

Aus der Klinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**N-Acetylcystein verbessert die Leberfunktion - gemessen anhand des
Lidocainmetaboliten Monoethylglycinexylidid (MEGX) - bei Patienten
in der Frühphase des septischen Schocks**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Corina Härtel
aus Letmathe (jetzt Iserlohn)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
2. Prof. Dr. med. J. Briegel
3. Prof. Dr. med. S. Jonas

Datum der Promotion: 29.10.2007

Vorveröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses veröffentlicht:

Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C :
N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study.
(Crit Care Med. 2000 Dec;28(12):3799-807)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungen	6
2. Einleitung	8
2.1 Prävalenz Sepsis / MODS	8
2.2 Relevanz Hepatosplanchnikusgebiet	8
2.3 pHi, MEGX und andere Leberfunktionsparameter	10
2.4 Wirkung von N-Acetylcystein (NAC)	11
3. Zielsetzung	14
4. Methodik	15
4.1 Patienten	15
4.1.1 Einschlusskriterien	15
4.1.2 Ausschlusskriterien	16
4.1.3 Scores	17
4.2 Gruppeneinteilung	17
4.3 Monitoring	18
4.3.1 Hämodynamische Parameter	18
4.3.2 Beatmungsparameter	19
4.3.3 Bestimmung des intramukosalen pH-Wertes des Magens (pHi)	20
4.3.4 Bestimmung von Monoethylglycinexylidid (MEGX)	22
4.4 Protokoll	25
4.4.1 Messzeitpunkte	25
4.4.2 Hämodynamische Messungen	26
4.4.3 Applikation von NAC/Placebo	27
4.4.4 Applikation von Lidocain 1%	27
4.4.5 Laborbestimmungen	28
4.5 Berechnungen	28
4.6 Statistische Analyse	30

5.	Ergebnisse	31
5.1	Basischarakteristika	31
5.2	Organbezogene Parameter und Medikation	32
5.3	Hämodynamik und sauerstofftransportbezogene Parameter	33
5.4	Monoethylglycinexylidid (MEGX) Konzentration im Serum	36
5.5	Gastromukosale Oxygenierung	38
6.	Diskussion	39
6.1	MEGX und andere Leberfunktionsparameter	39
6.2	pHi und gastromukosale Oxygenierung	43
6.3.	Pulmonale Oxygenierung	45
6.4	Sepsis / Patientenselektion	46
6.5	Hämodynamik	46
6.6	Methodenkritik	47
	6.6.1 Limitierte Anwendung des MEGX-Tests	47
	6.6.2 Probleme der Magenmukosa-Tonometrie (pHi-Messung)	48
	6.6.3 Patientenauswahl	49
6.7	Schlussfolgerung	50
7.	Zusammenfassung	51
8.	Danksagung	53
9.	Lebenslauf	54
10.	Erklärung an Eides statt	55
11.	Literatur	56

1. Abkürzungen

APACHE II	„Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II“ Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CvO ₂	Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
cGMP	zyklisches 3,5-Guanosinmonophosphat
CVP	Zentralvenöser Druck
CYP3A4	Cytochrom P-450 3A4
DAP	Diastolischer arterieller Druck
DO ₂	Sauerstoffangebot
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GSH	Glutathion
Hb	Hämoglobin
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
KOF	Körperoberfläche
KG	Körpergewicht
ICG	Indocyanin-Grün
ITS	Intensivstation
LVSWI	Linksventrikuläre Schlagarbeitsindex
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MEGX	Monoethylglycinexylidid
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOF	Multiorganversagen
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
NAC	N-Acetylcystein
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂ ER	Sauerstoffextraktionsrate
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex

PAPs	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PAPd	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
PCO ₂	Kohlendioxid Partialdruck
PCWP	Pulmonaler kapillärer Verschlussdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
pHi	Intramukosaler pH der Magenschleimhaut
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SAP	Systolischer arterieller Druck
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
SH-Gruppe	Sulfhydrylgruppe (alternativ: Thiolgruppe)
VO ₂	Sauerstoffverbrauch

2. Einleitung

2.1. Prävalenz Sepsis /MODS

Die Sepsis mit darauffolgendem Multiorganversagen stellt die häufigste Todesursache kritisch kranker Patienten auf einer interdisziplinären Intensivstation dar (1, 2, 3). Die Inzidenz der Sepsis wird z. Zt. mit $1 \pm 0,5\%$ aller Krankenhauspatienten sowie $10 \pm 4\%$ der intensivstationär behandelten Patienten angegeben (4, 5). Die Letalität der Sepsis ist in den letzten Jahren mit etwa 30% unverändert hoch und beträgt trotz therapeutischer Fortschritte im septischen Schock über 50% (6, 7, 8). Bone definierte vier unterschiedliche Schweregrade dieses Krankheitsbildes (Sepsis, Sepsis-Syndrom, septischer Schock, therapierefraktärer septischer Schock) und erklärte die systemische Reaktion auf eine Infektion zur Basis des gesamten Syndroms (9). Da auch nichtinfektionsbedingte Erkrankungen berücksichtigt werden müssen, gilt derzeit die Definition der Consensus Conference 1992 (10). Als Multiorganversagen (MOF) bezeichnet man das gleichzeitig oder in rascher zeitlicher Abfolge auftretende Versagen von zwei oder mehr vitalen Organsystemen (11). Dem Multiorganversagen gehen in der Regel Zeichen einer Organinsuffizienz voraus. Die insuffiziente Leistung mehrerer Organe bezeichnet man als Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS) (10). Viele Patienten versterben, obwohl sie den Beginn der Sepsis in einer initial „stabilen Phase“ mehrere Tage überleben, letztendlich am Multiorgan-dysfunktionssyndrom (12).

2.2 Relevanz Hepatosplanchnikusgebiet

Der Gastrointestinaltrakt, insbesondere der Darm, kann in der Sepsis zum „Motor des Multiorganversagens“ werden (13, 14). Im Schock erfolgt eine Zentralisation des Kreislaufs zur Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Durchblutung von Gehirn und Herz. Dies erfolgt im Wesentlichen auf Kosten des Splanchnikusstromgebietes (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und inferior) (13, 15). Bereits unter normalen Umständen weist die Mukosa des GI-Traktes eine überdurchschnittliche Ausschöpfung des angebotenen Sauerstoffs auf (16). Aufgrund des venösen Abflusses über die Leber wird die hepatische Zirkulation oft als Einheit mit der des Gastrointestinaltraktes gesehen (17). Das Hepatosplanchnikusgebiet erhält insgesamt etwa 25% des Herzminutenvolumens. Auch in der Sepsis bleibt dieses Verhältnis in

etwa erhalten. Der Blutfluss zu Darm und Leber steigt proportional mit dem Herzminutenvolumen an (18). Allerdings ist die Zunahme des Sauerstoffbedarfs im Hepatosplanchnikusgebiet viel höher, so dass schon in der frühen, hyperdynamen Phase der Sepsis eine funktionelle Hypoperfusion und Organdysfunktion auftreten kann (19, 20). Im septischen Schock ist der Darm aufgrund seiner Anatomie besonders gefährdet. Bei kritischem Blutdruckabfall kann es durch inadäquate Gewebepfusion und Mikrozirkulationsstörung schnell zu einer Minderversorgung der Zottenspitze, einem Ödem und letztendlich zu Epithelnekrosen kommen (10). Damit ist die mukosale Schutzfunktion aufgehoben und eine vermehrte Einschwemmung von Bakterien und deren Toxinen in die Blutbahn möglich. Der Darm wird zum „undrained abscess“ und kann das septische Krankheitsbild verstärken sowie die Entstehung des Multiorgan-dysfunktionssyndroms begünstigen (13, 21). Hierbei wird der gestörten hepato-splanchnischen Perfusion und Oxygenierung große Bedeutung beigemessen (22). Trotz Erreichens adäquater hämodynamischer Parameter durch Volumen- und Pharmakotherapie kann die Minderperfusion im Hepatosplanchnikusgebiet persistieren (23, 24, 25, 26, 27).

In der Leber ist von der Ischämie primär die zentrolobuläre Region betroffen (28). Die Häufigkeit einer Leberfunktionsstörung wird in einer Studie bei Patienten mitschwerer Sepsis mit 19-22% angegeben (29). Der Beginn der septischen Leberfunktionsstörung liegt wohl in einer überschüssigen Zytokinproduktion der Kupffer'schen Sternzellen begründet (30). Als Folge kann es durch die eingeschränkte Syntheseleistung der Leber zu Gerinnungsstörungen, Ödembildung sowie Hypoglykämien kommen (31). Da es durch die Leberfunktionsstörung in der Sepsis auch zu einer Verschlechterung der Prognose kommt, ist ein frühzeitiges Erkennen der Dysfunktion bedeutungsvoll (32).

2.3 pHi, MEGX und andere Leberfunktionsparameter

Dem Gastrointestinaltrakt wird bei der Entstehung des Multiorganversagens eine besondere Bedeutung beigemessen. Eine frühzeitige Erkennung einer gastrointestinalen Minderperfusion ist somit wichtig. Basierend auf dem pHi-Konzept von Fiddian-Green ist die Tonometrie mittels nasogastraler Sonde ein etabliertes Verfahren (33). Veränderungen der Sauerstoffversorgung der Magenmukosa korrelieren mit einer Änderung des pH-Wertes der Magenschleimhaut und können durch tonometrische Bestimmung des pH-Wertes (pHi) abgeschätzt werden (23). Antonsson et al. validierten die Magen-Tonometrie anhand von Perfusionsmessungen der intestinalen Mukosa von Schweinen während unterschiedlicher Kreislaufbedingungen. Der tonometrisch ermittelte $p\text{CO}_2$ korrelierte ausreichend bis gut mit den intrazellulären Mikroelektroden-Messungen, die als Referenzverfahren dienten (34). Auch klinische Studien bestätigten eine Aussagekraft über den Gewebe- $p\text{CO}_2$ und die Splanchnikusperfusion. Durch die Durchblutungsverminderung der Magenschleimhaut kann es zu einer Gewebeazidose und zum Abfall des tonometrisch gemessenen pHi-Wertes kommen. Bei kritisch kranken Patienten kann der pHi als therapeutischer und prognostischer Faktor gewertet werden. Brinkmann et al. erkannten im Anstieg des pHi und des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) einen Hinweis auf eine durch Perfusionssteigerung verbesserte gastrointestinale Oxygenierung (35). Eine Optimierung des pHi durch Verbesserung des systemischen Sauerstofftransportes oder Reduzierung des Sauerstoffverbrauches kann das Outcome von Intensivpatienten verbessern (23). Als Zeichen einer verbesserten gastrointestinalen Oxygenierung mit Perfusionssteigerung kann ein Anstieg des pHi in Verbindung mit einem Anstieg des VO_2 gedeutet werden (35). Um entscheidend Ischämie- und Reperfusionsschäden zu verringern ist eine frühzeitige Verbesserung der Perfusion und Oxygenierung wichtig (23, 13). Levy et al. berichteten von einem schlechteren Outcome von septischen Patienten wenn der PCO_2 -Gradient größer als 20 mmHg war (36).

Der Sauerstoffmangel im Splanchnikusgebiet gefährdet auch die Funktion der Leber als Syntheseorgan und als Filterungsorgan für toxische Metabolite, Endotoxine oder Keime (22, 37). Eine Schädigung der Leber und folgende Dysfunktion treten oft erst im Verlauf der Sepsis auf und führen zu einer Verschlechterung der Prognose (32). Eine frühzeitige Erkennung von Leberfunktionsstörungen ist anzustreben. Im klinischen Alltag wird das Leberversagen im Rahmen eines Multiorganversagens durch einen

deutlichen Anstieg des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen diagnostiziert (38). Konventionelle Leberfunktionstests sind jedoch nicht ausreichend sensitiv, um eine zeitnahe Beurteilung der Leberfunktion zu gewährleisten. Als Parameter für die Leberfunktion wurde der quantitative und dynamische Leberfunktionstest mittels Monoethylglycinoxylidin (MEGX) herangezogen. Die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes aus einer Testdosis Lidocain gebildete Menge an MEGX wird als Maß für die Leberfunktion herangezogen (39). Im Rahmen der Transplantationschirurgie etablierte sich der MEGX-Test zur Einschätzung des Lebertransplantats (40, 41); und auch bei Patienten ohne Lebertransplantation ist er ein anerkanntes Verfahren zur Einschätzung der Leberfunktion (42, 43).

2.4. Wirkung von N-Acetylcystein (NAC)

Klinische und experimentelle Studien haben gezeigt, dass es bei Sepsis und dem septischen Schock durch erhöhten Anfall an Sauerstoffradikalen zur Verarmung an Glutathion, einem natürlichen intrazellulären Antioxidanz, und NO (Stickstoffmonoxid), einem wichtigen Faktor zur Aufrechterhaltung des nutritiven Blutflusses, kommt (44, 45, 46, 47).

N-Acetylcystein ist ein Derivat der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Cystein und kann als Sulfhydrylgruppeldonator (SH-Gruppe) und Sauerstoffradikalfänger die hepato-splanchnische Perfusion verbessern (48, 49, 50, 51, 52). Es hat wichtige antioxidative, zytoprotektive und antiinflammatorische Eigenschaften (53, 45, 54) und kann durch seine Funktion als Sulfhydrylgruppeldonator zur Regeneration von Stickstoffmonoxid (NO) und Glutathion (GSH) beitragen (50, 55, 45). Die Perfusion kann somit durch die Inaktivierung freier Sauerstoffradikale verbessert und der Endothelschaden verringert werden. H_2O_2 , O_2^- und OH^- werden direkt zu weniger reaktiven Substanzen reduziert und die Glutathionbiosynthese wird durch Cystein unterstützt, das in verschiedenen Zellen und Geweben durch die Deacetylierung von NAC entsteht. Chemische Radikale können durch die reaktive SH-Gruppe gebunden und dadurch entgiftet werden. Auch dieser Mechanismus wird für eine gewisse entzündungshemmende Eigenschaft von NAC verantwortlich gemacht. Die SH-Gruppe von NAC kann die freien SH-Gruppen der Proteine und Membranenzymen binden, was

deren Zerstörung verhindert. Dadurch werden Enzyme vor der Schädigung durch Peroxide und freie Radikale geschützt (56).

Vor Beginn einer Sepsis gegebene Sauerstoffradikalfänger führten zu einer Verbesserung der Überlebensrate im Tiermodell mit Sepsis (57). Es wird vermutet, dass NAC die Neutrophilenadhäsion und Thrombozytenaggregation verringern, sowie die pulmonale Hypertension und die vaskuläre Permeabilität reduzieren kann (58, 59, 60).

Verschiedene Studien haben einen positiven Effekt von NAC bei kritisch kranken Patienten in der Frühphase des septischen Schocks (51), beim ARDS (58) und beim akuten Leberversagen (50, 52) festgestellt. Es wurde ein Anstieg des Sauerstoffangebots (DO_2) (50, 51, 52) und fakultativ auch ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) (50, 51) festgestellt. Bei Patienten mit Leberversagen steigerte NAC 18 Stunden nach Beginn eines fulminantem Leberversagens durch eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) den globalen Sauerstoffverbrauch (VO_2) (50). Bei Patienten, die auf NAC-Applikation mit einem Anstieg von VO_2 und DO_2 reagierten, sogenannten „Respondern“, wurde ebenfalls ein signifikanter Anstieg des intramukosalen Magen-pH (pHi) eruiert (51).

