

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Pannen

**Einfluss von Vasopressin auf die Hyperkapnie-vermittelte
Steigerung der Magenschleimhautoxygenation**

- Eine Studie an anästhesierten Hunden -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Silke Maria Naber

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Picker

Korreferent: apl. Prof. Dr. Topp

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vollmer, C.; Schwartges, I.; Naber, S.; Beck, C.; Bauer, I.; Picker, O., *Vasopressin V(1A) receptors mediate the increase in gastric mucosal oxygenation during hypercapnia.* J Endocrinol, 2013. 217(1): p. 59-67

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Material und Methoden	9
2.1. Versuchstiere	9
2.2. Operation	9
2.3. Messungen	10
2.3.1. Registrierung der Daten	10
2.3.2. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)	10
2.3.3. Herzfrequenz (HF)	10
2.3.4. Herzzeitvolumen (HZV)	11
2.3.5. Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)	11
2.3.6. Blutgase	12
2.3.7. Atem-und Narkosegaskonzentration	12
2.3.8. Körpertemperatur	12
2.3.9. Relaxometrie	12
2.3.10. Regionale Oxygenierung der Mukosa des Splanchnikusgebietes	13
2.3.11. Permissive Hyperkapnie	14
2.3.12. Vasopressin-Plasmakonzentration	14
2.4. Vasopressin- Rezeptor-Blockade	14
2.4.1. Blockade der V_1 -Rezeptoren	14
2.4.2. Vasopressin	14
2.5. Versuchsprotokoll	15
2.5.1. Allgemeiner Versuchsaufbau	15
2.5.2. Hyperkapnie („HK“); n = 5	16
2.5.3. Hyperkapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade („HKVB“); n = 5	17

2.5.4.	Normokapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade („VB“); n = 5.....	17
2.5.5.	Hyperkapnie zur Vasopressinspiegelbestimmung; n = 2.....	17
2.6.	Statistik.....	19
3.	Ergebnisse.....	20
3.1.	Hyperkapnie (HK) und Hyperkapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade (HKVB)	20
3.2.	Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter physiologischen Kreislaufbedingungen (VB).....	26
3.3.	Versuch der Hyperkapnie zur Vasopressinspiegelbestimmung.....	26
4.	Diskussion.....	27
4.1.	Methodenkritik.....	27
4.1.1.	Experimentelle Rahmenbedingungen.....	27
4.1.2.	Verabreichung und Wirkung des Vasopressin-Rezeptor-Blockers.....	28
4.1.3.	Nachweis von Vasopressin im Plasma.....	28
4.1.4.	Messung der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenation im Magen.....	28
4.2.	Ergebnisdiskussion.....	29
4.3.	Klinischer Bezug.....	32
5.	Schlussfolgerung.....	33
6.	Zusammenfassung.....	34
7.	Literaturverzeichnis.....	36

1. Einleitung

Die Funktion des Gastrointestinaltraktes besteht primär darin, aufgenommene Nahrung mechanisch zu zerkleinern, zu transportieren, resorbieren und auszuscheiden. Darüber hinaus stellt die Mukosa des Splanchnikusgebietes jedoch zusätzlich eine wichtige Barriere gegen Bakterien und deren Toxine dar, die sich physiologisch im Darm befinden [1].

Bei schweren Erkrankungen, z. B. im hämorrhagischen Schock, kommt es aufgrund einer Umverteilung der Blutversorgung zugunsten der lebenswichtigen Organe, wie Herz und Gehirn, zu einer Minderversorgung im Splanchnikusgebiet, insbesondere auch der Mukosa [2]. Eine Minderversorgung in diesem Bereich führt zu einer Beeinträchtigung der Schleimhautbarriere und ermöglicht damit den Übertritt von Bakterien und deren Toxinen ins lymphatische System und in den Blutkreislauf [3]. Diese Bakteriämie kann zu einer Sepsis und Multiorganversagen führen [4].

Daher ist eine ausreichend oxygenierte und perfundierte Mukosa unabdingbar, um die Barriere-Funktion der Mukosa aufrecht zu erhalten und eine Translokation von Bakterien zu verhindern [5, 6]. Somit ist es Ziel intensiver Bemühungen, die Oxygenation der Magenschleimhaut auch unter pathologischen Bedingungen aufrecht zu erhalten oder wieder herzustellen. Dies gilt insbesondere bei kritisch kranken Patienten.

