichen Messungen keine signifikanten Unterschiede zu erkennen waren. Effekte der Therapie waren nicht zu erkennen. Die Sauerstoffextraktion des Darms fiel zu Beginn der Reperfusion deutlich ab und stieg danach langsam wieder an. Dies war vermutlich eine Folge des erhöhten systemischen Sauerstoffangebots verursacht durch das infolge der Noradrenalin Applikation gestiegene Herzzeitvolumen und kein Zeichen einer Organschädigung. Die Laktat/Pyruvat Quotienten waren aufgrund des anaeroben Stoffwechsels während der Ischämie im hepato- und portalvenösen Blut erhöht. Passend dazu waren die entsprechenden pH-Werte erniedrigt. Ein Effekt der Therapie konnte nicht festgestellt werden. Demnach hat  $H_2S$  in der applizierten Dosis keine Auswirkung auf den Stoffwechsel der intestinalen Organe Leber und Darm nach 90 minütiger thorakaler Aortenokklusion. Über die Funktion von Leber und Darm lassen sich keine weiteren Aussagen treffen, da keine organspezifischen Parameter bestimmt wurden. In einem Ischämie-Reperfusion Modell an Kleintieren konnte eine Reduktion der histologischen Schäden der Leber durch  $H_2S$  gezeigt werden [43]. In den histologischen Untersuchungen der vorliegenden Studie konnten keine erkennbaren Effekte der Therapie auf die Leber festgestellt werden [nicht gezeigte Daten]. Ursächlich dafür könnten die in der vorliegenden Studie kürzere Reperusionszeit, eine geringere  $H_2S$ -Konzentration oder Unterschiede zwischen den verschiedenen Spezies sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Organdurchblutung durch die individuelle Applikation von Noradrenalin in beiden Gruppen konstant gehalten



wurde. Auswirkungen auf den Stoffwechsel von Leber und Darm durch H<sub>2</sub>S konnten nicht festgestellt werden.

#### **4.5 Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion der Nieren**

Durchblutung und Stoffwechsel wurden nur anhand der rechten Niere untersucht. Für die Interpretation der Ergebnisse wird angenommen, dass sich Durchblutung und Stoffwechsel beider Nieren nicht unterscheiden.

Die Durchblutung der Nieren wurde anhand des Blutflusses in der A. renalis (Kap. 3.1.3) und der Stoffwechsel anhand des Sauerstoffsverbrauchs (Kap. 3.2.2), der Laktat/Pyruvat Quotienten (Kap. 3.2.5) und der pH-Werte (Kap. 3.2.3) im renalvenösen Blut untersucht.

Die Nieren-Durchblutung und das renale Sauerstoffangebot waren in der Therapiegruppe nach einer Stunde Reperfusion vorübergehend vermindert. Im restlichen Verlauf waren keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangsniveau festzustellen. Dazu äquivalent war der renale Sauerstoffverbrauch in der Frühphase der Reperfusion vermindert, stieg aber in beiden Gruppen im weiteren Verlauf wieder an. Allerdings hielt die signifikante Reduktion des Sauerstoffverbrauchs in der Therapiegruppe nach der Ischämie länger an als in der Kontrollgruppe. Dies lässt auf eine Stoffwechselreduktion der Niere infolge der Therapie schließen. Allerdings waren die Unterschiede verglichen zur Kontrollgruppe nicht signifikant und es fanden sich keine Korrelate in den Laktat/Pyruvat-Quotienten oder pH-Werten im renalvenösen Blut. Diese spiegelten die anaerobe Stoffwechsellage während der Ischämie wieder, zeigten aber keine Effekte der Therapie.

Um die Nierenfunktion zu beurteilen, wurden die Urinproduktion, die Kreatinin-Konzentration im Plasma und die Konzentrationen von Natrium und Kalium bestimmt. Außerdem wurden die glomeruläre und tubuläre Funktion der Nieren anhand der Kreatinin-Clearance und der fraktionierten Na<sup>+</sup>-Exkretion untersucht [100]. Diese wurden nach den Formeln in Kapitel 2.8.7 berechnet. Die Nierenparameter sind in Kapitel 3.4 dargestellt.

Während der Reperfusionsphase nahm die Urinproduktion innerhalb beider Gruppen zu. Der Unterschied zum Ausgangsniveau war nur innerhalb der

Therapiegruppe signifikant. Des Weiteren war die Urinproduktion der Therapiegruppe während der Reperfusionphase verglichen zur Kontrollgruppe signifikant höher. In absoluter Menge produzierten die behandelten Tiere durchschnittlich zwei- bis dreimal mehr Urin als die nicht behandelten. Die Plasma-Kreatinin Konzentration stieg unter Reperfusion ebenfalls innerhalb beider Gruppen an. Während es in der Frühphase der Reperfusion noch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab, war die Plasma-Kreatinin Konzentration der Therapiegruppe nach acht Stunden Reperfusion signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Während die Natrium-Konzentration weitestgehend konstant blieb, stieg die Kalium-Konzentration in allen Tieren an, erreichte nach der ersten Hälfte der Reperfusion ihr Maximum und fiel dann wieder leicht ab. Am Ende der Reperfusion zeigte sich in der Therapiegruppe eine verringerte Kalium-Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Zusammengefasst zeigten die Ergebnisse eine in beiden Gruppen eingeschränkte Nierenfunktion in der Reperfusionphase. Die erhöhte Urinproduktion und die geringere Kreatinin-Konzentration am Ende der Reperfusion sprechen für eine bessere Nierenfunktion in den behandelten Tieren gegenüber den nicht behandelten. Folglich verringerte die Behandlung mit  $H_2S$  die Folgen des Ischämie/Reperfusionsschadens auf die Nieren. Der Anstieg Kreatinin-Konzentration könnte allerdings nicht nur durch die eingeschränkte Nierenfunktion sondern auch durch Folgen der Ischämie wie metabolische Azidose und Zellnekrosen bedingt gewesen sein.

Betrachtet man nun die Parameter der glomerulären und tubulären Funktion fällt auf, dass sich sowohl die Kreatinin-Clearance als auch die fraktionierte  $Na^+$ -Exkretion unter Reperfusion in beiden Gruppen signifikant verschlechterten. Dennoch zeigte die Kreatinin-Clearance einen Effekt der Therapie. Diese war in der Reperfusionphase, obwohl im Vergleich zum Ausgangsniveau verringert, in den mit  $H_2S$  behandelten Tieren signifikant höher als in den nicht behandelten. Die tubuläre Funktion verschlechterte sich, angezeigt durch einen signifikanten Anstieg der fraktionierten  $Na^+$ -Exkretion, in beiden Gruppen gleichermaßen und wurde durch die Therapie nicht beeinflusst. Die in beiden Gruppen vorhandene Nierendysfunktion, angezeigt durch den Kreatinin-Anstieg im Serum, eine reduzierte Kreatinin-Clearance und einer erhöhten fraktionierten Natrium-Exkretion ging mit einer in der Therapiegruppe signifikant erhöhten Urinproduktion einher.