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass NAC, 30 Minuten vor einem Endotoxinschock verabreicht, zu einem signifikanten Anstieg des absoluten mesenterialen, renalen und femoralen Blutflusses führte; nicht jedoch zum Anstieg des relativen Blutflusses, also dem hepatischen Anteil des Herzzeitvolumens, im Vergleich zu der Placebogruppe (48). Die hepatische Mikrozirkulation verbesserte sich in einem Rattenexperiment mit intravitale Mikroskopie bei NAC-Gabe nach warmer Ischämie (49). NAC führt weiterhin zu einer Verbesserung von Myokard- und Lungenfunktion (61) und hat eine protektive Wirkung bezüglich einer Lebernekrose bei Acetaminophenintoxikation (62). Im Tierversuch zeigten San-Miguel et al., dass NAC im fulminanten Leberversagen die Zellen vor Apoptose schützt (63).

NAC erhöht das Volumen der portalen und der hepatischen Mikrozirkulation. Auch die Serumkonzentrationen der Leberenzyme GSH und Adenosintriphosphat (ATP) werden erhöht. Der Mechanismus der Vasodilatation besteht darin, dass NAC in den Endothelzellen sofort zu S-Nitrosocystein metabolisiert wird, das dem NO sehr ähnlich ist, und es dadurch zu einer endothelabhängigen Relaxation kommt. Die hepatische zirkuläre Wirkung von NAC wird durch die erhöhte cGMP (zyklisches 3,5-Guanosinmonophosphat) Plasmakonzentration bestätigt. Das in den Endothelien und in

den Zellen der glatten Muskulatur erhöhte cGMP führt möglicherweise zur erwünschten Vasodilatation (64).

Devlin et al. (52) haben gezeigt, dass die fraktionierte hepatische Eliminationsrate von Indocyanin-Grün (ICG) nach der Applikation von NAC bei Patienten mit akuter hepatischer Dysfunktion zunahm. Unklar ist bislang, ob dieser Effekt auf einer Steigerung des regionalen Blutflusses im Hepatikus-Splanchnikus-Gebiet oder auf einer verbesserten Leberfunktion beruht.

Bisher liegt nach unserem Kenntnisstand nur eine Studie (Case Report) über die Wirkung von NAC auf die Leberfunktion vor (65). Bei Patienten im septischen Schock wurde auch von uns untersucht, ob es zu einem therapeutischen Nutzen in der Behandlung des sepsis-induzierten MODS kommen kann. Um eine Aussage über die Leberfunktion machen zu können, wird die Bildung von MEGX (39) herangezogen. Die gastromukosale Oxygenierung wird über den intramukosalen Magen pH (pHi) (33, 23) und den gastromukosalen/arteriellen PCO₂-Gradienten (66) beurteilt.

3. Zielsetzung

Im septischen Schock ist der Blutfluss im Splanchnikusgebiet trotz adäquater systemischer Hämodynamik reduziert. Diese mesenteriale Minderperfusion kann im Verlauf der Sepsis zu Organdysfunktion und zum Multiorgandysfunktionssyndrom führen. Ein erhöhtes Vorkommen von Sauerstoffradikalen im Verlauf der Sepsis, mit darauffolgender NO Deaktivierung, kann die Mikrozirkulation weiter verschlechtern. Klinisch konnte NAC zur Verbesserung der mesenterialen Durchblutung führen und wird aufgrund des protektiven Effektes bei Paracetamol induziertem Leberversagen eingesetzt. Diese Studie untersuchte den direkten Einfluss von NAC auf die Leberfunktion bei Patienten in der Frühphase des septischen Schocks.

Das primäre Ziel der vorliegenden Untersuchung lag darin festzustellen, ob es

- a) durch die Gabe von NAC zu einer Verbesserung der Leberfunktion, gemessen anhand der Verstoffwechslung von Lidocain mittels Bestimmung der Produktionsrate des Lidocainmetaboliten MEGX, kommt.
- b) durch die NAC-Applikation zu einer Veränderung des intramukosalen pH (pHi) und des gastromukosalen/arteriellen PCO₂-Gradienten kommt.

4. Methodik

4.1 Patienten

Diese kontrollierte, prospektive, randomisierte Doppelblindstudie wurde in der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin durchgeführt. Nach Zustimmung der Angehörigen bzw. der Eilbetreuer wurden die Patienten in die von der Ethikkommission genehmigte Untersuchung eingeschlossen. Insgesamt erfüllten 60 Patienten mit klinischen und laborchemischen Zeichen eines septischen Schocks die geforderten Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

4.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten mussten die folgenden Kriterien zur Diagnose des septischen Schocks nach den Richtlinien der Consensus Konferenz 1992 erfüllen (10):

1. Körpertemperatur $> 38,0^{\circ}\text{C}$ oder $< 35,6^{\circ}\text{C}$
2. Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute ohne β -Blockade
3. Atemfrequenz > 20 Züge/Minute oder $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ($< 4,3$ kPa) oder maschinelle Beatmung
4. Veränderung der Leukozytenzahl:
 $> 12.000 /\text{mm}^3$, oder $< 4.000 /\text{mm}^3$, oder $> 10\%$ unreife Vorformen (Neutrophile)
5. Hypotension, definiert anhand eines der folgenden Kriterien:
 - systolischer Blutdruck < 90 mmHg
 - anhaltender Blutdruckabfall von > 40 mmHg des Ausgangswerts, trotz adäquater Volumensubstitution und ohne Antihypertensiva
 - Therapie mit Vasopressoren, zur Aufrechterhaltung des systolischen Blutdrucks > 90 mmHg
6. Systemische Toxizität oder reduzierte Endorganperfusion, die durch mindestens zwei der folgenden Kriterien definiert wurde:
 - Metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,3$ oder Basendefizit > 5)
 - Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 < 75$ mmHg (< 10 kPa)

- Laktatazidose (Plasmalaktat > 1,8 mmol/l)
- Akutes Nierenversagen (Oligurie < 0,5 ml/kg/h)
- In den letzten 24 Stunden unerklärliche abnorme Gerinnungswerte (Quick > 1,5 * Kontrollwert oder PTT > 1,2 * Kontrollwert)
- In den letzten 24 Stunden unerklärlicher Thrombozytenabfall (< 100.000/ml oder Abfall von > 50% des bekannten Ausgangswerts)
- Plötzlicher Punkteabfall in der Glasgow-Coma-Scale
- Herzindex > 4,0 l/min/m² mit SVR < 800 dyn * s * cm⁻⁵

7. Die Diagnose Sepsis war vereinbar mit dem klinischen Bild

Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Diagnosestellung Sepsis in die Studie eingeschlossen. Es wurden nur Patienten aufgenommen, die nach dem auf der Intensivstation üblichen Algorithmus hämodynamisch stabilisiert werden konnten.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- Instabilen Hämoglobinwerten (Abweichung des Hb von mehr als 0,5 g/dl)
- Hämodynamisch wirksame, behandlungsbedürftige kardiale Arrhythmien
- Akuter Myokardischämie (kontinuierliche ST-Strecken Analyse)
- Kontinuierlicher Hämofiltration oder Hämodialyse bei akutem Nierenversagen
- Bestehender Schwangerschaft
- Einem Alter unter 18 Jahren
- Therapie mit:
 - Calciumantagonisten
 - ACE-Hemmern
 - Corticoiden
 - Nitraten
- Kürzlich erfolgter Gabe von Natriumbicarbonat
- Vorheriger NAC-Therapie oder Lidocainapplikation
- Fehlender Einverständniserklärung
- Leberzirrhose

4.1.3 Scores

Bei allen Patienten wurde bei Aufnahme auf die Intensivstation und bei Studieneinschluss der „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II - Score“ (APACHE II) und der „Multiple Organ Failure Score“ (MOF) (67) erhoben, letzterer wurde ein zweites Mal zum Zeitpunkt der Messung bestimmt.

Der APACHE II-Score dient zur Beurteilung des Schweregrads von Erkrankungen. Er setzt sich zusammen aus 12 physiologischen Messwerten, dem Glasgow Coma Scale (GCS) zur Beurteilung der Bewusstseinslage, dem Lebensalter und chronischen, Organinsuffizienz verursachenden, Erkrankungen. Die additive Punkteskala reicht von 0 bis 71, wobei die Höhe der Punktzahl mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (68).

Der MOF-Score ist ein intensivmedizinischer Verlaufsscore und bewertet die Funktion von 7 Organsystemen auf einer additiven Punkteskala von 0 bis 14. Ein Punkteanstieg zeigt ein zunehmendes Multiorgandysfunktionssyndrom an (67).

4.2 Gruppeneinteilung

Nach Erfüllung der Einschlusskriterien wurden die Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Sepsis doppelblind randomisiert der NAC- oder Placebogruppe zugeteilt.

4.3 Monitoring

4.3.1 Hämodynamische Parameter

Zum kardiovaskulären Routinemonitoring der Patienten im septischen Schock gehört eine in der Arteria radialis platzierte Kanüle zur kontinuierlichen Aufzeichnung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (SAP/DAP) sowie des arteriellen Mitteldrucks (MAP).

Das Routinemonitoring der interdisziplinären operativen Intensivstation enthält weiterhin einen fiberoptischen Pulmonalarterien-Einschwemmkatheter (Swan-Ganz Oximetry/TD-Catheter model 93A-741H 7.5 French der Firma Baxter/Edwards Laboratories, Irvine, Kalifornien, USA), der über die Vena jugularis interna oder Vena subclavia gelegt wurde. Hierüber wurden der zentralvenöse Druck, der systolische, diastolische und mittlere Pulmonalarteriendruck (PAPs, PAPd, MPAP), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) und das Herzzeitvolumen (HZV) gemessen. Die richtige Lage der distalen Spitze des Pulmonalarterienkatheters wurde durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Kurvenform des pulmonalarteriellen Druckes bei entblocktem Katheterballon bestätigt. Die Messung des PCWP erforderte zur Okklusion des pulmonalarteriellen Astes ein Volumen von mindestens 1 ml zum Aufblasen des Katheterballons.

Der zentralvenöse Druck (CVP) wurde über das proximale Ende des Pulmonalarterienkatheters bestimmt.

Für die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) kam die Thermodilutionsmethode zur Anwendung (69). Es wurden 10 ml einer in Eis gekühlten physiologischen Kochsalzlösung mit einer Temperatur von $\leq 10^{\circ}\text{C}$ endexpiratorisch über den proximalen Schenkel injiziert (SAT-2 Oximeter/Cardiac Output Computer, Baxter/Edwards Laboratories, Irvine, Californien, USA; Computerkonstante 0.574). Aus der zeitlichen Temperaturänderung am distalen Ende des Katheters wurde das Herzminutenvolumen errechnet. Alle Messungen der jeweiligen Herzzeitvolumina wurden insgesamt fünfmal durchgeführt. Der Maximal- und Minimalwert wurden verworfen und die Ergebnisse der übrigen drei Messungen als Mittelwert angegeben. Der Variationskoeffizient betrug $4,9 \pm 3,4\%$.

Über das distale Ende des Katheters wurden zeitgleich zur Erhebung des hämodynamischen Profils die gemischt-venösen Blutproben entnommen. Vor allen Druckmessungen erfolgte ein Nullabgleich zum Atmosphärendruck in der mittleren

Axillarlinie und eine Kalibrierung des Druckaufnehmers. Die Messungen wurden endexpiratorisch durchgeführt, um beatmungsbedingte Schwankungen auszugleichen. Mittels Pulmonalarterienkatheter wurde ebenfalls die Körpertemperatur bestimmt. Röntgenbilder bestätigten die korrekte Lage der verwendeten Katheter.

Alle septischen Patienten wurden im Rahmen ihres ermittelten pulmonalkapillären Verschlussdruckes mittels differenzierter Volumentherapie (Kristalloide, synthetische Kolloide, Humanalbuminlösung oder Bluttransfusion) derartig therapiert, dass der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex gegen den pulmonalkapillären Verschlussdruck, bei einem Hämatokrit von $> 30\%$, einen oberen Plateau-Wert erreichte („best wedge“).

War der Herzindex (HI) nach Optimierung des PCWP $\leq 2,5$ l/min/m², so wurde Enoximon bis zu einer maximalen Dosierung von 10 µg/kg/min substituiert, um einen HI zwischen 3,0 und 3,5 l/min/m² zu erreichen. Enoximon ist ein Phosphodiesterase III Inhibitor der die intrazelluläre Menge von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöht. Falls nach Volumentherapie und Enoximonbehandlung der MAP weiterhin < 70 mmHg war, wurde Dopamin bis zu einer Maximaldosierung von 20 µg/kg/min über eine Spritzenpumpe verabreicht. Persistierte die Hypotension weiterhin, wurde vorsichtig Noradrenalin hinzutitriert, bis ein MAP von > 70 mmHg erreicht war. Nach hämodynamischer Stabilisierung wurde das Katecholaminregime konstant gehalten und für die Dauer der Studie nicht mehr verändert.

4.3.2 Beatmungsparameter

Alle Patienten waren intubiert und mechanisch volumen- oder druckkontrolliert beatmet (Servo 900, Siemens, Solna, Sweden). Die Beatmungsparameter wie Atemfrequenz, Atemhubvolumen, Atemminutenvolumen und Atemzeitverhältnis wurden während der Studie nicht verändert. Es wurden nur Patienten mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) zwischen 75 und 120 mmHg (10-16 kPa) und einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) zwischen 35 und 49 (4,7-6,5 kPa) in die Studie eingeschlossen.

Als Analgosedierung verabreichten wir kontinuierlich Fetanyl und Flunitrazepam in konstanter Dosierung.

4.3.3. Bestimmung des intramukosalen pH-Wertes des Magens (pHi)

Der intramukosale pH der Magenschleimhaut (pHi) wurde mittels Magentonometer (TGS-catheter, Tonometrics Inc, Bethesda, Maryland, USA) bestimmt (23). Nach Platzierung des Ballontonometers im Magenlumen und radiomorphologischer Lagekontrolle wurde der distal gelegene Silikonballon luftfrei mit 2,5 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung gefüllt.

Der pHi wurde anhand der von Fiddian-Green beschriebenen Methode bestimmt (33). Das Verfahren geht davon aus, dass der CO_2 -Partialdruck (PCO_2) im Lumen von Hohlorganen mit dem PCO_2 der umgebenen Wände äquilibriert ist, d.h. der PCO_2 im Katheterballon des Magenlumens entspricht dem CO_2 -Partialdruck der Magenmukosazelle. Mit Hilfe der Henderson–Hasselbalch Gleichung kann nun unter der Annahme, dass die Bikarbonatkonzentration der Mukosazelle der arteriellen Bikarbonatkonzentration entspricht, der pH-Wert der Magenmukosazelle berechnet werden (22). Durch Subtraktion des arteriellen PCO_2 vom intramukosalen PCO_2 erhält man den PCO_2 -Gradienten (PCO_2 Gap).