Bei einem Teil dieser Patienten, u. a. im Rahmen eines Akuten Respiratorischen Distress Syndroms (ARDS), wird ein erhöhter Kohlendioxid-Partialdruck im Blut toleriert, um eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina durchführen zu können („permissive Hyperkapnie“). Kohlendioxid (CO_2) werden dabei auch vasodilatierende Eigenschaften zugeschrieben [7]. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass Kohlendioxid (CO_2) protektive Effekte auf die Oxygenation haben könnte. Bezogen auf die gastrale Mukosa wurde gezeigt, dass unter physiologischen Bedingungen und während eines hämorrhagischen Schocks eine Hyperkapnie die Oxygenation der gastralen Mukosa steigert [2, 8]. Parallel dazu steigt das systemische Sauerstoffangebot (DO_2).

Allerdings steigert eine Hyperkapnie gleichzeitig auch die Ausschüttung des Hormons Vasopressin [9]. In diesem Zusammenhang könnte dem Vasopressin eine bedeutende Rolle bei der Modulation der Hyperkapnie induzierten Steigerung der Mukosaoxygenierung zukommen. Vasopressin vermittelt über spezifische Rezeptoren an der Gefäßmuskulatur (V_1) eine potente Vasokonstriktion aller Stromgebiete [10]. Besonders in der Splanchnikusregion kommt es durch Vasopressin zu einer lokalen Vasokonstriktion und einem verminderten Blutfluss [11]. Daher könnte die gesteigerte Schleimhautoxygenierung unter Hyperkapnie durch die gleichzeitige Aktivierung von Vasopressin zumindest teilweise reduziert werden.

Vasopressin-vermittelte Effekte auf die Mikrozirkulation im Splanchnikusgebiet werden jedoch kontrovers diskutiert [12]. Die beschriebenen negativen Effekte scheinen in septischen Tieren aufgehoben zu sein [13] und sogar eine Steigerung der Darm-Mikrozirkulation ist möglich [14].

In der eigenen Studie wurde daher untersucht, in wieweit eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade während einer Hyperkapnie die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation (μHbO_2) an der Magenschleimhaut beeinflusst.

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. In welchem Ausmaß und in welche Richtung moduliert endogenes Vasopressin die Steigerung der μHbO_2 während einer permissiven Hyperkapnie?
2. Moduliert Vasopressin die Steigerung der μHbO_2 über die Steigerung des systemischen Sauerstoffangebotes oder über lokale Effekte?

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Die Versuche (n = 17) wurden an chronisch instrumentierten, narkotisierten Hunden (Foxhounds weiblichen Geschlechts, Gewicht 28 - 32 kg) mit Genehmigung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW (AZ 50.05-230-74/05) und nach erfolgreicher Teilnahme an der Versuchstierkunde in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

Dabei wurde zwischen jedem Experiment für den jeweiligen Hund eine Ruhezeit von mindestens drei Wochen eingehalten, um die vollständige Erholung der Tiere und Elimination der verabreichten Pharmaka zu gewährleisten. Die Hunde lebten in der universitätseigenen Tierversuchsanlage und wurden mit Standardnahrung für Versuchstiere (Hd-H extrudiert V3236, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) gefüttert. Vor den Versuchen unterlagen die Hunde einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz unter freiem Zugang zum Wasser, um mögliche Fehlmessungen im Magen auszuschließen.

Während der Versuchsreihen waren die Tiere verhaltensunauffällig und körperlich gesund, wobei Hündinnen, die sich im Oestrus befanden, von den Versuchen ausgeschlossen wurden.

2.2. Operation

Einige Wochen vor Beginn der eigentlichen Experimente wurden die Hunde unter sterilen Bedingungen in Allgemeinanästhesie (Piritramid, Isofluran) operiert.

Dabei wurden ihnen beide Aa. carotides aus der Umgebung freipräpariert und in Hautschlingen vorverlagert [15], um während des Versuches eine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung, arterielle Probenentnahmen und nach Versuchsende einen schnellen Punktionsverschluss zu ermöglichen.