Eine gesteigerte Urinproduktion kann zum einen durch eine erhöhte Primärharnproduktion oder durch verminderte Resorption des filtrierten Plasmawassers zustande kommen. Die Primärharnproduktion ist abhängig von der glomerulären Funktion welche durch den glomerulären Perfusionsdruck und die Durchlässigkeit der glomerulären Membran beeinflusst wird. Die tubuläre Funktion und damit die Fähigkeit der Niere Wasser und Elektrolyte zu resorbieren wird durch energieabhängige Transportvorgänge in den Tubuluszellen getragen [28, 78, 91]. Da sich Nierendurchblutung und fraktionierte Natrium-Exkretion zwischen den Gruppen nicht unterscheiden, ist das erhöhte Urinvolumen am ehesten durch eine bessere glomeruläre Funktion und die damit erhöhte Primärharnproduktion zu erklären. Dies wird von der Kreatinin-Clearance bestätigt, die ebenfalls für eine verbesserte glomeruläre Funktion in der Therapiegruppe spricht. Demnach waren die Folgen des Ischämie/Reperfusionsschadens in den behandelten Tieren durch Protektion der glomerulären Funktion vermindert.

Welcher Wirkmechanismus für die Organprotektion verantwortlich war, ist unklar. Da die hämodynamischen Parameter und das renale Sauerstoffangebot konstant waren, kann eine prärenale Ursache ausgeschlossen werden.

Die Wirkung von  $H_2S$  auf die Kreatinin-Clearance und damit auf die glomeruläre Funktion kann möglicherweise durch physiologische Effekte von  $H_2S$  in der Niere erklärt werden. In einer kürzlich publizierten Studie über die Rolle von  $H_2S$  in der Regulation der Nierenfunktion wurde festgestellt, dass die Applikation des  $H_2S$ -Donors NaHS in die Nierenarterie die glomeruläre Filtrationsrate und damit die glomeruläre Funktion erhöht. Dieser Effekt ging mit einer Steigerung des renalen Blutflusses einher [104]. In weiteren Untersuchungen wurde nur L-Cystein als Substrat für endogenes  $H_2S$  in die Nierenarterie appliziert. Dies führte zum Anstieg der renalen  $H_2S$ -Konzentration und der glomerulären Filtrationsrate ohne den renalen Blutfluss zu beeinflussen [104]. Eine erhöhte glomeruläre Funktion ohne Beeinflussung des renalen Blutflusses liegt auch in der vorliegenden Studie vor. Dieser Effekt kann zum einen bedingt sein durch einen erhöhten glomerulären Filtrationsdruck, infolge konstriktischer bzw. relaxierender Effekte von  $H_2S$  auf die afferenten und efferenten glomerulären Arterien. Zum anderen könnte  $H_2S$  die Durchlässigkeit der glomerulären Membran durch Effekte auf die Mesangium Zellen und die Podozyten erhöht haben. Es wurde bereits berichtet, dass diese

Zellen als Reaktion auf vasoaktive Hormone die glomeruläre Filtrationsrate erhöhen können [69, 87].

Ein weiterer möglicher organprotektiver Mechanismus lässt sich hinter der Reduktion des renalen Sauerstoffverbrauchs in der Therapiegruppe vermuten. Der renale Sauerstoffverbrauch, der mit H<sub>2</sub>S behandelten Tiere, war während der ersten Hälfte der Reperfusion verglichen zum Ausgangsniveau reduziert. Ein reduzierter Metabolismus der Niere während der Ischämie könnte die Ischämietoleranz erhöhen und die Organprotektion erklären [72]. Eine H<sub>2</sub>S induzierte Reduktion des systemischen Sauerstoffverbrauchs konnte bereits an Kleintieren [8] und in der vorherigen Studie der eigenen Gruppe [80] am Großtiermodell nachgewiesen werden. In einer aktuellen Studie [10], konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass sich eine H<sub>2</sub>S induzierte Stoffwechselreduktion positiv auf die Nierenfunktion nach renalem Ischämie/Reperfusionsschaden auswirkt. In der vorliegenden Studie konnte vermutlich aufgrund der reduzierten H<sub>2</sub>S-Dosis keine Änderung des systemischen Sauerstoffverbrauchs beobachtet werden. Auch der Sauerstoffverbrauch der Leber und die Sauerstoffextraktion des Darms zeigen keinen Einfluss der Therapie. Warum lediglich der Stoffwechsel der Niere beeinflusst wurde kann nicht beantwortet werden. Eventuell sind die Zellen der Nieren besonders empfindlich gegenüber H<sub>2</sub>S. Dafür spricht, dass die Niere eines der Organe mit der höchsten endogenen H<sub>2</sub>S Produktion ist [23]. Allerdings muss auch gesagt werden, dass die gemessenen Unterschiede im renalen Sauerstoffverbrauch nicht gegenüber der Kontrolle, sondern nur gegenüber dem Ausgangsniveau signifikant waren.

Des Weiteren kann die bessere renale Funktion mit der verminderten systemischen Entzündungsreaktion in der Therapiegruppe in Verbindung gebracht werden. Die Wirkungen der Therapie auf die systemische Entzündungsreaktion wurden im Kapitel 4.4 diskutiert. 2008 konnten Triptara et al [93] zeigen, dass die Blockade von endogenem H<sub>2</sub>S die renale Dysfunktion nach einem Ischämie/Reperfusionsschaden verschlimmert und die Applikation von exogenem H<sub>2</sub>S protektiv wirkt. Die Organprotektion wurde in histologischen Untersuchungen festgestellt und ging wie in der vorliegenden Studie mit einer gehemmten Entzündungsreaktion einher. 2009 konnte dies von einer weiteren Studie, die ebenfalls verminderte histologische Schäden nach renaler Ischämie/Reperfusion durch H<sub>2</sub>S-Vorbehandlung feststellte, bestätigt werden [105]. Histologische

Unterschiede konnten in der vorliegenden Studie allerdings weder in Niere, Leber oder Darm festgestellt werden [nicht gezeigte Daten]. Hierzu muss gesagt werden, dass die oben beschriebenen histologischen Ergebnisse nach einer Reperfusionphase von 72 Stunden beobachtet wurden [93]. Folglich ist es denkbar, dass das Ausbleiben histologisch sichtbarer antiapoptotischer Effekte an der kurzen Reperfusionphase in der vorliegenden Studie lag. Ein weiterer Grund könnte die Abhängigkeit der H<sub>2</sub>S-Wirkung von der Gewebekonzentration sein. In der oben beschriebenen Studie von Tripatara et al [93] wurde H<sub>2</sub>S topisch angewendet indem der H<sub>2</sub>S-Donor NaHS auf die zuvor chirurgisch präparierten Nieren gegeben wurde. Im Gegensatz zu der systemischen Anwendung in der vorliegenden Studie könnte so eine höhere Gewebekonzentration erreicht worden sein.