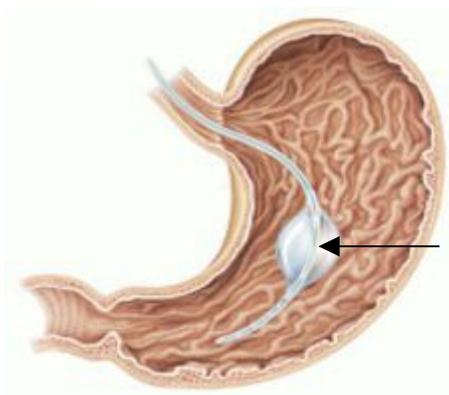


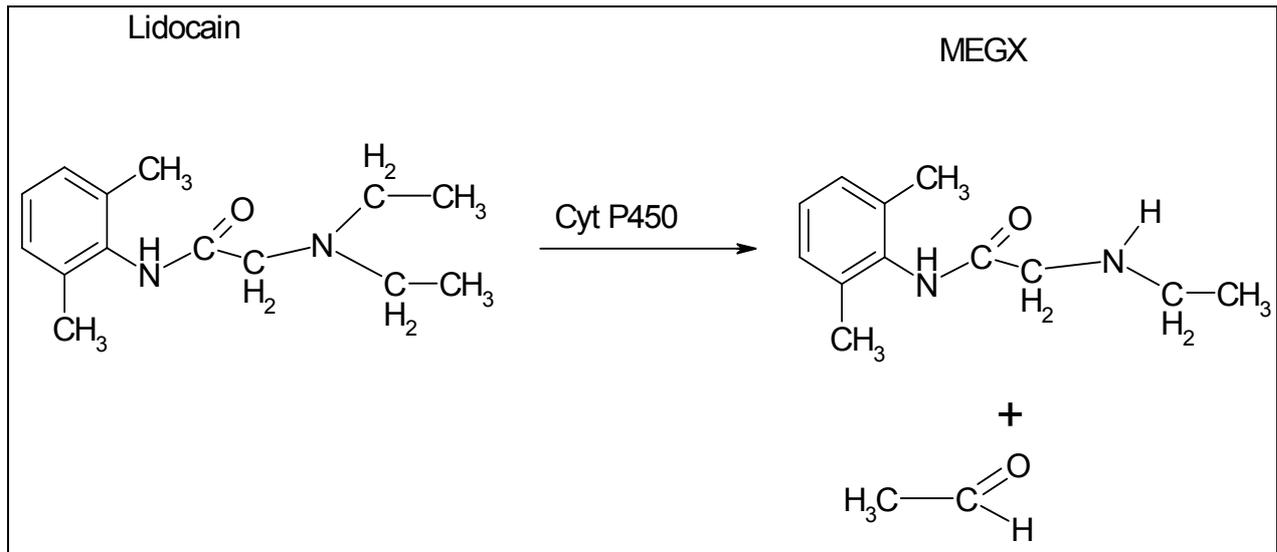
Abbildung 1: Magen mit → Tonometerballon aus Silikon, permeabel für CO_2 (GE Healthcare)

Nach einer ausreichenden Äquilibrationszeit von etwa 90 Minuten glich sich der PCO_2 im Ballon mit dem PCO_2 der intraluminalen Flüssigkeit an. Zunächst wurde 1 ml der Kochsalzlösung aus dem Totraumvolumen des Schlauches abgezogen und über den Drei-Wege-Hahn verworfen. Die restlichen 1,5 ml wurden entnommen und umgehend der PCO_2 mit einem Blutgasanalysegerät bei einer Temperatur von 37°C bestimmt. Aufgrund der Zeitabhängigkeit der Äquilibration des CO_2 wurde der gemessene PCO_2

im Tonometer korrigiert durch die Multiplikation mit einem vom Hersteller vorgegebenen Korrekturfaktor. Bias und Präzision des Tonometers waren $-5,1 \pm 3,8$ mmHg (70). Der p_{Hi} konnte nun unter Verwendung der simultan bestimmten arteriellen Bikarbonatkonzentration nach der Formel von Fiddian-Green berechnet werden. Ist der pH-Wert im Magenlumen niedrig, kommt es zu erhöhten CO_2 -Konzentrationen im Magensaft. Das CO_2 kann aus dem Gewebe oder Blut in den Magen gelangen oder durch die Reaktion von Magensäure mit Bikarbonat entstehen. Um letzteres zu verhindern, erhielten alle Patienten für die Dauer des Intensivstationaufenthaltes den H_2 -Rezeptorantagonisten Ranitidin (71).

4.3.4 Bestimmung von Monoethylglycinexylidid (MEGX)

Die mikrosomale Leberfunktion wurde anhand der oxidativen metabolischen Kapazität der Leber zur Verstoffwechslung von Lidocain mit der Produktionsrate des Lidocainmetaboliten **Mono-ethyl-glycin-xylidid (MEGX)** bestimmt. MEGX entsteht durch Methylierung am hepatischen Cytochrom-P450 Enzym (CYP3A4) aus Lidocain und kann als Maß der Leberfunktion aufgefasst werden (39,40).



Unmittelbar vor und eine Stunde nach dem Beginn der Applikation von N-Acetylcystein bzw. Placebo wurde den Patienten zunächst eine Plasmaleerprobe von 7 ml entnommen und anschließend eine körperrgewichtabhängige Lidocaindosis (Lidocain Braun 1%, B. Braun, Melsungen) von 1 mg/kg KG zentralvenös langsam über 2 Minuten appliziert. 15 Minuten nach Beginn der Applikation wurde erneut eine Plasmaprobe von 7 ml durchgeführt. Beide Proben wurden auf Eis gelagert und innerhalb von 15 Minuten bei 4650 x g für 10 Minuten zentrifugiert, anschließend in die Endbehältnisse pipettiert und bis zur endgültigen Analyse bei -80° Celsius tiefgefroren. Dieser laborchemische Parameter wurde im Forschungslabor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin bestimmt. Die Bestimmung der MEGX-Konzentration im Serum erfolgte unter Anwendung eines Immunfluoreszenz-Polarisations-Tests (TDx-system; Abbott Laboratories, Irving, Texas, USA) entsprechend den Angaben des Herstellers. Die MEGX-Konzentration wurde anhand der Differenz zwischen der Konzentration bei 15 Minuten und dem Leerwert berechnet ($\text{MEGX}_{15\text{min}} - \text{MEGX}_0$). Eine MEGX-Serumkonzentration von über 90 ng/ml impliziert eine normale, Werte unter 40 ng/dl

eine eingeschränkte Leberfunktion (72). Huang et al (73) untersuchten 71 Patienten mit chronischer Lebererkrankung und 26 gesunde Kontrollpatienten. Sie fanden einen kritischen Grenzwert von 54 ng/ml.

Angewandt wurde die Methode eines kompetitiven Immunoassays, wobei markierte Antigene und Probenantigene um die Bindungsstelle von spezifischen Antikörpermolekülen konkurrieren. Im kompetitiven Bindungsassay sind Antikörper, Probenantigene und Fluorescein-markiertes Antigen (Tracer) beteiligt. Der Tracer wird mit monochromatischem, polarisiertem Licht angeregt.

Je weniger Antigen in der Probe enthalten ist, desto mehr Tracermoleküle binden an die Antikörper und die gemessenen Polarisationswerte sind entsprechend hoch.

Die genaue Beziehung zwischen Polarisierung und Konzentration des nicht markierten Wirkstoffes in der Probe wird durch Bestimmung der Polarisationswerte von Kalibratoren mit bekannten Konzentrationen des Wirkstoffes hergestellt.

Anhand der für jede Probe aus dem Assay erhaltenen Polarisationswerte werden die Wirkstoffkonzentrationen in Patientenproben mittels einer Kalibrierungskurve berechnet und die Ergebnisse als Konzentrationswerte ausgedruckt.

Reagenzien:

- TDx-MEGX Reagenzienpackung Nr. 9552-60
- "P"-Vorbehandlungslösung. Gepufferte Netzmittel-Lösung mit Proteinstabilisator (3ml). Konservierungsmittel: 0,1% Natriumazid
- "S"-MEGX-Antiserum (Kaninchen) in Puffer mit Proteinstabilisator, max. 25%ige Lösung (4ml). Konservierungsmittel: 0,1% Natriumazid
- "T"-MEGX-Fluoresceintracer in Puffer mit Netzmittel und Proteinstabilisator, max. 0,01%ige Lösung (3ml). Konservierungsmittel: 0,1% Natriumazid
- MEGX-Kalibratoren NR. 9552-01
Sechs Fläschchen mit genau bestimmten Mengen an MEGX in Humanserum in den folgenden Konzentrationen (in ng/ml): A-0.0, B-25, C-75, D-125, E-175, F-250

Nach der Kalibrierung wird das Probenkarussell bestückt. Die Probeneinsätze und Küvetten für die einzelnen Proben werden eingesetzt und in die Probenkammern 50 µl Probe pipettiert. Jetzt werden die Reagenzien in das Reagenzienkarussell, und das Proben- und Reagenzienkarussell in das Analysegerät gestellt. Das Gerät startet den

Pipetiervorgang: Die Probe wird aus der Probenkammer angesaugt und mit dem Verdünnungspuffer in die Vorverdünnungskammer gegeben. Durch die Verdünnung wird eine größere Genauigkeit erreicht. Die Hälfte der verdünnten Probe und das "P"-Reagenz wird in die Küvette gegeben und dann die Messung der Backgroundintensität vorgenommen. In die andere Hälfte der verdünnten Probe wird das "T"- und "S"-Reagenz pipettiert. Das hiermit hergestellte endgültige Reaktionsvolumen wird inkubiert, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat und die Messung der Endintensität stattfindet.

Qualitätsmerkmale

Spezifität: Bei zugesetzten Konzentrationen von 100.000 ng/ml ergab sich eine Kreuzreaktion mit Lidocain von 0,11%, mit Glycinexylidid von <0,10% und mit Tocainid von <0,10%.

Sensitivität: Die unterste Nachweisgrenze liegt bei 10 ng/ml. (Eine niedrigere Grenze ist auf Kosten einer höheren Variation möglich)

Präzision: der Variationskoeffizient ist <5%.

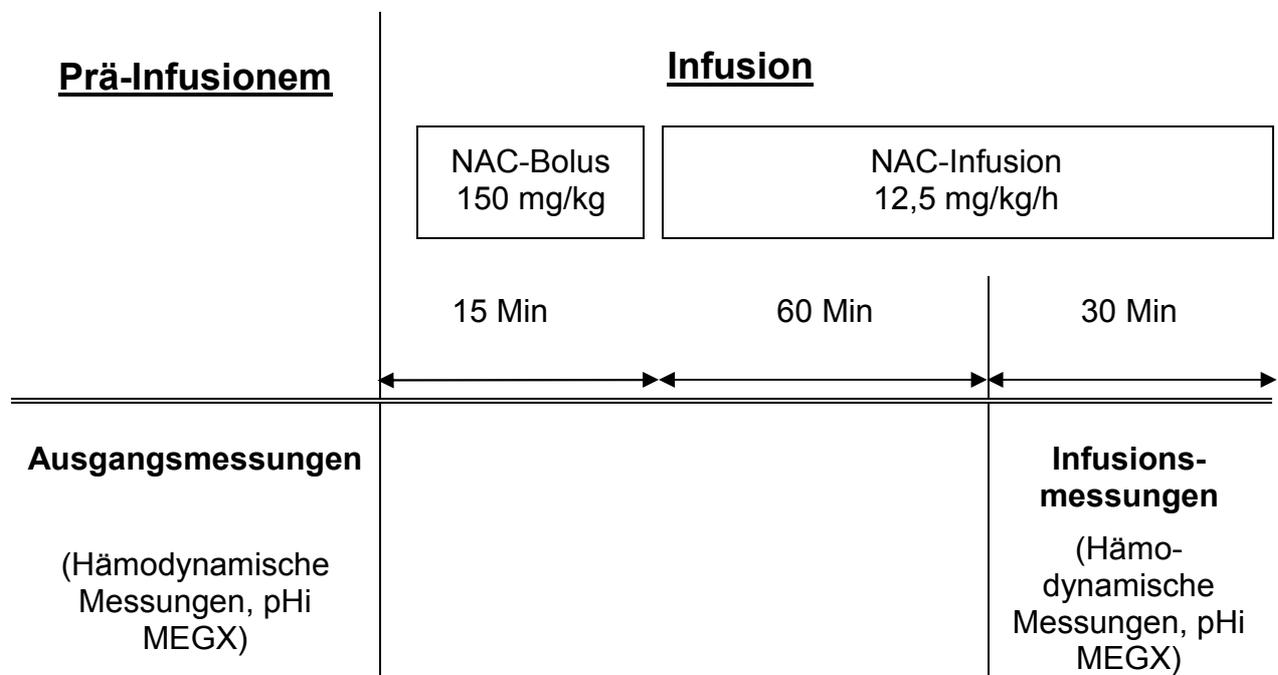
Referenzbereich: Der vom Hersteller angegebene Referenzbereich und der MEGX-Wert 15 Minuten nach Lidocaingabe, welche in klinischen Testreihen ermittelt wurden, liegen zwischen 85-150 ng/ml.

4.4 Protokoll

4.4.1 Messzeitpunkte:

1. Prä-Infusionem: Ausgangsmessung, die direkt vor der Applikation von NAC oder Placebo durchgeführt wurde.
2. Infusion: Messung unter kontinuierlicher Applikation von NAC oder Placebo, welche 60 Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Infusion stattfand.

Das Meßprotokoll ist in der folgenden Abbildung dargestellt:



Die Messungen dauerten jeweils ca. 30 Minuten und bestanden aus den hämodynamischen Messungen, den Sauerstofftransport-bezogenen Messungen, der pHi-Messung und der Bestimmung der hepatischen oxidativen Kapazität mittels MEGX. Alle Messungen, außer der Bestimmung von MEGX und dem pHi, waren Doppelbestimmungen.

Der pHi wurde am Ende der Messungen bestimmt, da 90 Minuten Äquibrierungszeit (zwischen PCO_2 der Kochsalzlösung und PCO_2 des Magenlumens) erforderlich waren.

4.4.2 Hämodynamische Messungen

Jede hämodynamische Bestimmung bestand aus einer Messung der kardiovaskulären Drücke und des HZV. Die kardiovaskulären Drücke beinhalten die Herzfrequenz, den SAP, DAP, MAP, den systolischen Pulmonalarteriendruck, den diastolischen Pulmonalarteriendruck, den Pulmonalarterienmitteldruck, den CVP und den PCWP.

Sofort nach Erhebung der hämodynamischen Parameter erfolgte ein anaerobes Abnehmen von jeweils zwei gemischt-venösen und arteriellen Blutproben. Es wurden vollheparinisierte 2 ml-Spritzen mit 1 ml Blut gefüllt, nachdem die ersten 5 ml aus dem Kathetersystem verworfen wurden, um eine Vermischung des Blutes mit der Spülflüssigkeit in den Kathetern zu verhindern. Die Proben wurden simultan, langsam und kontinuierlich über 30 Sekunden abgezogen, um in der Pulmonalarterie eine Vermischung des gemischt-venösen mit dem kapillarisierten Blut zu vermeiden. Danach wurden sie sofort in Eiswasser gekühlt und umgehend auf pH-Wert, Bikarbonat, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke (ABL 300, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) sowie Hämoglobingehalt und Sauerstoffsättigung (OSM-3 Hem-Oximeter, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) analysiert.

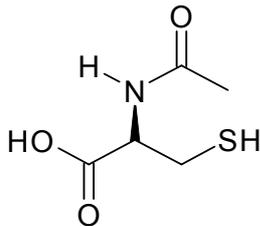
Die Hämoglobinwerte von arteriellem und gemischt-venösem Blut wurden verglichen. Bei einer Differenz von mehr als 0,2 g/dl wiederholten wir die Messungen, da eine Kontamination anzunehmen war.