2.3. Messungen

2.3.1. Registrierung der Daten

Die erfassten Daten (EKG, Blutdruck, expiratorische CO₂-Konzentration, inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Sevoflurankonzentration) wurden während der Versuche mit einem Acht-Kanal-Polygraphen (RS 3800 Gould Inc., Cleveland, OH) registriert und nach Analog/Digital-Wandlung der Signale (Powerlab[®]/800, ADInstruments, Castle Hill, Australien; 400 Hz Abtastrate) auf der Festplatte eines Computers mit einer geeigneten Software (Chart 4.2, ADInstruments, Castle Hill, Australien) gespeichert.

Zur weiteren Auswertung der Daten diente das Programm Chart 5.5.6 (ADInstruments, Castle Hill, Australien).

2.3.2. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Der arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich in der Aorta ascendens über einen flüssigkeitsgefüllten, druckfesten Katheter gemessen, der über die A. carotis eingeführt wurde. Die Lagekontrolle erfolgte anhand der korrekten Darstellung der arteriellen Druckkurve. Der Druckwandler (Druckwandler Modell P23 ID, Gould StathamR, Elk Grove, USA) wurde auf Herzhöhe orientierend am Processus spinosus des 7. Halswirbels des liegenden Hundes ausgerichtet und vor jedem Versuch geeicht (Eichwaage nach Gauer). Der MAD wurde durch Bildung der Integrale aus den Originalsignalen berechnet (Chart 5.5.6). Die Spülung des Katheters erfolgte mit heparinierter Kochsalzlösung (1000 I. E. Heparin in 500 ml NaCl 0,9 %).

2.3.3. Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz wurde über ein Standard-Oberflächen-EKG bestimmt und R-Zacken getriggert ermittelt (Chart 5.5.6).

2.3.4. Herzzeitvolumen (HZV)

Das HZV wurde mittels transpulmonaler Thermodilutionstechnik (PiCCO, Version 4.2.x, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) ermittelt. Die intravenöse Injektion eines kalten Bolus von 10 ml isotonischer Kochsalzlösung erfolgte mit konstanter Geschwindigkeit über eine 17G-Venenverweilkanüle am Vorderlauf des Hundes.

Dabei wurden die Ausgangstemperatur am Injektionsort sowie die Temperaturänderung der injizierten Lösung in der Aorta registriert und ausgehend davon die Thermodilutionskurve aufgezeichnet.

Das Herzzeitvolumen wurde im Anschluss mit der Stewart-Hamilton-Methode berechnet:

$$\text{HZV} = [(T_B - T_{\text{NaCl}}) * V_{\text{NaCl}} * K] / [\int \Delta T_B * dt]$$

T_B :	Bluttemperatur vor Injektion
T_{NaCl} :	Temperatur der injizierten NaCl-Lösung
V_{NaCl} :	Injektatvolumen (standardisiert 10 ml)
$\int \Delta T_B * dt$:	Fläche unter der Thermodilutionskurve
K :	Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat zusammensetzt

Folgende Parameter wurden zusätzlich berechnet:

Schlagvolumen (SV), Schlagvolumen-Variation (SVV), systemisch vaskulärer Widerstand (SVR), Pulskontur-HZV und der Index der linksventrikulären Kontraktilität (dPmax).

Am Anfang jedes Versuches wurden zwei aufeinanderfolgende Messungen mittels Thermodilution zur initialen Kalibration durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Messung zu belegen. Daraufhin wurde alle 30 Minuten eine Messung durchgeführt.

2.3.5. Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Aus der arteriovenösen Druckdifferenz in Bezug zum HZV wird der systemische Gefäßwiderstand berechnet. Da der zentrale Venendruck nicht direkt gemessen wurde, in

anderen Versuchen aber vernachlässigbar gering und konstant war, wurde der SVR annähernd bestimmt als: $SVR \approx MAD/HZV$.

2.3.6. Blutgase

Es wurde alle 30 Minuten während des Versuches eine arterielle Blutprobe in 2 ml-Spritzen entnommen (PICO 50, Radiometer, Kopenhagen).

Daraus wurden die Blutgase (pO_2 , pCO_2), der Säure-Basen-Status (pH , HCO_3^-), die Hämoglobinkonzentration und der Laktatgehalt bestimmt (Rapidlab 860, BayerAG).