Zusätzlich könnte die H<sub>2</sub>S induzierte Hypothermie einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion gehabt haben. Es ist unumstritten, dass Hypothermie die renale Ischämietoleranz erhöht [55, 58]. Allerdings trat eine signifikante Reduktion der Körpertemperatur erst in der zweiten Hälfte der Reperfusion ein und der maximale Temperaturunterschied betrug lediglich 2,7 °C. Folglich scheint die Hypothermie keine ausschlaggebende Rolle in der Organprotektion durch H<sub>2</sub>S zu spielen.

Auffallend ist, dass in der vorliegenden Studie lediglich die glomeruläre und nicht die tubuläre Funktion durch die Therapie beeinflusst worden zu sein scheint. Im Gegensatz hierzu konnte in vorherigen Studien eine Protektion sowohl der glomerulären als auch der tubulären Funktion durch H<sub>2</sub>S nach renaler Ischämie/Reperfusion nachgewiesen werden [93]. Dieser Widerspruch lässt sich mithilfe einer Studie über die physiologische Rolle von H<sub>2</sub>S in der Regulation der Nierenfunktion erklären [104]. Dort führte die Applikation von H<sub>2</sub>S in der Nierenarterie zu einer Zunahme der glomerulären Filtration und zum Anstieg der fraktionierten Natrium-Exkretion. Es ist wahrscheinlich, dass diese Wirkung durch die Hemmung spezifischer Ionentransporter in den Tubuluszellen vermittelt wird [104]. Unklar ist ob es sich hierbei um eine reversible oder irreversible Hemmung handelt. Bezieht man diese Erkenntnisse auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie, ergibt sich folgende mögliche Erklärung für die selektive Beeinflussung der glomerulären Funktion. H<sub>2</sub>S könnte die fraktionierte Natrium-Exkretion in den behandelten Tieren durch Hemmung von tubulären Transportprozessen erhöht haben. Die fraktionierte Natrium-Exkretion war in den nicht behandelten Tieren

ebenfalls erhöht, was als Einschränkung der tubulären Funktion infolge der Ischämie zu werten ist. Demnach lässt sich argumentieren, dass der nicht signifikante Unterschied in der fraktionierten Natrium-Exkretion zwischen den Gruppen für eine Protektion der tubulären Funktion durch die Behandlung mit H<sub>2</sub>S spricht. Bei einer gleichstarken Schädigung der tubulären Funktion, wäre in den behandelten Tieren eine höhere fraktionierte Natrium-Exkretion zu erwarten gewesen als in den nicht behandelten. Das in den histologischen Untersuchungen der Gruppe Tripatara et al [93] sowohl glomeruläre als auch tubuläre Effekte der H<sub>2</sub>S Therapie zu erkennen waren unterstützen diese Theorie.

Aufgrund der Ergebnisse von Xia et al [104], die beschreiben, dass H<sub>2</sub>S die fraktionierte Na-Exkretion beeinflusst, muss hinterfragt werden, ob dieser Parameter geeignet ist die tubuläre Funktion im vorliegenden Versuch zu beurteilen.

In einer vorangegangenen Studie der eigenen Gruppe am Großtiermodell mit einem Versuchsaufbau vergleichbar zur vorliegenden Studie konnte ebenfalls eine Protektion der glomerulären und der tubulären Funktion nach einem Ischämie/Reperfusionsschaden durch die Behandlung mit Erythropoetin nachgewiesen werden [81]. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie wurde dort eine kürzere Ischämiezeit von nur 45 Minuten verwendet. Eine weitere mögliche Erklärung für die selektive Beeinflussung der glomerulären Funktion wäre daher eine irreversible Schädigung der tubulären Funktion durch die 90 minütige Ischämie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung mit H<sub>2</sub>S das Ausmaß der renalen Dysfunktion nach einem Ischämie/Reperfusionsschaden durch Protektion der glomerulären Funktion mindert. Eine Wirkung auf die tubuläre Funktion kann weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Welche Wirkmechanismen zugrunde liegen, kann bei aktuellem Forschungsstand nicht endgültig beantwortet werden.

#### **4.6 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit die Behandlung mit dem H<sub>2</sub>S-Donor IK 1001 die Folgen einer 90 minütigen Ischämie mit anschließender achtstündiger Reperfusion im Großtiermodell beeinflusst.

Die Behandlung mit H<sub>2</sub>S erlaubte, durch Verbesserung der kardialen Funktion und vasopressorische Wirkung, eine Reduktion der Noradrenalin-Dosis während der Reperfusion. Daraus resultierte eine Minderung der Noradrenalin-assoziierten Tachykardie. Dies bestätigte die Ergebnisse vorheriger Studien am Großtiermodell, die ebenfalls eine verbesserte kardiale Funktion nach einem Ischämie/Reperfusionsschaden durch H<sub>2</sub>S-Therapie beschreiben.

Eine Wirkung der Therapie auf den systemischen Stoffwechsel konnte nicht festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurden in der vorherigen Studie der eigenen Gruppe eine Reduktion des Stoffwechsels und die Induktion eines „suspended animation like state“ durch H<sub>2</sub>S beschrieben. In der vorliegenden Studie konnte lediglich eine geringe Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch der Niere und die Induktion einer moderaten Hypothermie beobachtet werden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse scheinen sich auf die Reduktion der H<sub>2</sub>S-Dosis zurückführen zu lassen. Der Stoffwechsel der Viszeralorgane Leber und Darm zeigte keine Änderungen infolge der Therapie. Eine pulmonale Toxizität, wie sie in der vorherigen Studie der eigenen Gruppe auftrat, konnte vermutlich durch die Reduktion der H<sub>2</sub>S-Dosis vermieden werden.

Durch die Behandlung mit H<sub>2</sub>S wurde die Ischämie/Reperfusion induzierte Entzündungsreaktion gehemmt. Vorliegende Ergebnisse aus Kleintiermodellen konnten mit dieser Studie auch am Großtiermodell belegt werden. Des Weiteren scheint H<sub>2</sub>S die entzündungsassoziierte Gefäßpermeabilität zu senken. Über die ursächlichen Wirkmechanismen kann bei aktuellem Forschungsstand allerdings nur spekuliert werden.

Die Behandlung mit H<sub>2</sub>S reduzierte die Nierenfunktionsstörung nach dem Ischämie/Reperfusionsschaden durch Protektion der glomerulären Funktion. Die tubuläre Funktion zeigte keine Effekte der Therapie, möglicherweise aufgrund einer irreversiblen Schädigung durch die 90 minütige Ischämie.

In weiteren Untersuchungen muss geklärt werden, ob die Protektion der renalen Funktion und die antiinflammatorischen Wirkungen von H<sub>2</sub>S auch im Großtiermodell unabhängig von der Körpertemperatur sind, und sich in Tieren mit konstant gehaltener Körpertemperatur reproduzieren lassen. Außerdem muss geklärt werden, ab welchen Konzentrationen pulmonale Toxizität und andere

Nebenwirkungen zu erwarten sind. Des Weiteren kann nur spekuliert werden, ob Wirkungen oder Nebenwirkungen von H<sub>2</sub>S zu einem späteren Zeitpunkt auftreten.