Vor jeder Messung wurden die beiden Analysegeräte kalibriert und betriebsgerecht funktionsgeprüft.

4.4.3 Applikation von NAC/Placebo

Nachdem die Ausgangsmessungen durchgeführt worden sind, bekamen die Patienten NAC (Fluimucil® - Antidot Infusionslösung, Zambon, Deutschland) oder Placebo infundiert.

N-Acetylcystein (C₅H₉NO₃S)



Gemäß der empfohlenen intravenösen Standardtherapie für Paracetamol-induziertes Leberversagen wurden 150 mg NAC pro Kilogramm Körpergewicht in 250 ml einer 5%igen Glucoselösung als Bolus über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit 12,5 mg/kg/h über 90 Minuten. Die Placebogruppe erhielt die gleiche Volumenmenge einer 5%igen Glucoselösung. Die jeweilige Infusionslösung wurde von der Apotheke des Universitätsklinikums Benjamin Franklin zubereitet und an die Intensivstation geliefert. Dem Patienten, den Angehörigen sowie dem involvierten Personal war nicht bekannt, ob NAC oder Placebo verabreicht wurde.

4.4.4 Applikation von Lidocain 1%

Jeweils vor und eine Stunde nach dem Beginn der Applikation von N-Acetylcystein bzw. Placebo wurde den Patienten zunächst eine Plasmaleerprobe von 7 ml entnommen und anschließend eine körperrgewichtabhängige Lidocain-1%-Dosis von 1 mg/kg KG intravenös langsam über 2 Minuten appliziert. 15 Minuten nach Beginn der Applikation wurde erneut eine Plasmprobe von 7 ml entnommen.

4.4.5 Laborbestimmungen

Die Blutentnahmen für die übrigen Laborbestimmungen erfolgten jeweils nach den hämodynamischen Messungen, arteriell durch den beschriebenen Katheter in der Arteria radialis.

Die Blutproben, die erst später analysiert wurden, wurden mit 4650 x g für 10 Minuten bei -10° Celsius zentrifugiert (Heraeus Minifuge GL), in 2 ml-Plastikgefäße (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland) pipettiert, mit Flüssigstickstoff schockgefroren und bei -80° Celsius bis zur Analyse tiefgefroren.

Das arterielle Laktat wurde sofort mittels BGA-Gerät bestimmt sowie separat als Kontrolle über eine photometrische Messung des abzentrifugierten Serums aus einem 2-ml-EDTA Röhrchen, welches auf Eis gelagert wurde, ermittelt (Laktatmessgerät, Fa. Codak, Frankfurt, Deutschland).

Das Serumkreatinin als Nierenfunktionsparameter und das Serumbilirubin als Leberfunktionsparameter wurden täglich im Rahmen des Routinelabors bestimmt.

4.5 Berechnungen

Die Berechnung des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) und des gemischtvenösen Sauerstoffgehaltes (CvO_2) erfolgte nach den Formeln:

$$CaO_2 \text{ [ml/dl]} = (Hb * 1,34 * SaO_2) + (PaO_2 * 0,0031)$$

$$CvO_2 \text{ [ml/dl]} = (Hb * 1,34 * SvO_2) + (PvO_2 * 0,0031)$$

$$avDO_2 \text{ [ml/dl]} = CaO_2 - CvO_2$$

der Hämoglobinwert (Hb) wurde als Mittelwert aus den abgenommenen arteriellen und gemischt-venösen Blutproben errechnet. SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung, SvO_2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, PvO_2 = gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck

Das systemische Sauerstoffangebot (DO_2), der systemische Sauerstoffverbrauch (VO_2) und die systemische Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) wurden folgendermaßen berechnet:

$$DO_2 \text{ [ml/min/m}^2\text{]} = HI * CaO_2 * 10$$

$$VO_2 \text{ [ml/min/m}^2\text{]} = HI * avDO_2 * 10$$

$$O_2ER \text{ [%]} = avDO_2 * CaO_2^{-1}$$

Gerätetechnisch wurden bestimmt:

$$HI \text{ [l/min/m}^2\text{]} = HZV * KOF^{-1}$$

$$LVSWI \text{ [g*m*m}^{-2}\text{]} = 1,34 * (MAP - PCWP) * 100^{-1} * SI$$

$$SVR \text{ [dyn*s*cm}^{-5}\text{]} = (MAP - CVP) * HZV^{-1} * 80$$

Der pH-Wert der Magenmukosa (pHi) wurde folgendermaßen errechnet:

$$pHi = 6,1 + \log_{10} (HCO_3\text{-a} * F^{-1} * PCO_2^{-1}_{NaCl})$$

- Hierbei ist:
- 6,1 der pK für das HCO_3/CO_2 -System in Plasma bei 37°C
 - $HCO_3\text{-a}$ ist die arterielle Bikarbonatkonzentration,
 - PCO_2NaCl ist der PCO_2 der Kochsalzlösung des Magentonometers.
 - F ist ein durch den Hersteller vorgegebener zeitabhängiger Faktor für teilweise äquilibrierte Blutproben

Der gastro-mukosale/arterielle PCO_2 -Gradient wurde durch Subtraktion des gastromukosalen PCO_2 von dem arteriellen PCO_2 ($PaCO_2$) errechnet.

Der Normwert für den pHi liegt bei $7,39 \pm 0,03$ (71)

4.6 Statistische Analyse

Als Kennziffern für die beschreibende Statistik wurden bei metrischen Variablen Median und Spannweite angegeben, bei dichotomen Variablen die Häufigkeitsverteilung.

Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Patientengruppen erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Testes. Bei nominalen Variablen wurden die Gruppenunterschiede mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2) analysiert.

Zum Vergleich numerischer Variablen innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Rangsummentest für verbundenen Stichproben verwendet, Korrelationen wurden mit dem Spearman-Test berechnet.

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle Auswertungen und statistischen Tests wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 10.0 durchgeführt. Die Teststärke wurde bei einem α von 0,05 und einem β von 0,2 mittels eines akzeptierten Algorithmus (74) und der statistischen Tabellen von Machin und Campbell berechnet (75).

5. Ergebnisse

Von den 60 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden je 30 in die N-Acetylcystein und in die Placebo-Gruppe randomisiert.

5.1 Basischarakteristika

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der Basischarakteristika (Tabelle 1). Die NAC-Infusion wurde von allen Patienten dieser Gruppe gut vertragen, es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Tabelle 1: Basischarakteristika

	Einheiten	N-Acetylcystein (n = 30)	Placebo (n = 30)	p
Alter	Jahre	56 (20-76)	52 (23-83)	0,88
Männlich/Weiblich		21/9	23/7	0,56
Körperoberfläche	m ²	1,94 (1,38-2,25)	1,90 (1,43-2,23)	0,53
APACHE II (Aufnahme ITS)	Punkte	18 (7-44)	18 (6-41)	0,45
MOF Score (Aufnahme ITS)	Punkte	6 (1-12)	7 (4-13)	0,24
MOF Score (Messung)	Punkte	8 (5-12)	9 (5-13)	0,83
Infektionsfokus der Sepsis				
Pneumonie		15	16	0,86
Peritonitis		15	14	0,85
ITS-Behandlungsdauer	Tage	19 (3-102)	19 (2-63)	0,43
Überlebensrate (Überlebende/Nichtüberlebende)		67% (20/10)	53% (16/14)	0,30

Angegeben sind Median und Spannweite in Klammern; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; MOF = Multiple Organ Failure Score; ITS = Intensivstation; p = Signifikanzniveau

Die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und die Überlebensrate unterschieden sich, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Um ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der Überlebensrate zu erhalten, müsste bei einem β -Fehler von 0,2 und einem α -Fehler von 0,05 eine Patientenzahl von mehr als 170 in jeder Gruppe erreicht werden

5.2 Organbezogene Parameter und Medikation

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des pulmonalen Gasaustausches, der Laktatkonzentration, der Kreatinin- und Bilirubin-Plasma-Konzentration, dem Bedarf an Analgetika und Sedativa, sowie der Infusionsrate von Vasopressoren und inotropen Medikamenten (Tabelle 2).

Die Körpertemperatur blieb während der Studie bei allen Patienten im Bereich $\pm 0,5$ °C der Ausgangstemperatur konstant.

Tabelle 2: Organbezogene Parameter und Medikation

	Einheiten	N-Acetylcystein (n = 30)	Placebo (n = 30)	p
FiO ₂		0,40 (0,29-0,50)	0,35 (0,26-0,50)	0,17
PEEP	cmH ₂ O	10 (5-13)	9 (5-13)	0,40
Laktat	mmol/l	1,3 (0,6-9,1)	1,5 (0,4-8,1)	0,42
Kreatinin	μ mol/l	122 (78-262)	116 (68-529)	0,98
Bilirubin (total)	μ mol/l	60 (10-320)	75 (10-263)	0,42
Flunitrazepam	μ g/kg/min	1,81 (0,95-2,67)	1,56 (0,35-2,50)	0,31
Fentanyl	μ g/kg/min	0,08 (0,05-0,21)	0,09 (0,06-0,12)	0,90
Dopamin	μ g/kg/min	0,0 (0,0-6,1)	0,0 (0,0-8,3)	0,67
Noradrenalin	μ g/kg/min	0,08 (0,01-2,39)	0,07 (0,01-1,85)	0,87
Enoximon	μ g/kg/min	0,0 (0,0-10,1)	0,0 (0,0-10,0)	0,51

Median und Spannweite in Klammern; FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = Positiv Endexpiratorischer Druck; p = Signifikanzniveau

5.3 Hämodynamik und sauerstofftransportbezogene Parameter

In der Tabelle 3 sind die Werte des systemischen Sauerstofftransports und in Tabelle 4 die Werte der Hämodynamik zu den beiden Messpunkten dargestellt.

Tabelle 3: Sauerstofftransportbezogene Parameter

	Einheiten	N-Acetylcystein (n = 30)	Placebo (n = 30)	p
PaO ₂ /FiO ₂	mmHg			
Prä		247 (179-547)	297 (124-609)	0,1
Infusion		232 (149-486)	298 (119-597)	0,03
PaO ₂	kPa			
Prä		12,4 (10,0-21,2)	13,9 (8,5-21,1)	0,37
Infusion		12,0 (8,7-18,8)	14,1 (7,9-20,9)	0,04
CaO ₂	ml/dl			
Prä		15 (13-21)	15 (11-18)	0,60
Infusion		15(12-20)	15 (11-18)	0,42
CvO ₂	kPa			
Prä		12 (9-17)	12 (9-14)	0,64
Infusion		12 (9-17)	12 (9-15)	0,46
VO ₂	(ml/min/m ²)			
Prä		153 (97-210)	143 (70-223)	0,26
Infusion		161 (107-315)	139 (70-223)	0,01
DO ₂	(ml/min/m ²)			
Prä		724 (420-1117)	710 (323-1401)	0,84
Infusion		871 (490-1175)	749 (315-1427)	0,04
O ₂ ER	%			
Prä		0,2 (0,15-0,31)	0,2 (0,1-0,4)	0,54
Infusion		0,2 (0,15-0,31)	0,2 (0,1-0,32)	0,64

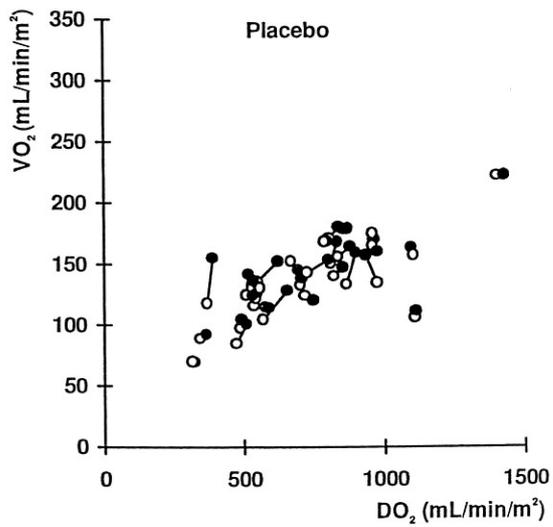
Prä = Ausgangsmessung; Infusion = Infusionsmessung; PaO₂/FiO₂ = Oxygenierungsindex: Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion; PaO₂ = arterieller Sauerstoff-partialdruck; CaO₂ = arterieller Sauerstoffgehalt; CvO₂ = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt; VO₂ = Sauerstoffverbrauch; DO₂ = Sauerstoffangebot; O₂ER = systemische Sauerstoffextraktionsrate; p = statistisches Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und Infusionsmessung;

Tabelle 4: Hämodynamische Parameter

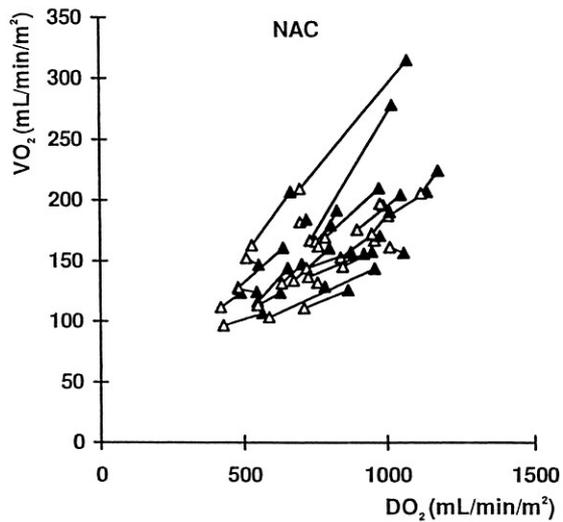
	Einheiten	N-Acetylcystein (n = 30)	Placebo (n = 30)	p
Herzfrequenz	Schläge/min			
Prä		101 (66-138)	107 (62-154)	0,28
Infusion		103 (76-138)	109 (68-160)	0,58
MAP	mmHg			
Prä		86 (71-124)	87 (63-114)	0,83
Infusion		87 (67-117)	92 (67-117)	0,24
MPAP	mmHg			
Prä		28 (17-40)	29 (12-47)	0,95
Infusion		29 (16-43)	31 (10-51)	0,51
PCWP	mmHg			
Prä		15 (6-25)	15 (2-22)	0,48
Infusion		15 (6-23)	16 (4-30)	0,53
CVP	mmHg			
Prä		14 (5-21)	12 (5-20)	0,59
Infusion		14 (6-22)	14 (5-27)	0,64
LVSWI	g/m ²			
Prä		44 (23-90)	43 (16-75)	0,48
Infusion		53 (35-97)	46 (16-76)	0,06
SVR	dyne*sec*cm-5			
Prä		657 (323-1424)	690 (333-1561)	0,75
Infusion		581 (296-859)	734 (361-1632)	0,03
HI	l/min/m ²			
Prä		4,7 (2,8-7,5)	4,8 (3,2-8,5)	0,90
Infusion		5,7 (3,7-8,6)	5,0 (2,2-8,7)	0,02

Prä = Ausgangsmessung; Infusion = Infusionsmessung; MPAP = Mittlerer pulmonarterieller Druck; PCWP = pulmonalkapillären Verschlussdruck; CVP = Zentraler Venendruck; LVSWI = linksventrikuläre Schlagarbeitsindex; SVR = Systemischer vaskuläre Widerstand; p = statistisches Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und Infusionsmessung

In den Abbildungen 2 und 3 sind jeweils der systemische Sauerstoffverbrauch (VO₂) im Verhältnis zum Sauerstoffangebot (DO₂) der NAC- und der Placebo-Gruppe dargestellt.