Aus den gemessenen Werten wurde der arterielle Sauerstoffgehalt (C_aO_2) bestimmt und das systemische Sauerstoffangebot ($DO_2 = HZV * C_aO_2$) berechnet.

Nach Zentrifugation (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland; 4 Minuten bei 13.000 Umdrehungen/min nach DIN 58933-1) wurde der Hämatokrit in Mikro-Hämatokrit-Kapillaren (Länge 75 mm, Durchmesser 1,15 mm, Brand GmbH, Wertheim, Deutschland) bestimmt.

2.3.7. Atem-und Narkosegaskonzentration

Die in- und expiratorische Konzentration der Atemgase (O_2 , CO_2) und des Narkosegases (Sevofluran) wurden kontinuierlich gemessen (Capnomac Ultima, Datex-Ohmeda, Corp., Helsinki, Finnland).

2.3.8. Körpertemperatur

Die Temperatur im Labor wurde während der Versuche auf 24 ± 1 °C konstant gehalten, da diese der thermoneutralen Indifferenztemperatur für Hunde entspricht [16]. Zudem wurde während der Versuche kontinuierlich die Bluttemperatur gemessen und konstant gehalten.

2.3.9. Relaxometrie

Die Ausprägung der Relaxierung wurde mittels eines Relaxometers (Methode des „Train of Four“, TOF-GUARD[®], Organon TeknikaB.V., Niederlande) überprüft.

Über Elektroden am linken Hinterlauf des Hundes wurde mittels einer Nerven-Stimulation von 10 mA der Ausschlag durch Muskelkontraktur gemessen.

Vor Relaxierung lag die TOF-Ratio bei 1,0; nach vollständiger Relaxierung – während des laufenden Versuchs – bei 0.

Nach Beendigung der Messphase wurde die Narkose erst beendet, wenn die TOF-Ratio wieder bei 1,0 lag und der Hund eine adäquate Spontanatmung zeigte.

2.3.10. Regionale Oxygenierung der Mukosa des Splanchnikusgebietes

Die Methode der Gewebe-Spektrofotometrie (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) ermöglicht eine Untersuchung der Oxygenierung der Mukosa im Magen. Über eine zuvor gelegte Magensonde wurde die Messsonde atraumatisch im Magen platziert. Dabei wird die mikrozirkulatorische Oxygenierung (μHbO_2) der gastralen Mukosa, der mikrovaskuläre Blutfluss und die vorhandene Blutmenge bestimmt [17].

Einerseits wird eingestrahktes Weißlicht im Magengewebe an den Mitochondrien gestreut und das in veränderter Intensität abgeschwächte und rückgestreute Licht über Detektoren aus Glasfasersonden an der Gewebeoberfläche gemessen. Andererseits wird das Licht im Blut abhängig von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins wellenlängenabhängig absorbiert. Dadurch entsteht eine Farbveränderung in verschiedenen Wellenlängen, die ebenfalls spektral gemessen und ausgewertet wird.

Die Spektren wurden während des Versuchs kontinuierlich aufgezeichnet und am Gerät dargestellt und erlaubten so eine kontinuierliche Qualitätskontrolle des dargestellten Signals. Dieses nicht-invasive Verfahren erlaubt eine Messung unter physiologischen, atraumatischen Bedingungen [18].

2.3.11. Permissive Hyperkapnie

Zur Durchführung der permissiven Hyperkapnie wurde der endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruck über 30 Minuten von 35 mmHg kontrolliert auf 70 mmHg erhöht.

Der Anstieg wurde über die Erniedrigung der Atemfrequenz erreicht. Währenddessen wurde die Konzentration von Sauerstoff und Inhalationsanästhetikum aufrechterhalten. Die erhöhte CO₂-Spannung im Blut (permissive Hyperkapnie) wurde zum Ende des Versuchs wiederum durch Anpassung der Beatmung über 60 Minuten auf den Ausgangswert gesenkt.

2.3.12. Vasopressin-Plasmakonzentration

In repräsentativen Einzelexperimenten (n = 2) wurden Plasmaproben zur Bestimmung des Vasopressinspiegels abgenommen. Die zu je 10 ml abgenommenen EDTA-Blutproben wurden direkt zentrifugiert und bei -20 °C tiefgefroren.

Per Radioimmunoassays wurde die Vasopressinkonzentration im Plasma durch ein externes Labor analysiert (RIA, Labor Limbach, Heidelberg, Deutschland).