#### **4.7 Einschränkungen der Studie**

Ein Nachteil dieser Studie ist die kurze Reperfusionphase. Es konnten nur Effekte in den ersten acht Stunden nach der Ischämie untersucht werden. Wie sich die Hämodynamik, die Stoffwechsellage, die Entzündungsreaktion und die Organfunktionen im weiteren Verlauf entwickeln, kann nur vermutet werden. Auch eventuell toxische Nebenwirkungen von H<sub>2</sub>S könnten zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Des Weiteren war der mittlere arterielle Druck, bedingt durch die Reduktion der Noradrenalin-Dosis bei Herzfrequenzen über 180 min<sup>-1</sup>, in der Kontrollgruppe während der Reperfusion vermindert. Es könnte argumentiert werden, dass sich die schlechtere Nierenfunktion durch eine Minderdurchblutung erklären lasse. Durch Messung des Blutflusses und der Sauerstoffangebots in den zuführenden arteriellen Gefäßen konnte eine Minderdurchblutung allerdings trotz des erniedrigten mittleren arteriellen Drucks ausgeschlossen werden. Eine weitere Schwäche der Studie ist die unvollständige Verblindung. Eine doppel-blinde Durchführung war aufgrund des charakteristischen Geruchs des H<sub>2</sub>S-Donors nicht möglich.



## 5 Zusammenfassung

Mit der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde untersucht, inwieweit die Behandlung mit dem H<sub>2</sub>S-Donors IK 1001 die Folgen eines Ischämie/Reperfusionsschadens beeinflusst. Es existieren bereits zahlreiche Ergebnisse aus Studien an Kleintiermodellen, die auf eine Organprotektion hindeuten. Unklar ist, inwieweit sich diese Ergebnisse auf größere Säugetiere übertragen lassen. Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurde ein Ischämie/Reperfusionsequenz bestehend aus einer 90 minütigen Ischämie, hervorgerufen durch Okklusion der thorakalen Aorta, und anschließender achtstündiger Reperfusion. Die Versuche wurden am Großtiermodell an 19 (Kontrollgruppe n=10; Therapiegruppe n=9) vollnästhesierten Schweinen durchgeführt. Es handelte sich um Terminalversuche.

Die Applikation der Studienmedikation bzw. des Vehikels erfolgte nach folgendem Schema: initialer Bolus von 0,2 mg/kg 120 Minuten vor Ischämie, gefolgt von 2 mg/kg/h für 120 Minuten, 0,5 mg/kg/h während der 90 minütigen Aortenokklusion und 1 mg/kg/h während der achtstündigen Reperusionsphase. Die Messwerte wurden an sechs Messzeitpunkten erhoben (Ausgangsniveau, vor Ischämie, 1h Reperfusion, 2h Reperfusion, 4h Reperfusion, 8h Reperfusion).

Es wurden die Auswirkungen von H<sub>2</sub>S auf das kardiovaskuläre System, den Stoffwechsel, die Entzündungsreaktion und die Funktion der Nieren untersucht.

Die Wirkungen auf das kardiovaskuläre System bestätigten die Ergebnisse vorheriger Studien am Großtiermodell. Die Therapie mit H<sub>2</sub>S erlaubte, durch Verbesserung der kardialen Funktion und vasopressorische Wirkung, eine Reduktion der Noradrenalin-Dosis in der Reperusionsphase. Daraus resultierte eine Minderung der assoziierten Tachykardie. Eine Wirkung der Therapie auf den systemischen Stoffwechsel konnte nicht festgestellt werden. Lediglich eine vorübergehende Reduktion des renalen Sauerstoffverbrauchs sowie die Induktion einer moderaten Hypothermie wurden beobachtet. Die Ergebnisse unterscheiden sich zu denen der vorherigen Studie der eigenen Gruppe. Dort wurde bei vergleichbarem Versuchsaufbau eine Reduktion des systemischen Sauerstoffverbrauchs festgestellt. Diese Unterschiede lassen sich vermutlich auf die Reduktion der H<sub>2</sub>S-Dosis in der aktuellen Studie zurückführen. Der Stoffwechsel der Viszeralorgane Leber und Darm zeigte ebenfalls keine

Änderungen infolge der Therapie. Pulmonale Schäden, wie sie in der vorherigen Studie der eigenen Gruppe beobachtet wurden, konnten vermutlich durch die Reduktion der H<sub>2</sub>S-Dosis vermieden werden. Die Ischämie/Reperfusion induzierte Entzündungsreaktion wurde durch die Behandlung mit H<sub>2</sub>S gehemmt. Vorliegende Ergebnisse aus Kleintiermodellen konnten damit auch am Großtiermodell belegt werden. Über die ursächlichen Wirkmechanismen kann bei aktuellem Forschungsstand allerdings nur spekuliert werden. Die Nierendysfunktion während der Reperfusionsphase wurde infolge der H<sub>2</sub>S-Behandlung signifikant gemindert, aber nicht vermieden. Dies kann vermutlich als Folge der besser erhaltenden glomerulären Funktion gesehen werden. Die tubuläre Funktion wurde anhand der fraktionierten Na-Exkretion beurteilt, welche keine Effekte der Therapie zeigte. Da vorherige Studien beschreiben, dass H<sub>2</sub>S die fraktionierte Na-Exkretion beeinflusst, muss an der Eignung dieses Parameters zur Beurteilung der tubulären Funktion gezweifelt werden.

Mit den vorliegenden Ergebnissen konnte die Hypothese, H<sub>2</sub>S sei eine Therapieoption des Ischämie/Reperfusions-Schadens, verursacht durch eine Aortenaneurysmaoperation, weiter bestätigt werden. Durch Verbesserung der Nierenfunktion und Hemmung der systemischen Entzündungsreaktion könnte die Häufigkeit peri- und postoperativer Komplikationen vermindert werden. Auch die Verbesserung der kardialen Funktion und Unterstützung des kardiovaskulären Systems könnte das Auftreten peri- und postoperativer Organdysfunktionen reduzieren.

