

**OTILA, Gildas Romaric**

**Dr.med.**

## **Auswirkungen des neuen Sulfiddonators IK-1001 nach kardiopulmonalem Bypass.**

**Promotionsfach: Chirurgie**

**Doktorvater: Prof. Dr.med. Gabor Szabo**

Der gasförmige Mediator Hydrogensulfid ( $H_2S$ ) findet sich ubiquitär im Blut und in anderen Geweben. Er wird endogen aus den Aminosäuren L-Cystein und L-Methionin von zwei pyridoxal-5'-phosphat-abhängigen Enzymen – Cystathionin- $\beta$ -Synthase (CBS) und Cystathionin- $\gamma$ - Lyase (CSE) – synthetisiert.

Im Herzgewebe ist von den beiden Enzymen überwiegend und reichlich CSE nachweisbar. Es scheint also, dass Hydrogensulfid eine Rolle in der Hämostase des kardiovaskulären Systems spielt.

Durch dieses Experiment wurde weiter die Hypothese bestätigt, dass hypotherme kardioplegische Ischämie mit anschließender Reperfusion des Herzens zu einer signifikanten Beeinträchtigung der myokardialen und der endothelialen Funktion führt. Andererseits konnten wir in unserem klinisch-relevanten Großtiermodell gleichzeitig zeigen, dass eine therapeutische Verabreichung des gasförmigen endogenen Transmitters Hydrogensulfid in der Lage ist, den Reperfusionsschaden markant zu verringern. Ausgehend von den gewonnenen Daten des in dieser Arbeit beschriebenen Experimentes und von den anderen publizierten Studien in der Literatur sind zusätzliche präklinische und klinische Studien mit

therapeutischer Verabreichung von Sulfiden notwendig, um Ischämie-Reperfusion-Nebenwirkungen zu reduzieren und die postoperative kardiale Funktion, zum Beispiel im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses, zu verbessern.

Sechzehn anästhesierte Hunde durchliefen einen Modellversuch des kardiopulmonalen Bypasses mit 60-minütiger cardioplegischer Ischämie. Die Versuchstiere wurden für die Studie in zwei Gruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe (n=8) erhielt Kochsalzlösung und die Verumgruppe (n=8) Natriumsulfid als Dauerinfusion (1 mg/ Kg/ h) 30 Minuten vor dem kardiopulmonalen Bypass über zwei Stunden. Links-ventrikuläre hämodynamische Parameter (mit Hilfe von kombinierten Druck-Volumen-Konductance-Kathetern), koronarer Blutfluss, Endothelium-abhängige Vasodilatation unter Acetylcholin (ACh) und Endothelium-unabhängige Vasodilatation unter Natriumprussid (SNP) wurden in der Baseline und nach 60 Minuten der Reperfusion gemessen. Zusätzlich wurden vaskuläre Funktionen und hoch energetische Phosphatverbindungen *in vitro* erfasst.

Die Gabe von Sulfiden führte nach 60 Minuten der Reperfusion zu einer signifikanten Erholung der Preload Recrutable Stroke Work ( $p < 0.05$ ). Der koronare Blutfluss war signifikant höher in der mit Sulfiden behandelten Gruppe ( $p < 0.05$ ). Während die vasodilatatorische Antwort unter SNP in beiden Gruppen similär erscheint, stieg der koronare Blutfluss unter Acetylcholin in der Sulfidgruppe ( $p < 0.05$ ) sowohl *in vivo* als auch *in vitro* wesentlich an. Außerdem wurden energiereiche Phosphatverbindungen bei den mit Sulfiden behandelten Proben besser konserviert.