Abbildung 2: VO_2/DO_2 -Verhältnis der Placebo-Gruppe

leere Kreise ○: Ausgangsmessung; ausgefüllte Kreise ●: Infusionsmessung

Abbildung 3: VO_2/DO_2 -Verhältnis der NAC-Gruppe

leere Dreiecke Δ: Ausgangsmessung; ausgefüllte Dreiecke ▲: Infusionsmessung

5.4 Monoethylglycinexylidid (MEGX) Konzentration im Serum

Es zeigte sich ein Anstieg des Lidocainmetaboliten MEGX im Serum nach NAC-Infusion; im Median von 12,5 ng/ml vor der Infusion, zu 29 ng/ml nach NAC-Gabe.

Gegenüber einem MEGX Wert von im Median 16 ng/ml nach der Placebo-Infusion ist dies ein signifikanter Anstieg von $p = 0,04$ (Abbildung)

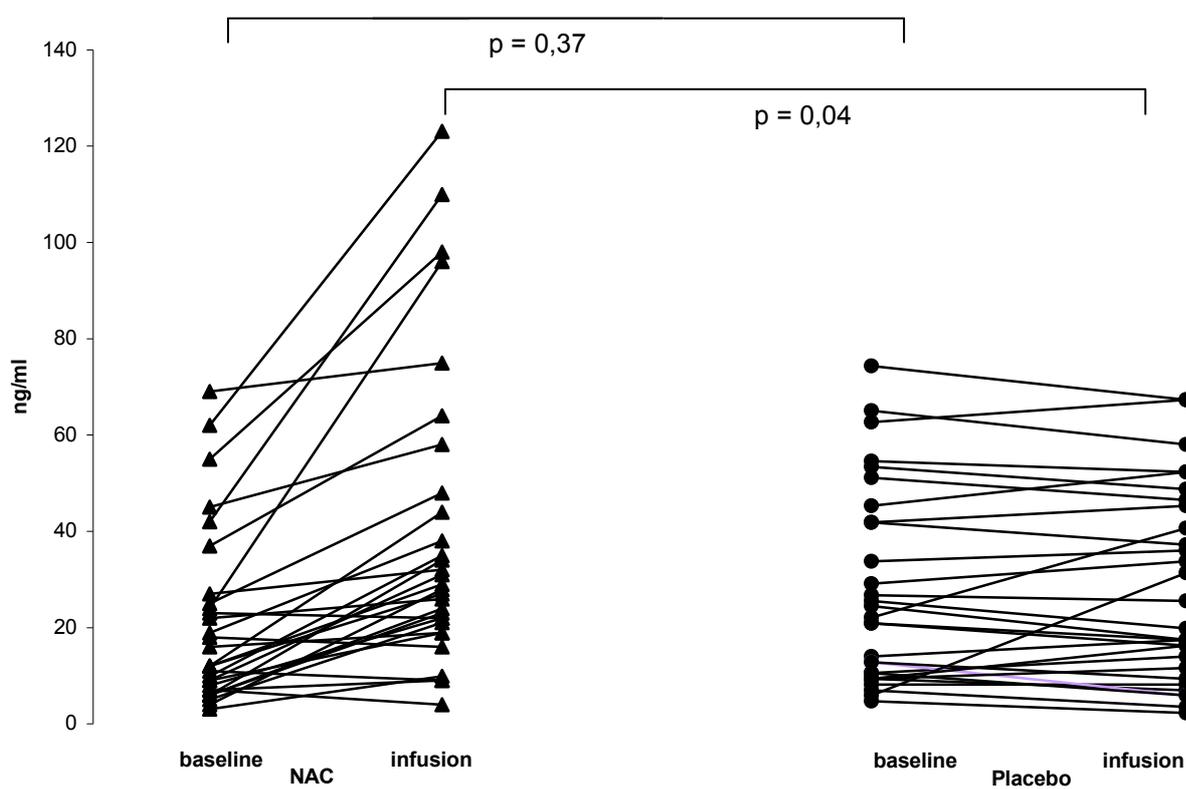
Δ MEGX (Differenz zwischen dem Initialwert und dem Infusionswert) zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p = 0,01$) zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 5: MEGX

	Einheiten	N-Acetylcystein (n = 30)	Placebo (n = 30)	p
MEGX	ng/ml			
Prä		12,5 (3-69)	18 (5-64)	0,37
Infusion		29 (4-123)	16 (2-58)	0,04
Δ MEGX	ng/ml	16,5 (-3-72)	-2 (-6-22)	0,01

Prä = Ausgangsmessung; Infusion = Infusionsmessung; MEGX = Monoethylglycinexylidid; Δ MEGX = Differenz zwischen Initial- und Infusionsmessung; p = Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und Infusionsmessung

Abbildung 4: MEGX



MEGX-Konzentration (ng/ml); ▲ = NAC-Gruppe; ● = Placebo-Gruppe; p = Signifikanzniveau zwischen beiden Gruppen, baseline = Ausgangsmessung, infusion = Infusionsmessung

5.5 Gastromukosale Oxygenierung

Die Tabelle 6 zeigt den pHi und den gastromukosalen/arteriellen PCO₂-Gradienten als indirekte Indikatoren der gastromukosalen Oxygenierung.

Tabelle 6: pHi und gastro-mukosaler/arterieller PCO₂-Gradient

	Einheiten	N-Acetylcystein (n = 30)	Placebo (n = 30)	p
pHi				
Prä		7,28 (6,82-7,39)	7,24 (6,47-7,42)	0,42
Infusion		7,26 (6,88-7,48)	7,24 (6,53-7,38)	0,50
PCO ₂ -Gradient (Gastromukosal/arteriell)	mmHg			
Prä		6,85 (0,4-58)	3,6 (0,1-92)	0,38
Infusion		2,95 (0,1-41)	6,50 (0,1-87)	0,05

Prä = Ausgangsmessung; Infusion = Infusionsmessung; pHi = intramukosaler Magen-pH, gastromukosaler/arterieller PCO₂-Gradient = Differenz zwischen dem gastromukosalen PCO₂ und dem arteriellen PaCO₂, p = Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und Infusionsmessung

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied des pHi zwischen der NAC und der Placebogruppe.

Der PCO₂-Gradient, die Differenz zwischen dem gastromukosalen PCO₂ und dem arteriellen PCO₂, ist signifikant niedriger in der NAC-Gruppe.

6. Diskussion

6.1 MEGX und andere Leberfunktionsparameter

Traditionelle Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion, wie u.a. die Bestimmung der Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Gerinnungsfaktoren oder Albumin sind weitgehend von statistischer und indirekter Natur. Die Transaminasen sind meist bei Vorliegen eines Leberzellschadens erhöht. Es liegt jedoch eine große Zeitspanne zwischen dem Eintritt des Zellschadens und den im peripheren Blut messbaren Laborwertveränderungen (76). Die Werte und deren Aussagekraft können durch exogene Applikation von Frischplasmen, Gerinnungsfaktoren oder Humanalbumin stark eingeschränkt sein. Sehr oft wird der Anstieg des Bilirubins als Parameter für das Organversagen der Leber herangezogen. Eine Hyperbilirubinämie bzw. ein Ikterus kann diverse Ursachen haben und ist demnach unspezifisch (97). Somit werden die Zeichen der hepatischen Funktionsstörung erst mit einer etwa 5 – 10tägigen Verspätung im Verlauf eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) erkannt (32).

Als direkte und dynamische Leberfunktionsprüfung hat sich der MEGX-Test vor allem in der Transplantationschirurgie etabliert (40, 41). Die Stoffwechselleistung wird zeitnah angezeigt und auf Veränderungen des Leberblutflusses sowie der Leberzellfunktion reagiert der Test sensitiv. Im Jahre 1977 wurde erstmals erkannt, dass die Metabolisierung von Lidocain bei chronisch Leberkranken beeinträchtigt ist (77) und 1987 erfolgte die Einführung des MEGX-Tests in die Leberfunktionsdiagnostik (39). Der Test ist in der Durchführung relativ einfach und kostengünstig und liefert nach wenigen Blutentnahmen zügig Messwerte (78).

Die hepatische Aufnahme und Eliminierung von Lidocain ist hauptsächlich abhängig von der hepatischen Durchblutung. Die MEGX-Bildung hingegen wird durch das Cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert, welches in den perivenösen Hepatocyten der Zone 3 der Leber lokalisiert ist (39, 79, 80). Ein Defizit oder Verlust an hepatischer CYP3A4-Aktivität oder Änderungen des Leberblutflusses führen zu niedrigeren MEGX-Werten. Über die Niere wird nur etwa 3% der Lidocaindosis ausgeschieden und werden somit nicht von der Leber verstoffwechselt (81). Der Test dokumentiert die Funktion des Cytochroms und nicht die Synthesekapazität (82).

Ohne septische Komponente ist die MEGX-Bildung durch eine verbesserte Blutversorgung zu steigern (80, 83). Bei Patienten im septischen Schock kann NAC zu einer Verbesserung der Durchblutung in der Zone 3 führen, falls hier eine Unterversorgung vorliegt (39, 49, 97).

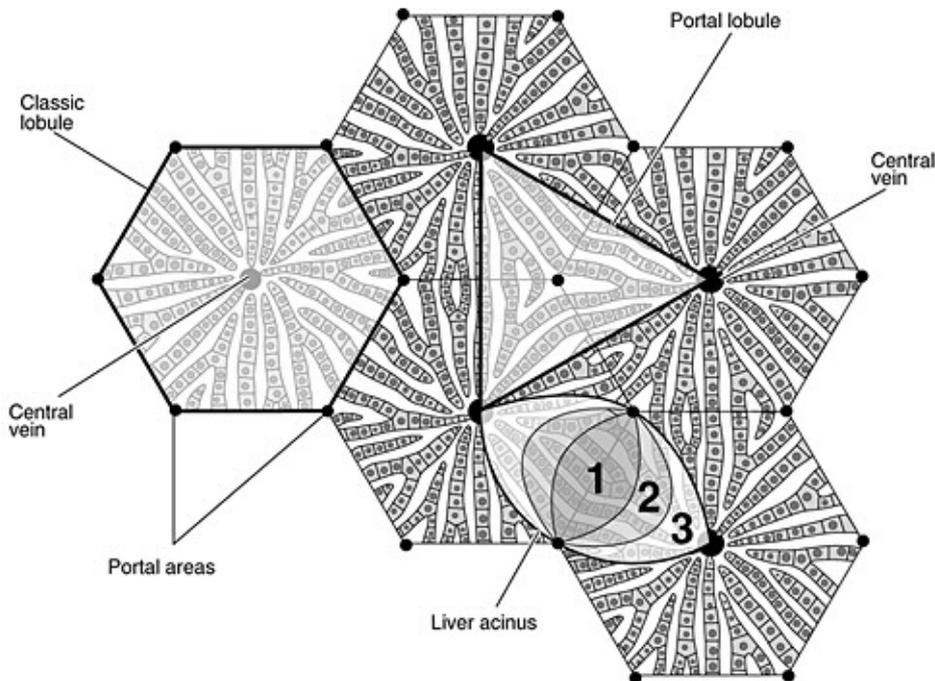


Abbildung 5: Einteilung der Leber in Zonen

Lidocain unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt. Die MEGX-Bildung ist abhängig von der Leberfunktion und vor allem dem Leberblutfluss (84). Man kann im Einzelfall nicht sicher sein, ob nun die Leberfunktion und nicht etwa der Leberblutfluss ursächlich für veränderte MEGX-Werte ist (43). Der dynamische Funktionstest ist in seiner Anwendung somit limitiert durch den sehr variablen Blutfluss und die intrahepatische Metabolismus-Kompartimentierung (85, 79)

Diese Untersuchung zeigte einen signifikanten Anstieg von MEGX und Δ MEGX, was auf eine Verbesserung der Leberfunktion durch die NAC-Gabe zurückzuführen ist.

Als entscheidendes Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass bei den mit NAC behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe die Leberfunktion, gemessen anhand des Lidocainmetaboliten MEGX, signifikant verbessert war. Eine signifikante Veränderung von Δ MEGX, der Differenz zwischen dem Initialwert und dem Infusionswert, unterstreicht das Ergebnis.

Eine verbesserte Leberfunktion nach der Gabe von NAC wurde bislang bei Paracetamol-induziertem Leberversagen (50) und nach Lebertransplantation (86) festgestellt. Die Gabe von NAC im Rahmen der Lebertransplantation wird jedoch kontrovers gesehen (87, 88). Bei kritisch kranken Patienten wird der Leberfunktionstest mittels des Lidocain-Metaboliten MEGX empfohlen (35). Der MEGX-Test wird als hilfreich angesehen, um die Funktion eines Lebertransplantats festzustellen (40, 41, 89). Bezüglich septischer Patienten gibt es jedoch nur wenige Daten, in denen die Leberfunktion mittels MEGX beurteilt wird. Trotzdem wird MEGX als einer der sensitivsten und spezifischsten Indikatoren der hepatischen Dysfunktion in der Sepsis anerkannt (72, 90). Bis jetzt wurde die Leberfunktion nach NAC-Therapie nur von Vargas-Hein et al in einem erweiterten „case report“ beschrieben. Hier zeigte sich bei septischen Patienten nach Gabe von NAC eine Verbesserung der Leberperfusion und der MEGX-Bildung (65). Bestimmte Medikamente haben einen Einfluss auf die Cytochrom P-450 Enzyme. Es verursacht z.B. Rifampicin eine Induktion, Erythromycin und Ketoconazol eine Hemmung des Enzymkomplex. Auch orale Kontrazeptiva, Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol oder Antiepileptika interferieren mit diesem Enzymsystem (91, 92, 93) und beeinträchtigen somit die Verstoffwechslung von Lidocain. Trotzdem waren diese Medikamente, ebenso wie eine Hyperbilirubinämie, mit erhöhten Werten des Serum-Bilirubins (normal $< 17 \mu\text{mol/l}$) im Median von 60 (NAC) bzw. $75 \mu\text{mol/l}$ (Placebo), in dieser Studie von geringer Relevanz.

Es zeigte sich nicht nur eine Steigerung der absoluten MEGX-Konzentration, sondern auch ein signifikanter Anstieg von ΔMEGX ($p=0,01$) zwischen den beiden Gruppen. Die Veränderungen können somit plausibel der Wirkung von NAC zugeschrieben werden.

Die Beatmungssituation kann auch einen starken Einfluss auf die Lidocainmetabolisierung ausüben. Die Beatmung mit hohem PEEP, wie es bei ARDS oder bei vorbestehendem Lungentrauma erforderlich ist, führt zu einer deutlichen Einschränkung der Leberdurchblutung sowie der Lidocainmetabolisierung (94). Die Beatmungsparameter wurden für die Dauer der Studie nicht verändert und in beiden Gruppen war der PEEP ohne signifikanten Unterschied.