Unklar ist derzeit, inwieweit Nephroprotektion, Entzündungshemmung und Effekte auf das kardiovaskuläre System sowie die Hypothermie zusammenhängen. Wahrscheinlich ist in diesem Versuch, dass die Hypothermie infolge der gehemmten systemischen Entzündung auftrat und nicht die Ursache der Organprotektion war. Um dies bestätigen zu können, muss in folgenden Studien untersucht werden, ob sich die Ergebnisse auch in Großtiermodellen mit konstant gehaltener Körpertemperatur reproduzieren lassen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Alam, H.B., Z. Chen, N. Ahuja, H. Chen, R. Conran, E.C. Ayuste, K. Toruno, N. Ariaban, P. Rhee, A. Nadel, and E. Koustova, *Profound hypothermia protects neurons and astrocytes, and preserves cognitive functions in a Swine model of lethal hemorrhage*. J Surg Res, 2005. 126: p. 172-181.
2. Arrica, M. and B. Bissonnette, *Therapeutic hypothermia*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2007. 11: p. 6-15.
3. Asfar, P., Z. Ivanyi, H. Bracht, B. Hauser, A. Pittner, D. Vassilev, M. Nalos, X.M. Leverve, U.B. Bruckner, P. Radermacher, and G. Froba, *HMR1402, a potassium ATP channel blocker during hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepato-splanchnic oxygen exchange and metabolism*. Intensive Care Med, 2004. 30: p. 957-964.
4. Barth, E., P. Radermacher, C. Thiernemann, S. Weber, M. Georgieff, and G. Albuszies, *Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced responsiveness of the myocardium to catecholamines in a hyperdynamic, murine model of septic shock*. Crit Care Med, 2006. 34: p. 307-313.
5. Becker, H.M., J. Ramirez, V. Echave, and G. Heberer, *Traumatic aneurysms of the descending thoracic aorta*. Ann Vasc Surg, 1986. 1: p. 196-200.
6. Behringer, W., P. Safar, X. Wu, R. Kentner, A. Radovsky, P.M. Kochanek, C.E. Dixon, and S.A. Tisherman, *Survival without brain damage after clinical death of 60-120 mins in dogs using suspended animation by profound hypothermia*. Crit Care Med, 2003. 31: p. 1523-1531.
7. Bhatia, M., *Hydrogen sulfide as a vasodilator*. IUBMB Life, 2005. 57: p. 603-606.
8. Blackstone, E., M. Morrison, and M.B. Roth, *H<sub>2</sub>S induces a suspended animation-like state in mice*. Science, 2005. 308: p. 518.
9. Blackstone, E. and M.B. Roth, *Suspended animation-like state protects mice from lethal hypoxia*. Shock, 2007. 27: p. 370-372.
10. Bos, E.M., H.G. Leuvenink, P.M. Snijder, N.J. Kloosterhuis, J.L. Hillebrands, J.C. Leemans, S. Florquin, and H. van Goor, *Hydrogen sulfide-induced hypometabolism prevents renal ischemia/reperfusion injury*. J Am Soc Nephrol, 2009. 20: p. 1901-1905.
11. Brouwer, R.E., J.H. van Bockel, and J.T. van Dissel, *Streptococcus pneumoniae, an emerging pathogen in mycotic aneurysms?* Neth J Med, 1998. 52: p. 16-21.
12. Carden, D.L. and D.N. Granger, *Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury*. J Pathol, 2000. 190: p. 255-266.
13. Casillas-Ramirez, A., I.B. Mosbah, F. Ramalho, J. Rosello-Catafau, and C. Peralta, *Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation*. Life Sci, 2006. 79: p. 1881-1894.
14. Cerqueira, N.F., C.A. Hussni, and W.B. Yoshida, *Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review*. Acta Cir Bras, 2005. 20: p. 336-343.
15. Chen, C.Q., H. Xin, and Y.Z. Zhu, *Hydrogen sulfide: third gaseous transmitter, but with great pharmacological potential*. Acta Pharmacol Sin, 2007. 28: p. 1709-1716.
16. Chen, Z., H. Chen, P. Rhee, E. Koustova, E.C. Ayuste, K. Honma, A. Nadel, and H.B. Alam, *Induction of profound hypothermia modulates the*

- immune/inflammatory response in a swine model of lethal hemorrhage. Resuscitation, 2005. 66: p. 209-216.*
17. Cheng, Y., J.F. Ndisang, G. Tang, K. Cao, and R. Wang, *Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. 287: p. H2316-2323.*
  18. Chiesa, R., E.M. Marone, C. Brioschi, S. Frigerio, Y. Tshomba, and G. Melissano, *Open repair of pararenal aortic aneurysms: operative management, early results, and risk factor analysis. Ann Vasc Surg, 2006. 20: p. 739-746.*
  19. Cohen, J.R., C. Mandell, I. Margolis, J. Chang, and L. Wise, *Altered aortic protease and antiprotease activity in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. Surg Gynecol Obstet, 1987. 164: p. 355-358.*
  20. Coselli, J.S., K.A. Plestis, S. La Francesca, and S. Cohen, *Results of contemporary surgical treatment of descending thoracic aortic aneurysms: experience in 198 patients. Ann Vasc Surg, 1996. 10: p. 131-137.*
  21. D'Amico, D.F., A. Vitale, U. Cillo, P. Boccagni, A. Brolese, G. Zanusi, M. Bassanello, U. Montin, E. Gringeri, F. D'Amico, F. Ciarleglio, G. Cappuzzo, and A. Carraro, *Thermal homeostasis and liver transplantation. Acta Biomed, 2003. 74 Suppl 2: p. 30-33.*
  22. Deitch, E.A., *Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. Shock, 1998. 9: p. 1-11.*
  23. Doeller, J.E., T.S. Isbell, G. Benavides, J. Koenitzer, H. Patel, R.P. Patel, J.R. Lancaster, Jr., V.M. Darley-Usmar, and D.W. Kraus, *Polarographic measurement of hydrogen sulfide production and consumption by mammalian tissues. Anal Biochem, 2005. 341: p. 40-51.*
  24. Dombkowski, R.A., M.J. Russell, and K.R. Olson, *Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. 286: p. R678-685.*
  25. Elrod, J.W., J.W. Calvert, J. Morrison, J.E. Doeller, D.W. Kraus, L. Tao, X. Jiao, R. Scalia, L. Kiss, C. Szabo, H. Kimura, C.W. Chow, and D.J. Lefer, *Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104: p. 15560-15565.*
  26. Esehie, A., L. Kiss, G. Olah, E.M. Horvath, H. Hawkins, C. Szabo, and D.L. Traber, *Protective effect of hydrogen sulfide in a murine model of acute lung injury induced by combined burn and smoke inhalation. Clin Sci (Lond), 2008. 115: p. 91-97.*
  27. Ferdinandy, P., R. Schulz, and G.F. Baxter, *Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. Pharmacol Rev, 2007. 59: p. 418-458.*
  28. Finn, W.F., W.J. Arendshorst, and C.W. Gottschalk, *Pathogenesis of oliguria in acute renal failure. Circ Res, 1975. 36: p. 675-681.*
  29. Georgiev, P., F. Dahm, R. Graf, and P.A. Clavien, *Blocking the path to death: anti-apoptotic molecules in ischemia/reperfusion injury of the liver. Curr Pharm Des, 2006. 12: p. 2911-2921.*
  30. Giulini, S.M., S. Bonardelli, N. Portolani, M. Giovanetti, G. Galvani, R. Maffei, A. Coniglio, G.A. Tiberio, F. Nodari, M. De Lucia, L. Lussardi, P. Regina, F. Scolari, and G. Tomasoni, *Suprarenal aortic cross-clamping in elective abdominal aortic aneurysm surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000. 20: p. 286-289.*

31. Godet, G., M.H. Fleron, E. Vicaut, A. Zubicki, M. Bertrand, B. Riou, E. Kieffer, and P. Coriat, *Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study*. *Anesth Analg*, 1997. 85: p. 1227-1232.
32. Granger, D.N., *Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury*. *Am J Physiol*, 1988. 255: p. H1269-1275.
33. Granger, D.N., *Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease*. *Microcirculation*, 1999. 6: p. 167-178.
34. Guidotti, T.L., *Hydrogen sulphide*. *Occup Med (Lond)*, 1996. 46: p. 367-371.
35. Hatori, N., H. Yoshizu, M. Shimizu, K. Hinokiyama, S. Takeshima, T. Kimura, Y. Iizuka, and S. Tanaka, *Prognostic factors in the surgical treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms*. *Surg Today*, 2000. 30: p. 785-790.
36. Hauser, B., G. Froba, H. Bracht, J. Strater, A.B. Chkhouta, D. Vassilev, M.J. Schoaff, M. Huber-Lang, U.B. Bruckner, P. Radermacher, and H. Schelzig, *Effects of intrarenal administration of the cox-2 inhibitor parecoxib during porcine suprarenal aortic cross-clamping*. *Shock*, 2005. 24: p. 476-481.
37. Hauser, B., M. Groger, U. Ehrmann, M. Albicini, U.B. Bruckner, H. Schelzig, B. Venkatesh, H. Li, C. Szabo, G. Speit, P. Radermacher, and J. Kick, *The parp-1 inhibitor ino-1001 facilitates hemodynamic stabilization without affecting DNA repair in porcine thoracic aortic cross-clamping-induced ischemia/reperfusion*. *Shock*, 2006. 25: p. 633-640.
38. Hertzner, N.R., E.J. Mascha, M.T. Karafa, P.J. O'Hara, L.P. Krajewski, and E.G. Beven, *Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998*. *J Vasc Surg*, 2002. 35: p. 1145-1154.
39. Holzer, M. and W. Behringer, *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest and myocardial infarction*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008. 22: p. 711-728.
40. Hourmant, M., *[Renal ischemia reperfusion syndrome]*. *Nephrologie*, 1999. 20: p. 371-375.
41. Jacobs, M.J., G. Mommertz, T.A. Koepfel, S. Langer, R.J. Nijenhuis, W.H. Mess, and G.W. Schurink, *Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms*. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2007. 48: p. 49-58.
42. Jaeschke, H. and J.J. Lemasters, *Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury*. *Gastroenterology*, 2003. 125: p. 1246-1257.
43. Jha, S., J.W. Calvert, M.R. Duranski, A. Ramachandran, and D.J. Lefer, *Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. 295: p. H801-806.
44. Johansen, D., K. Ytrehus, and G.F. Baxter, *Exogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury-- Evidence for a role of K ATP channels*. *Basic Res Cardiol*, 2006. 101: p. 53-60.
45. Johnston, K.W., *Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality*. *J Vasc Surg*, 1989. 9: p. 437-447.
46. Jones, K.L., *The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction?* *Pediatr Diabetes*, 2006. 7: p. 311-321.

47. Kick, J., B. Hauser, H. Bracht, M. Albicini, S. Oter, F. Simon, U. Ehrmann, C. Garrel, J. Strater, U.B. Bruckner, X.M. Leverage, H. Schelzig, G. Speit, P. Radermacher, and C.M. Muth, *Effects of a cantaloupe melon extract/wheat gliadin biopolymer during aortic cross-clamping*. Intensive Care Med, 2007. 33: p. 694-702.
48. Kimura, H., *Hydrogen sulfide as a neuromodulator*. Mol Neurobiol, 2002. 26: p. 13-19.
49. Koenitzer, J.R., T.S. Isbell, H.D. Patel, G.A. Benavides, D.A. Dickinson, R.P. Patel, V.M. Darley-Usmar, J.R. Lancaster, Jr., J.E. Doeller, and D.W. Kraus, *Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O<sub>2</sub>-dependent manner*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. 292: p. H1953-1960.
50. Kosieradzki, M. and W. Rowinski, *Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention*. Transplant Proc, 2008. 40: p. 3279-3288.
51. Lamendola, P., A. Di Monaco, L. Barone, C. Pisanello, G.A. Lanza, and F. Crea, *[Mechanisms of myocardial cell protection from ischemia/reperfusion injury and potential clinical implications]*. G Ital Cardiol (Rome), 2009. 10: p. 28-36.
52. Leon, L.R. and J.L. Mills, *Diagnosis and management of mycotic aneurysms*. Curr Infect Dis Rep, 2009. 11: p. 274-280.
53. Lowicka, E. and J. Beltowski, *Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) - the third gas of interest for pharmacologists*. Pharmacol Rep, 2007. 59: p. 4-24.
54. Mattar, S.G., A.G. Kumar, and A.B. Lumsden, *Vascular complications in Ehlers-Danlos syndrome*. Am Surg, 1994. 60: p. 827-831.
55. Mitchell, R.M., *Renal cooling and ischaemia*. Br J Surg, 1959. 46: p. 593-597.
56. Morrison, M.L., J.E. Blackwood, S.L. Lockett, A. Iwata, R.K. Winn, and M.B. Roth, *Surviving blood loss using hydrogen sulfide*. J Trauma, 2008. 65: p. 183-188.
57. Moudgil, R., E.D. Michelakis, and S.L. Archer, *Hypoxic pulmonary vasoconstriction*. J Appl Physiol, 2005. 98: p. 390-403.
58. Moyer, J.H., *The effect of hypothermia on renal function and renal damage from ischemia*. Ann N Y Acad Sci, 1959. 80: p. 424-434.
59. Nystul, T.G. and M.B. Roth, *Carbon monoxide-induced suspended animation protects against hypoxic damage in Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101: p. 9133-9136.
60. Olson, K.R., M.J. Russell, and M.E. Forster, *Hypoxic vasoconstriction of cyclostome systemic vessels: the antecedent of hypoxic pulmonary vasoconstriction?* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001. 280: p. R198-206.
61. Olson, K.R., *Vascular actions of hydrogen sulfide in nonmammalian vertebrates*. Antioxid Redox Signal, 2005. 7: p. 804-812.
62. Olson, K.R., *Hydrogen sulfide and oxygen sensing: implications in cardiorespiratory control*. J Exp Biol, 2008. 211: p. 2727-2734.
63. Olson, K.R., L.G. Forgan, R.A. Dombkowski, and M.E. Forster, *Oxygen dependency of hydrogen sulfide-mediated vasoconstriction in cyclostome aortas*. J Exp Biol, 2008. 211: p. 2205-2213.
64. Olson, K.R., M.J. Healy, Z. Qin, N. Skovgaard, B. Vulesevic, D.W. Duff, N.L. Whitfield, G. Yang, R. Wang, and S.F. Perry, *Hydrogen sulfide as an oxygen sensor in trout gill chemoreceptors*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. 295: p. R669-680.