Es ist festzuhalten, dass bei fast allen Patienten in der Studie die absolute MEGX-Produktionsrate gegenüber der Norm (Oellerich 80 ng/ml) verringert war. Die Patienten hatten vor der NAC/Placebo Gabe eine MEGX-Serumkonzentration von weniger als 50 ng/ml , was eine manifeste Leberdysfunktion bedeutet (39, 95). Ein Hinweis auf eine

Hypoxie bzw. auf eine Einschränkung der oxydativen Funktion der Leber war somit gegeben. Auch das gemessene Gesamt-Serum-Bilirubin, das im Mittel mit 60 (NAC) und 75 (Placebo) $\mu\text{mol/l}$ erhöht war (Norm: $< 22 \mu\text{mol/l}$), deutete auf eine eingeschränkte Leberfunktion hin. Der unkonjugierte Teil bleibt unbekannt (z.B. Anteil aus Bluttransfusionen oder resorbierten Hämatomen).

In der Sepsis könne verschiedene Mechanismen die Lidocainmetabolisierung beeinflussen. Endotoxin und Zellwandbestandteile von Bakterien können zu einer Down-Regulierung der Cytochrom Expression führen (96, 97). Die Tatsache, dass bei Patienten mit erniedrigten MEGX-Werten erhöhte Hyaluronsäurekonzentrationen auffällig sind, deutet darauf hin, dass geschädigte Sinusoidalzellen zu einer verminderten Metabolisierung von MEGX führen (97).

Die Kreatininwerte waren mit einem Median von 122 (NAC) bzw. 116 $\mu\text{mol/l}$ (Placebo) erhöht (Norm: 44-97 $\mu\text{mol/l}$). Eine Niereninsuffizienz hat jedoch keinen Einfluss auf die Verstoffwechslung von Lidocain (81).

Einen Einfluss auf die Leberfunktion und somit die MEGX-Bildung könnten auch positiv inotrope Substanzen haben. In einer Studie von Kern et al. (98) führte die Gabe von Enoximon bei septischen Patienten zu einer Steigerung des hepato-splanchnischen Sauerstoffverbrauchs und einem gesteigerten Lidocainmetabolismus. In unserer Studie war Enoximon bei 20 Patienten, ohne signifikanten Gruppenunterschied, verabreicht worden. Wir benutzten hauptsächlich Dopamin und Noradrenalin als positiv inotrope Substanzen. Die Dosierung wurde für die Dauer der Studie nicht verändert. Ein Einfluss der Katecholamintherapie auf die gemessene Leberfunktion in dieser Studie kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

6.2 pHi und gastro-mukosale Oxygenierung

Der Gastrointestinaltrakt ist aufgrund seiner Empfindlichkeit gegenüber Minderung der Perfusion und Oxygenierung ein sensibler Indikator für eine Gewebhypoxie. Die Überwachung der Hämodynamik sowie des globalen Sauerstofftransports ist nicht in der Lage, eine Perfusionsstörung bzw. eine Gewebhypoxie in den einzelnen Kreisläufen der Organsysteme hinreichend genau zu erfassen (99). Aufgrund der hohen Dichte an α -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet erfolgt bei sympathikoadrenerger Stimulation eine extreme Reduzierung der Durchblutung in dieser Region. Die hohe Stoffwechselaktivität der Mukosazellen führt zusätzlich zu einer schnelleren hypoxischen Zellschädigung. Man braucht ein Verfahren, mit dem man in der Lage ist, die Perfusion und Oxygenierung im Splanchnikusgebiet zu beurteilen.

Die Tonometrie wurde erstmals 1959 von Boda und Murányi entwickelt (100) und 1964 von Bergofsky erweitert (101). Basierend auf dem pHi-Konzept von Fiddian-Green ist sie mittels nasogastraler Sonde ein etabliertes Verfahren (33). Die tonometrische Messung des pHi wurde als globaler Indikator der Perfusion, Oxygenierung und der Balance des zellulären Metabolismus vorgeschlagen (66). Der pHi-Wert von Intensivpatienten korreliert mit der Dauer der Intensivbehandlung und den Behandlungskosten (102). Der prädiktive Wert für die Prognose und das Outcome der Patienten scheint anderen Werten überlegen zu sein (103, 104) und eine Therapiesteuerung nach pHi-Wert kann die Prognose positiv beeinflussen (23). Hierbei ist ein Abfall des pHi-Wertes zu vermeiden oder sollte schnell erkannt werden.

In dieser Arbeit zeigte sich bei septischen Patienten kein Unterschied des pHi-Wertes zwischen der NAC- und der Placebo-Gruppe. Obwohl keine Normwerte für den pH-Wert der Magenmukosa vorliegen, scheint ein pH-Wert von unter 7,35 kritisch für den Patienten zu sein (103, 105). Bei fast allen untersuchten Patienten lag der pHi deutlich unter diesem kritischen Wert was auf eine Einschränkung der regionalen Perfusion deuten kann. Auch Emet et al. fanden in ihrer klinischen Studie an septischen Patienten keinen Einfluss von NAC bezüglich des intramukosalen pH-Wertes (106).

Diese Methodik der pHi-Messung ist nicht unproblematisch und wird zunehmend kontrovers gesehen. Der pHi ist nicht eine gemessene, sondern eine errechnete Variable, die durch systemische Änderungen des Säure-Basen Haushaltes, unabhängig von der splanchnischen Perfusion, beeinflusst werden kann (107). Ein großes Problem der pHi-Messung ist, dass der Wert nicht direkt messbar ist. Er beruht vielmehr auf der

Annahme, dass die arterielle Bikarbonatkonzentration identisch ist mit der mukosalen. Unter normalen Bedingungen ist dies wohl der Fall, nicht jedoch bei pathologischen Kreislaufsituationen. In schweren Schockzuständen kann die intramukosale Bikarbonatkonzentration niedriger als die arterielle sein. Der ermittelte pHi wird dann fälschlicherweise höher als der tatsächliche Wert angegeben (34). In Tierversuchen mit Peritonitis und Schock war der intramurale Bikarbonatwert höher als der arterielle Wert (108). Zusätzlich variierten beide Werte, der mukosale und der lumenale Wert, unabhängig voneinander (109). Fraglich ist ebenfalls, inwieweit der gastrale pHi -Wert repräsentativ für den gesamten Gastrointestinaltrakt ist. In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass es nach Endotoxineinwirkung zu einem deutlich gesteigerten Blutfluss im Jejunum im Vergleich zum terminalen Ileum kam (110). Zusätzlich war eine Steigerung der mukosalen Durchblutung festzustellen, wohingegen die Perfusion der Muskularis vermindert war.

Aufgrund der langen Äquilibrationszeit von bis zu 90 Minuten sind kurzzeitige Änderungen des pHi -Wertes nicht nachweisbar. Der fehlende Anstieg des pHi in dieser Studie kann Methodenbedingt sein, kann aber auch in einer inhomogenen Umverteilung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet begründet sein.

Der PCO_2 -Gradient, die Differenz zwischen gastromukosalen und arteriellem PCO_2 , war in der NAC-Gruppe signifikant verringert und deutet auf eine Perfusionsverbesserung im hepatosplanchnischen Gebiet hin.

In Tierexperimenten zeigte sich, verglichen mit dem pHi , eine höhere Validität des PCO_2 -Gradienten (108, 66, 111, 112). Eine Reduzierung des Gradienten spricht für eine Verbesserung der mukosalen Perfusion (113). Auch hier gibt es jedoch Daten, die den PCO_2 -Gradienten nicht als sensitiv oder spezifisch genug erachten, um Ischämien im Gastrointestinaltrakt zu erkennen (114). Der PCO_2 -Gradient wird z.B. beeinflusst durch Veränderungen des arteriellen PCO_2 über die mechanische Ventilation. Creteur et al. beobachteten in einer klinischen Studie an septischen Patienten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem PCO_2 -Gradienten und dem hepatosplanchnischen Blutfluss (115).

Die Verbesserung dieses Gradienten steht in unserer Studie in Übereinstimmung mit der erhöhten MEGX-Bildung in der NAC-Gruppe. Als eine globale Variable der Balance zwischen Gewebepfusion und Metabolismus indiziert der PCO_2 eine bessere

Perfusion der splanchnischen Region nach NAC-Gabe. Es besteht jedoch keine Korrelation mit den MEGX-Werten.

Als Wert zur Eruiierung der Hepatikus-Splanchnikus Oxygenierung können der pHi und der PCO_2 -Gradient wohl nicht eindeutig benutzt werden.

6.3 Pulmonale Oxygenierung

Der pulmonale Gasaustausch, gemessen anhand des Oxigenierungsindex PaO_2/FiO_2 , verschlechterte sich signifikant nach NAC-Infusion (siehe Tabelle 3). Die Compliance der Lunge wurde nicht festgestellt.

In anderen Studien zur Lungenfunktion wurden abweichende Ergebnisse beschrieben. Zhang et al. berichteten im Tierexperiment (61) und Reinhart et al. (116) bei Menschen von einer Verschlechterung des PaO_2 nach NAC Gabe. Eine experimentelle Studie an Schafen nach Endotoxingabe zeigte eine moderate Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches ohne Änderung der Lungenmechanik (117). Der Grund mag in einer Hemmung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion nach Vasodilatation liegen. Es kommt somit zu einem gesteigerten pulmonalen Blutfluss und durch Veränderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses zum Abfall des PaO_2 . Eine klinische Studie mit 38 langzeitbeatmeten Patienten zeigte keinen Unterschied in der Lungenfunktion zwischen der NAC- und Placebo-Gruppe (118). Auch Vassilev et al. konnten im Tierexperiment keine Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs oder anderer pulmonaler Parameter durch NAC finden (119). Spapen et al. fanden in einer anderen Studie (120) eine Verbesserung des Oxigenierungsindex (PaO_2/FiO_2) und der statischen Lungencompliance in der NAC-Gruppe im Vergleich zu der Placebogruppe bei Patienten im frühen septischen Schock. Überlebende, die NAC erhielten, konnten einfacher von der Beatmung entwöhnt werden.

6.4 Sepsis / Patientenselektion

Das mittlere Alter der Patienten in der NAC-Gruppe betrug 56 Jahre, in der Placebogruppe 52 Jahre. Der APACHE II Score bei Studieneinschluss lag in beiden Gruppen bei 18 Punkten. Der Schweregrad einer möglicherweise bestehenden Grunderkrankung blieb innerhalb des Patientenkollektivs unbeachtet.

6.5 Hämodynamik

In der NAC-Gruppe konnte im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein signifikanter Anstieg des Herzindex (CI), des systemischen Sauerstoffangebots (DO_2) und Sauerstoffverbrauchs (VO_2) verzeichnet werden. Zusätzlich kam es zu einem signifikanten Abfall des systemischen vaskulären Widerstandes (SVR).

Ein vergleichbarer Anstieg des Herzindex wurde schon in früheren Studien beschrieben (50, 51, 52). Ein verbessertes Cardiac Output ist abhängig von der Kontraktilität, der kardiovaskulären Füllung und der Nachlast. In dieser Studie war der Anstieg der linksventrikulären Schlagarbeit (LVSWI) nicht signifikant. Die Füllungsdrücke unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Es war jedoch nach NAC-Gabe ein signifikanter Abfall des systemischen vaskulären Widerstandes festzustellen. Hierin liegt wahrscheinlich die Steigerung des Herzindex begründet. In anderen Untersuchungen führte NAC zu einer Verbesserung des Cardiac Outputs und des Schlagvolumens und zeigte, dass die linksventrikuläre Schlagarbeit mit einer Verringerung des systemischen vaskulären Widerstandes bei Patienten mit Myokardischämie, hepatischer Dysfunktion und ARDS verbunden war (50, 52, 121, 122, 123). Spies et al. (51) stellten bei septischen Patienten eine Steigerung der linksventrikulären Schlagarbeit und einen Abfall des systemischen vaskulären Widerstandes bei der Hälfte der Patienten fest. NAC selbst verfügt jedoch nicht über positiv inotrope Eigenschaften (124). Eine Erklärung für den Unterschied bei kritisch Kranken oder septischen Patienten könnte darin liegen, dass NAC eine Mediatorenantwort abschwächen kann (53). Bei Patienten im septischen Schock kann sich eine septische Kardiomyopathie entwickeln. Endotoxin und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sind die Hauptmediatoren der myokardialen Depression (125). Ein Endotoxinmodell mit Hunden zeigte, dass durch die Gabe von NAC die TNF- α Produktion reduziert bzw. blockiert werden konnte (48). Dies führte zu

einer indirekten Verbesserung des Herzindex und der linksventrikulären Schlagarbeit. Die Verringerung des systemischen vaskulären Widerstandes könnte erklärt werden durch die Regeneration von NO infolge eines vermehrten Sulfhydrylgruppenangebots. Es gibt aber auch Studien die über negative Auswirkungen von NAC berichten. Bei Patienten im septischen Schock reduzierte NAC die Herzleistung, gemessen anhand des Herzindex, der linksventrikulären Schlagarbeit und dem arteriellen Mitteldruck (126) und verschlechterte die Mortalitätsrate wenn es später als 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme der Patienten verabreicht wurde (127).

6.6 Methodenkritik

6.6.1 Limitierte Anwendung des MEGX-Tests

Aufgrund der hohen hepatischen Extraktion von Lidocain ist der MEGX Metabolismus hauptsächlich flussabhängig. Die MEGX-Extraktion kann sehr variieren, so dass Veränderungen im Leberblutfluss oder der O₂ Kinetik nicht aus Änderungen der arteriellen MEGX-Konzentration gefolgert werden können (128). Eine limitierte Anwendung des Tests ist auch durch den sehr variablen Blutfluss in der Leber und die intrahepatische metabolische Kompartimentierung gegeben (129).

Bei Leberzirrhotikern ist die Abbaugeschwindigkeit vom Blutfluss unabhängig und durch die Stoffwechselkapazität begrenzt. Der Test ist demnach durch den Blutfluss und durch die Stoffwechselkapazität beeinflussbar. Hämangiome mit ihrem teilweise starken Shuntvolumen beeinträchtigen daher die Verstoffwechslung von MEGX. Das Resultat ist demnach ein indirekter Hinweis auf das Shuntvolumen.

Ebenso können Betablocker und Katecholamine den hepatischen Blutfluss beeinflussen. Steroide können dagegen das Cytochrom P450 System induzieren und die Stoffwechselkapazität der Leberzellen beeinflussen. Der Einfluss von Steroiden, Ketoconazol und Betablockern ist messbar, hat aber nur einen geringen Einfluss.

6.6.2 Probleme der Magenmukosa-Tonometrie (pHi-Messung)

Die Tonometrie erlaubt die Berechnung des intramuralen pH-Wertes der Magenschleimhaut, wobei der pHi als guter Marker für die Gewebeoxygenierung gilt (22). Es bestehen aber auch begründete Zweifel an dieser Methode (107, 112).

Es kann eine Azidose der gastrointestinalen Schleimhaut bestehen, ohne dass eine Gewebsischämie der auslösende Faktor hierfür ist. Sepsis und Endotoxämie können ohne Mukosahypoxie zum Abfall des pHi führen (130, 131).

Es ist weiterhin fraglich, wie repräsentativ der lokal mittels Tonometersonde bestimmte pHi-Wert für den gesamten Gastrointestinaltrakt ist (110).

Es lassen sich keine kurzfristigen Änderungen des pHi-Wertes messen, da die Äquilibrationszeit mit 90 Minuten relativ lang ist. Eine direkte Zuordnung von Messwerten zu therapeutischen Interventionen fällt somit schwer. Weitere Fehlerquellen könnten auch in der Art und Weise der Probengewinnung, wie dem Zeitpunkt, der Menge der Probe und einer ungenügenden Äquilibrationszeit liegen.