65. Olson, K.R. and J.A. Donald, *Nervous control of circulation--the role of gasotransmitters, NO, CO, and H<sub>2</sub>S*. Acta Histochem, 2009. 111: p. 244-256.
66. Orend, K.H., F. Liewald, B. Kirchdorfer, and L. Sunder-Plassmann, *Management of descending aortic dissection*. Ann Ital Chir, 1995. 66: p. 821-824.
67. Pacher, P., A. Nivorozhkin, and C. Szabo, *Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol*. Pharmacol Rev, 2006. 58: p. 87-114.
68. Parks, D.A. and D.N. Granger, *Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation*. Am J Physiol, 1986. 250: p. G749-753.
69. Pavenstadt, H., *Roles of the podocyte in glomerular function*. Am J Physiol Renal Physiol, 2000. 278: p. F173-179.
70. Pfenninger, E., A. Grunert, W. Muller, and W. Siegler, *[Buprenorphine-nitrous oxide-oxygen anesthesia in swine as an animal model]*. Z Versuchstierkd, 1984. 26: p. 67-76.
71. Reiffenstein, R.J., W.C. Hulbert, and S.H. Roth, *Toxicology of hydrogen sulfide*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1992. 32: p. 109-134.
72. Roth, M.B. and T. Nystul, *Buying time in suspended animation*. Sci Am, 2005. 292: p. 48-55.
73. Ruchti-Rous, M. and H. Hauser, *[Marfan's syndrome. Aortic complications studied by scanography]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1983. 76: p. 21-27.
74. Russell, M.J., N.J. Pelaez, C.S. Packer, M.E. Forster, and K.R. Olson, *Intracellular and extracellular calcium utilization during hypoxic vasoconstriction of cyclostome aortas*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001. 281: p. R1506-1513.
75. Russell, M.J., R.A. Dombkowski, and K.R. Olson, *Effects of hypoxia on vertebrate blood vessels*. J Exp Zool Part A Ecol Genet Physiol, 2008. 309: p. 55-63.
76. Sarac, T.P., D.G. Clair, N.R. Hertzler, R.K. Greenberg, L.P. Krajewski, P.J. O'Hara, and K. Ouriel, *Contemporary results of juxtarenal aneurysm repair*. J Vasc Surg, 2002. 36: p. 1104-1111.
77. Sasaki, T., S. Ohsawa, M. Ogawa, M. Mukaida, T. Nakajima, K. Komoda, R. Tachieda, H. Niinuma, and K. Kawazoe, *Postoperative renal function after an abdominal aortic aneurysm repair requiring a suprarenal aortic cross-clamp*. Surg Today, 2000. 30: p. 33-36.
78. Schnermann, J., F.S. Wright, J.M. Davis, W. von Stackelberg, and G. Grill, *Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback*. Pflugers Arch, 1970. 318: p. 147-175.
79. Serracino-Inglott, F., N.A. Habib, and R.T. Mathie, *Hepatic ischemia-reperfusion injury*. Am J Surg, 2001. 181: p. 160-166.
80. Simon, F., R. Giudici, C.N. Duy, H. Schelzig, S. Oter, M. Groger, U. Wachter, J. Vogt, G. Speit, C. Szabo, P. Radermacher, and E. Calzia, *Hemodynamic and Metabolic Effects of Hydrogen Sulfide During Porcine Ischemia/Reperfusion Injury*. Shock, 2008.
81. Simon, F., A. Scheuerle, E. Calzia, G. Bassi, S. Oter, C.N. Duy, J. Kick, U.B. Bruckner, P. Radermacher, and H. Schelzig, *Erythropoietin during porcine aortic balloon occlusion-induced ischemia/reperfusion injury*. Crit Care Med, 2008. 36: p. 2143-2150.
82. Sivarajah, A., M. Collino, M. Yasin, E. Benetti, M. Gallicchio, E. Mazzon, S. Cuzzocrea, R. Fantozzi, and C. Thiemermann, *Antiapoptotic and Anti-*

- Inflammatory Effects of Hydrogen Sulfide in a Rat Model of Regional Myocardial I/R*. Shock, 2008.
83. Sivarajah, A., M. Collino, M. Yasin, E. Benetti, M. Gallicchio, E. Mazzon, S. Cuzzocrea, R. Fantozzi, and C. Thiemeermann, *Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R*. Shock, 2009. 31: p. 267-274.
84. Smith, M.P., M.J. Russell, J.T. Wincko, and K.R. Olson, *Effects of hypoxia on isolated vessels and perfused gills of rainbow trout*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2001. 130: p. 171-181.
85. Sodha, N.R., R.T. Clements, J. Feng, Y. Liu, C. Bianchi, E.M. Horvath, C. Szabo, and F.W. Sellke, *The effects of therapeutic sulfide on myocardial apoptosis in response to ischemia-reperfusion injury*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. 33: p. 906-913.
86. Spanos, C.P., P. Papaconstantinou, P. Spanos, M. Karamouzis, G. Lekkas, and C. Papaconstantinou, *The effect of L-arginine and aprotinin on intestinal ischemia-reperfusion injury*. J Gastrointest Surg, 2007. 11: p. 247-255.
87. Stockand, J.D. and S.C. Sansom, *Glomerular mesangial cells: electrophysiology and regulation of contraction*. Physiol Rev, 1998. 78: p. 723-744.
88. Svensson, L.G., E.S. Crawford, K.R. Hess, J.S. Coselli, and H.J. Safi, *Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations*. J Vasc Surg, 1993. 17: p. 357-368; discussion 368-370.
89. Szabo, C., *Hydrogen sulphide and its therapeutic potential*. Nat Rev Drug Discov, 2007. 6: p. 917-935.
90. Tang, G., L. Wu, W. Liang, and R. Wang, *Direct stimulation of K(ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells*. Mol Pharmacol, 2005. 68: p. 1757-1764.
91. Thurau, K. and J.W. Boylan, *Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure*. Am J Med, 1976. 61: p. 308-315.
92. Thurman, J.M., *Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion*. Clin Immunol, 2007. 123: p. 7-13.
93. Tripatara, P., N.S. Patel, M. Collino, M. Gallicchio, J. Kieswich, S. Castiglia, E. Benetti, K.N. Stewart, P.A. Brown, M.M. Yaqoob, R. Fantozzi, and C. Thiemeermann, *Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gamma-lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction*. Lab Invest, 2008. 88: p. 1038-1048.
94. Tripatara, P., N.S. Patel, V. Brancalone, D. Renshaw, J. Rocha, B. Sepodes, H. Mota-Filipe, M. Perretti, and C. Thiemeermann, *Characterisation of cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulphide pathway in ischaemia/reperfusion injury of the mouse kidney: an in vivo study*. Eur J Pharmacol, 2009. 606: p. 205-209.
95. Tsung, A., R.A. Hoffman, K. Izuishi, N.D. Critchlow, A. Nakao, M.H. Chan, M.T. Lotze, D.A. Geller, and T.R. Billiar, *Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells*. J Immunol, 2005. 175: p. 7661-7668.
96. Uhlmann, D., G. Gaebel, D. Teupser, B. Armann, A. Tannapfel, S. Ludwig, U.C. Pietsch, G.M. Fiedler, J. Hauss, and H. Witzigmann, *Changes of vasoregulatory gene expression following hepatic ischemia/reperfusion and treatment with endothelin-A receptor blockade*. J Cardiovasc Pharmacol, 2004. 44 Suppl 1: p. S100-102.



97. Uhlmann, D., U.C. Pietsch, S. Ludwig, J. Hess, B. Armann, G. Gaebel, E. Escher, L. Schaffranietz, A. Tannapfel, M. Fiedler, J. Hauss, and H. Witzigmann, *Assessment of hepatic ischemia-reperfusion injury by simultaneous measurement of tissue pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, and pH*. *Microvasc Res*, 2004. 67: p. 38-47.
98. von Spiegel, T. and A. Hoeft, *[Transpulmonary indicator methods in intensive medicine]*. *Anaesthesist*, 1998. 47: p. 220-228.
99. Wagner, C.A., *Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator*. *J Nephrol*, 2009. 22: p. 173-176.
100. Waldmann, K.H., M. Wendt, and K. Bickhardt, *[Creatinine clearance as the foundation for clinical determination of kidney function in swine]*. *Tierarztl Prax*, 1991. 19: p. 373-380.
101. Walther, A. and H.J. Bardenheuer, *[The abdominal aortic aneurysm. Anesthesiologic considerations and perioperative management in conservative surgical treatment]*. *Anaesthesist*, 2000. 49: p. 690-703.
102. Wang, R., *Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter?* *Faseb J*, 2002. 16: p. 1792-1798.
103. Whiteman, M., J.S. Armstrong, S.H. Chu, S. Jia-Ling, B.S. Wong, N.S. Cheung, B. Halliwell, and P.K. Moore, *The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'?* *J Neurochem*, 2004. 90: p. 765-768.
104. Xia, M., L. Chen, R.W. Muh, P.L. Li, and N. Li, *Production and actions of hydrogen sulfide, a novel gaseous bioactive substance, in the kidneys*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009. 329: p. 1056-1062.
105. Xu, Z., G. Prathapasinghe, N. Wu, S.Y. Hwang, Y.L. Siow, and K. O, *Ischemia-reperfusion reduces cystathionine-beta-synthase-mediated hydrogen sulfide generation in the kidney*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009. 297: p. F27-35.
106. Zanardo, R.C., V. Brancaleone, E. Distrutti, S. Fiorucci, G. Cirino, and J.L. Wallace, *Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation*. *Faseb J*, 2006. 20: p. 2118-2120.
107. Zhang, H., L. Zhi, S. Moochhala, P.K. Moore, and M. Bhatia, *Hydrogen sulfide acts as an inflammatory mediator in cecal ligation and puncture-induced sepsis in mice by upregulating the production of cytokines and chemokines via NF-kappaB*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007. 292: p. L960-971.
108. Zhang, H., L. Zhi, S.M. Moochhala, P.K. Moore, and M. Bhatia, *Endogenous hydrogen sulfide regulates leukocyte trafficking in cecal ligation and puncture-induced sepsis*. *J Leukoc Biol*, 2007. 82: p. 894-905.
109. Zhi, L., A.D. Ang, H. Zhang, P.K. Moore, and M. Bhatia, *Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U937 via the ERK-NF-kappaB pathway*. *J Leukoc Biol*, 2007. 81: p. 1322-1332.

## Anhang

### Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VERSUCHSAUFBAUS .....	12
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VERSUCHSABLAUFS .....	14
ABBILDUNG 3: NORADRENALIN-VERBRAUCH.....	18
ABBILDUNG 4: NORADRENALIN-ZEIT .....	19
ABBILDUNG 5: KÖRPERTEMPERATUR.....	28
ABBILDUNG 6: GLOBALER SAUERSTOFFVERBRAUCH.....	31
ABBILDUNG 7: HEPATISCHER SAUERSTOFFVERBRAUCH .....	31
ABBILDUNG 8: RENALER SAUERSTOFFVERBRAUCH.....	32
ABBILDUNG 9: SAUERSTOFFEXTRAKTION DES DARMS.....	32
ABBILDUNG 10: PORTALVENÖSER LAKTAT/PYRUVAT QUOTIENT .....	36
ABBILDUNG 11: HEPATOVENÖSER LAKTAT/PYRUVAT QUOTIENT .....	37
ABBILDUNG 12: RENALVENÖSER LAKTAT/PYRUVAT QUOTIENT .....	37
ABBILDUNG 13: INTERLEUKIN-1 $\beta$ BLUTSPIEGEL .....	39
ABBILDUNG 14: INTERLEUKIN-6 BLUTSPIEGEL.....	39
ABBILDUNG 15: TUMORNEKROSEFAKTOR-ALPHA BLUTSPIEGEL .....	40
ABBILDUNG 16: URINVOLUMEN.....	41
ABBILDUNG 17: KREATININ-KONZENTRATION .....	42
ABBILDUNG 18: KREATININ-CLEARENCE .....	44
ABBILDUNG 19: FRAKTIONIERTER NA-EXKRETION .....	45

### Tabellen

TABELLE 1: GLOBALE HÄMODYNAMISCHE PARAMETER .....	21
TABELLE 2: REGIONALE HÄMODYNAMISCHE PARAMETER .....	22
TABELLE 3: SAUERSTOFF- UND KOHLENSTOFFDIOXID-PARTIALDRÜCKE.....	25
TABELLE 4: HÄMOGLOBIN-KONZENTRATION .....	27
TABELLE 5: SAUERSTOFFANGEBOT.....	29
TABELLE 6: SÄURE-BASE STATUS .....	34
TABELLE 7: ARTERIELLE BLUTZUCKER- UND LAKTAT-KONZENTRATION.....	35
TABELLE 8: Natrium- und Kalium-Konzentration .....	43

## **Danksagung**

Danken möchte ich in erster Linie dem gesamten Team der APV. Die angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor machte es mir leicht, meine Arbeit auch zu später Stunde mit vollem Einsatz durchzuführen. Die praktische Arbeit als Einblick in die experimentelle Forschung war für mich eine wichtige und positive Erfahrung, die mich in meiner weiteren Karriere stets begleiten wird.

Zudem gilt mein Dank natürlich in besonderem Maße Herrn Professor Dr. Radermacher, der mich durch seine intensiven und konstruktiven Korrekturen immer motiviert hat, meine Arbeit voranzutreiben und zu verbessern.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. Florian Simon und Frau Tanja Scholz, die mir sowohl im praktischen, als auch im anschließenden schriftlichen Teil der Arbeit immer hilfreich zur Seite standen.

Des Weiteren danke ich meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere Frau Christine Laufer die mich stets unterstützten und mir durch eigene Kritiken halfen, meine Arbeit abzuschließen.