Eine der Voraussetzungen für die Berechnung des pHi ist die Übereinstimmung der intramuralen Bikarbonatkonzentration mit der arteriellen. Ist die intramukosale Bikarbonatkonzentration niedriger als die arterielle, wie es z.B. bei schweren Schockzuständen sein kann, so ist der ermittelte pHi-Wert höher als der tatsächliche Wert. Die arterielle Bikarbonatkonzentration wird nicht regional, sondern peripher arteriell durchgeführt. Dieser Parameter ist somit nicht direkt im Splanchnikusgebiet gemessen. Hier können metabolische Dysregulationen, wie z.B. metabolische Azidose oder Alkalose den Wert beeinflussen, die unabhängig von der gastrointestinalen Perfusion sind. Ein Äquilibrium des arteriellen und intramuralen Bikarbonates ist somit nicht immer gegeben.

Der $p\text{CO}_2$ -Meßwert ist auch abhängig vom benutzten Blutgasanalysegerät. Hier liegt die Ursache wahrscheinlich in der niedrigen Stabilität von CO_2 in der Kochsalzlösung (70) und konstruktionsbedingter Unterschiede der Geräte. Verschiedene Untersuchungen sind nicht ohne weiteres miteinander zu vergleichen und die Definition von „Normwerten“ erschwert. Durch die Verwendung von phosphatgepufferten Lösungen konnten Knichwitz et al. diese Problematik reduzieren (132).

Mittlerweile scheint sich im wissenschaftlichen und klinischen Gebrauch die automatisierte Gas-Tonometrie (Tonocap) durchzusetzen, die zum Zeitpunkt unserer

Studie noch nicht verfügbar war. Der mukosale pCO₂ wird hier in Beziehung zu dem endtidalen pCO₂ gesetzt (133). Die Messung des pHi hat aufgrund der erwähnten Problematik derzeit keinen Stellenwert mehr zur Therapiesteuerung im septischen Schock.

6.6.3 Patientenauswahl

Die Patienten wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Bezüglich der Basischarakteristika zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Schweregrad einer möglicherweise bestehenden Grunderkrankung innerhalb des Patientenkollektivs nicht beachtet wurde.

6.7 Schlussfolgerung

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich in der Patientengruppe die NAC erhielt, die Leberfunktion verbessert hat. Es kam zu einem signifikanten Anstieg von MEGX und Δ MEGX.

Weiterhin wurde ein signifikanter Anstieg der Sauerstofftransportparameter VO_2 und DO_2 nachgewiesen.

Der mittels Tonometrie gemessene pHi hat sich nach NAC-Applikation nicht verändert, was wahrscheinlich in der Methode begründet liegt. Der PCO_2 -Gradient hat sich jedoch signifikant nach Gabe von NAC verbessert, ist also abgefallen. Obwohl zwischen der MEGX-Bildung und dem PCO_2 -Gradienten keine Korrelation bestand, könnten die Werte dennoch auf eine Verbesserung der hepato-splanchnischen Perfusion hinweisen. Die signifikante Verbesserung der Leberfunktion bei der mit NAC behandelten Patientengruppe lässt die Vermutung zu, dass bei Patienten in der Frühphase des septischen Schocks die Funktion der Leber verbessert werden kann und somit von therapeutischem Nutzen sein könnte. Das Routinemonitoring der Leberfunktion anhand des MEGX-Tests kann helfen, Patienten zu erkennen, die von der NAC-Gabe im frühen septischen Schock profitieren.

7. Zusammenfassung

Der septische Schock ist mit einer Letalität von bis zu 50% die führende Todesursache auf operativen Intensivstationen. Die Pathogenese des sepsisinduzierten MODS beinhaltet die relative Minderperfusion im Hepatikus-Splanchnikus-Gebiet. Diese Gewebhypoxie persistiert trotz therapeutischer Volumengabe, Inotropikatherapie und adäquater hämodynamischer Parameter. Experimentelle und klinische Studien weisen darauf hin, dass das Antioxidans NAC möglicherweise die Perfusion im Hepatikus-Splanchnikus-Gebiet verbessern kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von NAC auf die Leberfunktion von Patienten in der Frühphase des septischen Schocks zu untersuchen. Dies erfolgte anhand des Lidocainmetaboliten MEGX, des pH_i und des gastromukosalen/arteriellen PCO₂-Gradienten.

60 Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach Entwicklung einer Sepsis nach den Kriterien der Consensus Conference in die prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie aufgenommen und der NAC- oder Placebogruppe zugeordnet. Die Patienten waren durch Volumen- und Inotropikagabe hämodynamisch stabilisiert. Es wurde ein Magentonometer im Magenlumen plziert. Die mikrosomale Leberfunktion wurde anhand der MEGX-Produktionsrate bestimmt.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder einen Bolus von 150 mg/kg N-Acetylcystein über 15 Minuten und danach 12,5 mg/kg/h über 90 Minuten als Infusion oder als Placebo die gleiche Volumenmenge einer 5%igen Glucoselösung. Vor und nach der NAC- oder Placebo-Applikation bekamen die Patienten einen Bolus von 1 mg/kg Lidocain über 2 Minuten intravenös appliziert. Für die Bestimmung von MEGX wurde direkt vor und 15 Minuten nach der Lidocaininjektion Blut abgenommen. Es wurden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten Messungen durchgeführt: Präinfusionem initial vor der Bolusgabe von NAC oder Placebo und 60 Minuten nach Beginn der Infusion. Es wurden MEGX, der pH_i sowie konventionelle klinische und laborchemische Parameter dokumentiert. MEGX wurde mittels Immunfluoreszenz-Polarisations-Test bestimmt, der pH_i errechnet und die konventionellen laborchemischen Parameter im Rahmen des Routinemonitorings bestimmt. Des weiteren wurden bei intensivstationärer Aufnahme der APACHE II Score und MOF-Score erhoben. Die statistische Prüfung auf

Unterschiede zwischen den Patientengruppen erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test. Bei nominalen Variablen wurden die Gruppenunterschiede mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2) analysiert.

Beide Patientengruppen unterschieden sich bezüglich der Basischarakteristika nicht voneinander. Im Vergleich zu dem mit Placebo behandelten Patientenkollektiv zeigte sich bei den mit NAC behandelten Patienten eine signifikante Zunahme der MEGX-Produktion und eine Verbesserung des PCO_2 -Gradienten. Der pHi zeigte keine Veränderung. Dies deutet auf eine Steigerung der hepato-splanchnischen Perfusion begleitet von einer Verbesserung der Leberfunktion hin. Es bestand jedoch keine Korrelation zwischen der erhöhten MEGX-Produktion und dem PCO_2 -Gradienten.

Ein signifikanter Anstieg der systemischen Sauerstoffparameter DO_2 und VO_2 sowie des Herzindex war ebenfalls nachweisbar.

Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es nach NAC-Infusion bei Patienten in der Frühphase des septischen Schocks zu einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion kommt. Das Routinemonitoring der Leberfunktion anhand des MEGX-Tests kann helfen, Patienten zu erkennen, die von der NAC-Gabe im frühen septischen Schock profitieren.

8. Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Dissertationsthemas, die ausgezeichnete Betreuung und für die kritische Diskussion bei der Fertigstellung meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. C. Stein, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité Campus Benjamin Franklin, unter dessen Leitung die Studie ermöglicht wurde.

Herrn Dr. med. N. Rank, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenhaus Dritter Orden München-Nymphenburg (ehemals Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin), für die hilfreichen Diskussionen und die gute Zusammenarbeit.

Frau Dipl.-Math. G. Siebert vom Institut für Medizinische Biometrie, Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité Westend, möchte ich für die Beratung der statistischen Analyse der Ergebnisse danken.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der interdisziplinären operativen Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte, danke ich für die Unterstützung und ihre Geduld.

Außerdem danke ich dem Doktoranden Herrn Christian Michel für die gute Zusammenarbeit.

Ganz herzlich möchte ich auch meine Eltern benennen, die mich in jeder Hinsicht bedingungslos unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

10. Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

11 Literatur

1. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process.
Chest 1997 Jul;112(1):235-43
2. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfer A, Montani C, Magni E: The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock.
Intensive Care Med 1995 Nov;21 Suppl2: S244-249
3. Barriere SL, Lowry SF: An overview of mortality risk prediction in sepsis.
Crit Care Med 1995 Feb;23(2):376-93
4. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, Moore R, Johnson BL Jr, Platt R: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group.
JAMA. 1997 Jul 16;278(3):234-40
5. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society.
Crit Care. 2004 Aug;8(4):222-6
6. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Roissant R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reihart K: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study.
Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18
7. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assuncao M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Correa AD, Vieira PC, Knobel E: Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study).
Crit Care. 2004 Aug;8(4):R251-60

-
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Monero R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):344-53
 9. Bone RC: Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med.* 1991 Jul;19(7):973-6
 10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864-74
 11. Baue AE (1975): Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg.* 1975 Jul;110(7):779-81
 12. Deitch EA: Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* 1992 Aug;216(2):117-34
 13. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993 Aug;218(2):111-9
 14. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV: Multiple-organ-failure syndrome: the gastrointestinal tract: the 'motor' of MOF. *Arch Surg.* 1986;121(2):196-208
 15. Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *CritCare Med.* 1993 Feb;21(2 Suppl):S55-68
 16. Haglund U, Fiddian-Green RG: Assessment of adequacy of tissue oxygenation in shock and critical illness. *Intensive Care Med.* 1989;15(7):475-7

-
17. Lehmann C, Luther B, Roder F: Zur Hämodynamik der Intestinalarterien beim Hund unter besonderer Berücksichtigung der Flowverhältnisse.
Z Exp Chir Transplant Künstliche Organe. 1989;22(2):100-4
 18. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, Jacobs LA, Mitchell RA: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis.
Surgery. 1990 Mar;107(3):295-301
 19. Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA: Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients.
Surgery. 1987 Jan;101(1):69-80
 20. Pastor CM, Suter PM: Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis.
Anesth Analg. Aug 1999;89(2):344-52
 21. Deitch EA: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure.
Arch Surg. 1990 Mar;125(3):403-4
 22. Fiddian-Green RG: Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure.
Crit Care Med. 1993 Feb;21(2 Suppl):S103-7
 23. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, San Roman E, Dorfman B, Shottlender J, Giniger R: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients.
Lancet. 1992 Jan;339(8787):195-9
 24. Hannemann L, Meier-Hellmann A, Specht M, Spies C, Reinhart K: O₂-Angebot, O₂-Verbrauch und Mucosa pH-Wert des Magens.
Anaesthesist. 1993 Jan;42(1):11-4
 25. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock.
Crit Care Med. 1993 Sept;21(9):1296-303

-
26. Giraud GD, MacCannell KL: Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine- induced intestinal vasodilation.
J Pharmacol Exp Ther. 1984 Jul;230(1):214-20
 27. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock.
Crit Care Med. 1997 Mar;25(3):399-404
 28. Lenz K, Kleinberger G, Druml W, Laggner A: Die Schockleber.
Leber Magen Darm. 1982 Oct;12(5): 198–202.
 29. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, Watson D, Grossman S, Donaldson J, Takala J: Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-Methyl L arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized double blind placebo controlled multicenter study.
Crit Care Med. 2004 Jan;32(1):1–12.
 30. Poeze M, Ramsay G, Buurman WA, Greve JWM, Dentener M, Takala J: Increased hepatosplanchnic inflammation precedes the development of organ dysfunction after elective high risk surgery.
Shock. 2002 Jun;17(6): 451–8
 31. Hsu C, Jao HC, Yang SL, Hsu HK, Liu MS: Inactivation of protein kinase C in rat liver during late hypoglycaemic phase of sepsis.
Mol Cell Biochem 1998 Apr;181 (1-2):181-9
 32. Schwartz DB, Bone RC, Balk RA, Szidon JP: Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome.
Chest .1989 Apr;95(4): 871–5.
 33. Fiddian-Green RG, Baker S: Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: Comparison with other monitoring.
Crit Care Med. 1987 Feb;15(2): 153-6

-
34. Antonsson JB, Boyle CC3rd, Kruithoff KL, Wang HL, Sasristan E, Rothschild HR, Fink MP: Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs.
Am J Physiol. 1990 Oct;259(4 Pt 1):G519-23
 35. Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P: Monitoring the hepato-splanchnic region in the critically ill patient. Measurement techniques and clinical relevance.
Intensive Care Med. 1998 Jun;24(6):542-556
 36. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE: Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients.
Crit Care Med. 2003 Feb;31(2):474-80
 37. Matusckak GM, Rinaldo JE: Organ interactions in the Adult respiratory distress syndrome during sepsis. Role of the liver in host defense.
Chest. 1988 Aug;94(2):400-6
 38. Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins WO: Marked elevation in serum alkaline phosphatase activity as a manifestation of systemic infection.
Gastroenterology. 1980 Mar;78(3): 592-7
 39. Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B, Lamesch P, Pichlmayr R, Raith H, Scheruhn M, Wrenger M, Wittekind C: Monoethylglycinoxylidide formation kinetics. A novel approach to assessment of liver function.
J Chem Clin Biochem. 1987 Dec;25(12): 845-53
 40. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, Wittekind C, Lamesch P, Lautz HU, Gubernatis G, Beyrau R, Pichlmayr R: Functional state of the donor liver and early outcome of transplantation.
Transplant Proc. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1575-8
 41. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, Lamesch P, Gubernatis G, Bunzendahl H, Pichlmayr R, Herrmann H: Lidocaine metabolite formation as a measure of pre-

-
- transplant liver function.
Lancet. 1989 Mar 25;1(8639):640-2
42. Lehmann U, Armstrong VW, Schütz E, Regel G, Pape D, Oellerich M: Monoethylglycinexylidide as an early predictor of Posttraumatic multiple Organ Failure.
Ther Drug Monit. 1995 Apr;17(2):125-32
43. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients.
Chest. 1997 Jan;111(1):180-187
44. Sun D, Messina EJ, Koller A, Wolin MS, Kaley G : Endothelium-dependant dilation to L-arginine in isolated rat skeletal muscle arterioles.
Am J Physiol. 1992 Apr;262(4 Pt 2): H1211-6
45. Brigham KL: Oxygen radicals – an important mediator of sepsis and septic shock.
Klin Wochenschr. 1991 Dec 15;69(21-23) 1004-8
46. Keller GA, Barke R, Harty JT, Humphrey E, Simmons RL: Decreased hepatic glutathione levels in septic shock. Predisposition of hepatocytes to oxidative stress: an experimental approach.
Arch Surg. 1985 Aug;120(8):941-5
47. Sugino K, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T: Changes in the levels of endogenous antioxidants in the liver of mice with experimental endotoxemia and the protective effects of the antioxidants.
Surgery. 1989 Feb;105(2 Pt 1):200-6
48. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Rogiers P, Bakker J, Vincent JL: Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock.
Eur Surg Res. 1995;27(5):292-300
49. Koeppel TA, Thies JC, Lehmann T, Gebhard MM, Herfarth C, Otto G, Post S: Improvement of hepatic microhemodynamics by N-acetylcysteine after warm ischemia.
Eur Surg Res. 1996 Jul-Aug;28(4):270-7

-
50. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure.
N Engl J Med. 1991 Jun 27;324(26):1852-7
 51. Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W: Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double blind study.
Crit Care Med. 1994 Nov;22(11):1738-46
 52. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA, Williams R: N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction.
Crit Care Med. 1997 Feb; 25(2):236-42
 53. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J: The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid.
Free Radic Biol Med. 1989;6(6):593-7
 54. Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME, Snapper JR, Olgetree LM, Brigham KL: Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to Endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function.
J Clin Invest. 1984 Jun; 73(6): 1772-84
 55. Suttrop N, Kästle S, Neuhof H: glutathione redox cycle is an important defense system of endothelial cells against chronic hyperoxia.
Lung. 1991; 196(4):203-14
 56. Sochman J, Kolc J, Vrana M, Fabian J: Cardioprotective effects of N-acetylcysteine: The reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog.
Int J Cardiol. 1990 Aug;28(2):191-6

-
57. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF Jr, Dikdan GS : Effect of oxygen-free radical scavengers on survival in sepsis.
Am Surg. 1991 Feb; 57(2):86-8
 58. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R, Perret C: N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study.
Chest. 1994 Jan;105(1):190-4
 59. Groeneveld AB, Den Hollander W, Straub J, Nauta JJ, Thijs LG: Effects of N-acetylcysteine and terbutaline treatment on hemodynamics and regional albumin extravasation in porcine septic shock.
Circ Shock. 1990 Mar; 30(3):185-205
 60. Modig J, Sandin R: Haematological, physiological and survival data in a porcine model of adult respiratory distress syndrome induced by endotoxaemia: Effects of treatment with N-acetylcysteine.
Acta Chir Scand. 1988 Mar; 154(3):169-77
 61. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabed M, Buurman WA, Vincent JL: Protective effects of N-acetylcysteine in endotoxemia.
Am J Physiol. 1994 May; 266(5 Pt 2):H1746-54
 62. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT: Intravenous N-acetylcysteine: The treatment of choice for paracetamol poisoning.
Br Med J. 1979 Nov 3;2(6198):1097-100
 63. San-Miguel B, Alvarez M, Culebras JM, Gonzales-Gallego J, Tunon MJ: N-acetyl-cysteine protects liver from apoptotic death in an animal model of fulminant hepatic failure.
Apoptosis. 2006 Nov; 11(11):1945-57
 64. Kigawa G, Nakano H, Kumada K, Kitamura N, Takeuchi S, Hatakeyama T, Yamaguchi M, Nagasaki H, Boudjema K, Jaeck D: Improvement of portal flow and hepatic microcirculatory tissue flow with N-acetylcysteine in dogs with obstructive jaundice produced by bile duct ligation.
Eur J Surg. 2000 Jan;166(1)77-84

-
65. Hein OV, Öhring R, Schilling A, Oellerich M, Armstrong VW, Kox WJ, Spies C: N-acetylcysteine decreases lactate signal intensities in liver tissue and improves liver function in septic shock patients, as shown by magnetic resonance spectroscopy: extended case report
Crit Care. 2004 Apr;8(2):R66-R71 Epub 2004 Jan 22
 66. Träger K, Brinkmann A, Radermacher P: Gastric mucosal tonometry: More than splanchnic circulation an oxygenics.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1998 Jun;33 Suppl 2:S91-3
 67. Goris RJ, Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS: Multiple organ failure.
Archives of Surgery. 1985 Oct; 120(10):1109-15
 68. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE:APACHE II: A severity disease classification.
Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29
 69. Stevens JH, Raffin TA, Mihm FG, Rosenthal MH, Stetz CW: Thermodilution cardiac output measurement. Effect of the respiratory cycle on its reproducibility.
JAMA. 1985 Apr 19;253(15):2240-2
 70. Takala J, Parviainen I, Siloaho M, Ruokonen E, Hämäläinen E: Saline PCO₂ is an important source of error in the assessment of gastric intramucosal pH.
Crit Care Med. 1994 Nov;22(11):1877-9
 71. Heard SO, Helmsmoortel CM, Kent JC, Shahnarian A, Fink MP: Gastric tonometry in healthy volunteers: Effect of ranitidine on calculated intramural pH.
Crit Care Med. 1991 Feb;19(2):271-4
 72. Esen F, Erdem T, Cakar N, Quintel M, Telci L, Akpir K, Van Ackern K: Monoethylglycinexylidide (MEGX) as an early predictor of liver dysfunction in severe sepsis.
Clin Intensive Care 1997; 8:260-266
 73. Huang YS, Lee SD, Deng JF, Wu JC, Lu RH, Lin YF, Wang YJ, Lo KJ: Measuring lidocaine metabolite-monoethylglycinexylidide as a quantitative index

-
- of hepatic function in adults with chronic hepatitis and cirrhosis.
J Hepatol. 1993 Aug;19(1):140-7
74. Sachs L: Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 1992; 333-334
75. Machin D, Campbell J: Statistical tables for the design of clinical trials.
Blackwell Scientific Publications 1987; 18-34 and 86-88
76. Potter JM, Oellerich M: The use of lidocaine as a test of liver function in liver transplantation.
Liver Transpl Surg. 1996 May;2(3):211-24
77. Forrest JA, Finlayson ND, Adjepon-Yamoah KK, Prescott LF: Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease.
Br Med J. 1977 May 28;1(6073):1384-7
78. Ercolani G, Grazi GL, Calliva R, Pierangeli F, Cescon M, Cavallari A, Mazziotti A: The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery.
Surgery. 2000 Apr;127(4):464-71
79. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA: Lignocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III_{A4}
Clin Pharmacol Ther. 1989 Nov;46(5):521-7
80. Goldfarb G, Debaene B, Ang ET, Roulot D, Jolis P, Lebrec D: Hepatic blood flow in humans during isoflurane-N₂O and halothane-N₂O anesthesia.
Anesth Analg. 1990 Oct;71(4):349-53
81. Collinsworth KA, Strong JM, Atkinson AJ Jr, Winkle RA, Perloff F, Harrison DC: Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure.
Clin Pharmacol Ther. 1975 Jul;18(1):59-64
82. Meyer-Wyss B, Renner E, Luo H, Scholer A: Assessment of lidocaine metabolite formation in comparison with other quantitative liver function tests.
J Hepatol. 1993 Aug;19(1):133-9

-
83. Oda Y, Kariya N, Nakamoto T, Nishi S, Asada A, Fujimori M: The monoethylglycinexylidide test is more useful for evaluating liver function than indocyanine green half-life.
Ther Drug Monit. 1995 Apr;17(2):207-10
 84. Benowitz NL, Meister W: Clinical pharmacokinetics of lignocaine.
Clin Pharmacokinet. 1978 May-Jun;3(3):177-201
 85. Gumucio JJ: Hepatocyte heterogeneity: the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation.
Hepatology. 1989 Jan;9(1):154-60
 86. Thies JC, Teklote J, Clauer U, Tox U, Klar E, Hofmann WJ, Herfarth C, Otto G: The efficacy on N-acetylcysteine as an hepatoprotective agent in liver transplantation.
Transpl Int. 1998; 11 Suppl 1: S390-S392
 87. Steib A, Freys G, Collin F, Launoy A, Mark G, Boudjema K: Does N-acetylcysteine improve hemodynamics and graft function in liver transplantation?
Liver Transpl Surg. 1998 Mar; 4(2):152-7
 88. Chavez-Cartaya R, Jamieson NV, Ramirez P, Marin J, Pino-Chavez G: Free radical scavengers to prevent reperfusion injury following experimental warm liver ischaemia: Is there a real physiological benefit?
Transpl Int. 1999 Sep;31(6):2439-40
 89. Arrigoni A, Gindro T, Aimo G, Cappello N, Meloni A, Benedetti P, Molino GP, Verme G, Rizzetto M: Monoethylglycinexylidide test: A prognostic indicator of survival in cirrhosis.
Hepatology. 1994 Aug;20(2):383-7
 90. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, Wachter U, Wiedeck H, Georgieff M, Vogt J: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in Patients with septic shock.
Anesthesiology. 1997 Apr;86(4):818-24

-
91. Testa R, Ghia M, Mattioli F, Borzone S, Cagliaris S, Mereto E, Giannini E, Risso D: Effects of reduced glutathione and N-acetylcysteine on lignocaine metabolism in cimetidine treated rats.
Fundamen Clin Pharmacol. 1998;12(2):220-4
 92. Reichel C, Skodra T, Nacke A, Spengler U, Sauerbruch T: The lignocaine metabolite (MEGX) liver function test and P-450 induction in humans.
Br J Clin Pharmacol. 1998 Dec;46(6):535-9
 93. Isohanni MH, Neuvonen PJ, Olkkola KT: Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of oral lignocaine.
Pharmacol Toxicol. 1999 Mar;84(3):143-6
 94. Purcell PN, Branson RD, Schroeder TJ, Davis K Jr, Johnson DJ: Monoethylglycinexylidide production parallels changes in hepatic blood flow and oxygen delivery in lung injury managed with positive end-expiratory pressure.
J Trauma. 1992 Sep;33(3):482-6
 95. Gremse DA, A-Kader HH, Schroeder TJ, Balistreri WF: Assessment of lidocaine metabolite formation as a quantitative liver function test in children.
Hepatology. 1990 Sep;12(3 Pt 1):565-9
 96. McKindley DS, Boulet J, Sachdeva K, Wang P, Chichester C: Endotoxic shock alters the pharmacokinetics of lidocaine and monoethylglycinexylidide.
Shock. 2002 Mar;17(3):199-204
 97. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Kukes VG, Oellerich M: The monoethylglycinexylidide (MEGX) test as a marker of hepatic dysfunction in septic patients with pneumonia.
Clin Chem Lab Med. 2000 nov;38(11):1125-8
 98. Kern H, Schroder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD: Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients.
Crit Care Med. 2001 Aug;29(8):1519-25

-
99. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure.
JAMA. 1993 Sep 8;270(10):1203-10
 100. Boda D, Muranyi L: "Gastrotonometry" - An Aid to the Control of Ventilation During Artificial Respiration.
Lancet. 1959 Jan 24;1(7065):181-2
 101. Bergofsky EH: Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched O₂ mixtures.
J Clin Invest. 1964 Feb;43:193-200
 102. Mythen MG, Webb AR: Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost.
Int Care Med. 1994;20(2):99-104
 103. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L, Hernandez MS, Fernandez S, Palizas F, Gutierrez G: Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients.
Crit Care Med. 1991 Aug;19(8):1037-40
 104. Marik PE: Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis.
Chest. 1993 Jul;104(1):225-9
 105. Gutierrez G, Bismar H, Dantzker DR, Silva N: Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients.
Crit Care Med. 1992 Apr;20(4):451-7
 106. Emet S, Memis D, Pamukcu Z: The influence of N-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis.
Crit Care. 2004 Aug;8(4):229-30

-
107. Mythen MG, Woolf R, Noon RB: Gastric mucosal tonometry: towards new methods and applications.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1998 Jun;33Suppl 2:S85-90
 108. Desai VS, Weil MH, Tang W, Yang G, Bisera J: Gastric intramural PCO₂ during peritonitis and shock.
Chest. 1993 Oct;104(4):1254-8
 109. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Gazmuri Rj, Bisera J: Gastric intramural PCO₂ as monitor of perfusion failure during hemorrhagic and anaphylactic shock.
J Appl Physiol. 1994 Feb;76(2):572-7
 110. Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL: Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall.
Crit Care Med. 1996 Aug;24(8):1345-51
 111. Noc M, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Tang W, Pakula JL: Comparison of gastric luminal and gastric wall PCO₂ during hemorrhagic shock.
Circ Shock. 1993 Jul;40(3):194-9
 112. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ: Tissue-arterial PCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramural ph (pHi) or arterial pH-pHi difference.
J Crit Care. 1996 Jun;11(2):51-6
 113. Nevriere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients.
Am J Respir Crit Care Med. 1996 Dec;154(6 Pt 1):1684-8
 114. Kellum JA, Rico P, Garuba AK, Pinsky MR: Accuracy of mucosal pH and mucosal-arterial carbon dioxide tension for detecting mesenteric hypoperfusion in acute canine endotoxemia.
Crit Care Med. 2000 Feb;28(2):462-6
 115. Creteur J, De Backer D, Vincent JL: Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion?
Crit Care Med. 1999 Nov;27(11):2480-4

-
116. Reinhart K, Spies CD, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Hannemann L, Specht M, Schaffartzik W: N-acetylcysteine preserves oxygen consumption and gastric mucosal pH during hyperoxic ventilation.
Am J Respir Crit Care Med. 1995 Mar;151(3 Pt 1):773-9
 117. Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME, Snapper JR, Olgetree LM, Brigham KL: Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function.
J Clin Invest. 1984 Jun;73(6): 1772-84
 118. Konrad F, Schoenberg MH, Wiedmann H, Kilian J, Georgieff M: The application of N-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilatory support in intensive care patients: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study.
Anaesthesist. 1995 Sep;44(9):651-8
 119. Vassilev D, Hauser B, Bracht H, Ivanyi Z, Schoaff M, Asfar P, Vogt J, Wachter U, Schelzig H, Georgieff M, Brückner UB, Radermacher P, Fröba G: Systemic, pulmonary, and hepatosplanchnic effects of N-acetylcysteine during long-term porcine endotoxemia.
Crit Care Med. 2004 Feb;32(2):525-32
 120. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghes L: Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock?
Chest. 1998 Jun;113(6):1616-24
 121. Forman MB, Puett DW, Cates CU, McCroskey DE, Beckmann JK, Greene HL, Virmani R: Glutathione redox pathway and reperfusion injury. Effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function.
Circulation 1988 Jul;78(1): 202-13
 122. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russel JA, Wright PE: A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS: The antioxidant in ARDS Study Group.
Chest. 1997 Jul;112(1):164-72

-
123. Jones AL, Bangash IH, Bouchier IA, Hayes PC: Portal and systemic haemodynamic action of N-acetylcysteine in patients with stable cirrhosis. *Gut*. 1994 Sep;35(9):1290-3
 124. Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH, Barry WH, Smith TW: Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation*. 1983 Dec;68(6):1247-53
 125. Müller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, Fuchs R, Darmer D, Stadler J, Holtz J, Werdan K: Endotoxin and tumor necrosis factor alpha exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles. *J Mol Cell Cardiol*. 1998 May;30(5):1027-36
 126. Peake SL, Moran JL, Leppard PI: N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 1996 Aug;24(8):1302-10
 127. Molnar Z, Shearer E, Lowe D: N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Crit Care Med*. 1999 Jun;27(6):1100-4
 128. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, Fischer G, Wachter U, Vogt J, Georgieff M: Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med*. 1999 Feb;27(2):325-31
 129. Gumucio JJ: Hepatocyte heterogeneity: the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation. *Hepatology*. 1989 Jan;9(1):154-60
 130. Antonsson JB , Boyle CC 3rd , Kruithoff KL , Wang HL , Sacristan E , Rothschild HR, Fink MP: Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during

endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs.

Am J Physiol. 1990 Oct;259(4 Pt 1): G519-23

131. Friedman G , Berlot G , Kahn RJ , Vincent JL: Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. Crit Care Med. 1995 Jul;23(7):1184-93
132. Knichwitz G, Mertes N, Kuhmann M: Improved PCO₂ measurement in six standard blood gas analysers using a phosphate-buffered solution for gastric tonometry. Anaesthesia. 1995 Jun;50(6):532-4
133. Uusaro A, Lahtinen P, Parviainen I, Takala J: Gastric mucosal end-tidal PCO₂ difference as a continuous indicator of splanchnic perfusion. Br J Anesth. 2000 Oct;85(4):563-9