2.4. Vasopressin- Rezeptor-Blockade

2.4.1. Blockade der V₁-Rezeptoren

Die V₁-Rezeptoren wurden durch die intravenöse Gabe des kompetitiven und selektiven Vasopressin-(V₁)-Rezeptorantagonisten [Pmp¹,Tyr(Me)²]-Arg⁸-Vasopressin (Peptide Institute, Inc., 4-1-2 Ina, Minoh-shi Osaka, 562-8686 Japan) in einer Dosierung von 35µg/kg KG blockiert [19].

Der zuvor registrierte mittlere arterielle Druck (MAD) blieb nach Vasopressin-Rezeptor-Blockade konstant, so dass auf blutdruckunterstützende Pharmaka verzichtet werden konnte.

2.4.2. Vasopressin

Die vollständige Blockade der V₁-Rezeptoren wurde im Anschluss an das Experiment durch die Gabe von 250 mU Vasopressin (V9879-1MG [Arg⁸]-Vasopressinacetatesalt, Synthetic,

Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) bestätigt. Darunter kam es zu keinem Blutdruckanstieg, wohingegen die alleinige Vasopressin-Gabe ohne vorherige Blockade der Rezeptoren in Pilotversuchen zu einem MAD-Anstieg von durchschnittlich 20 mmHg führte.

2.5. Versuchsprotokoll

2.5.1. Allgemeiner Versuchsaufbau

Die Experimente starteten morgens um 8.00 Uhr in einem lichtgedämpften und lärmgeschützten Labor.

Einige Wochen vor den eigentlichen Versuchen konnten sich die Tiere an die Umgebung und die Experimentatoren gewöhnen.

Am Versuchstag wurde der Hund auf einer gepolsterten Liege in die rechte Seitenlage gebracht und zunächst eine linke Hinterlaufvene mit einer Venenverweilkänüle (Vasofix[®]Safety, Braun, Melsungen, 18G, Länge 45 mm) punktiert. Darüber wurde die Narkose durch Injektion von 4 mg/kg KG Propofol (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) eingeleitet und der Hund anschließend unter Laryngoskopie endotracheal intubiert (Lo Contourt[™]Murphy 9.0, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland).

Die Beatmung erfolgte in einem halbgeschlossenem System (Aestiva/5, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) mit einem Gasgemisch aus 30 % O₂ und 70 % N₂ und einem Atemzugvolumen von 12,5 ml/kg KG. Die Narkose wurde durch das volatile Anästhetikum Sevofluran (Sevorane, Abbott GmbH + Co. KG, Wiesbaden) mit einer endtidalen Konzentration von 3,0 Vol. % (entspricht 1,5 MAC bei Hunden [20]) aufrechterhalten. Der endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruck wurde bei 35 mmHg konstant gehalten, indem die Atemfrequenz kontinuierlich angepasst wurde.

Es wurde ein Thermodilutionskatheter nach Punktion der Arteria carotis in den Aortenbogen vorgeschoben (PULSIOCATH 5F Thermodilutionskatheter, 20 cm, PULSION Medical

Systems, München). Dieser Katheter wurde mit einer Verlängerung (Verlängerungskatheter Polyethylen, Laboratoires Pharmaceutiques VYGON, Frankreich) an einen Druckwandler und das PiCCO (über PiCCO Monitoring Kit, PULSION Medical Systems, München) angeschlossen.

Anschließend erfolgte eine Punktion einer Vorderlaufvene mit einer weiteren Venenverweilkanüle (17G, Länge 45 mm) zur späteren Thermodilutionsdurchführung. Zusätzlich wurde die Mess-Sonde wie oben beschrieben im Magen platziert.

Über die punktierte Hinterlaufvene wurde das Muskelrelaxanz Rocuroniumbromid (Esmeron[®], N.V.Organon, Niederlande) mit einer Initialdosis von 0,6 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kg/h appliziert.

Nachdem stabile Ausgangsbedingungen erreicht waren, wurden diese über 30 Minuten aufgezeichnet und beibehalten („Kontrolle“).

Während der Kontrollphase wurde eine Blutgasanalyse entnommen und zwei Thermodilutionsmessungen durchgeführt, um diese auf Replizierbarkeit zu kontrollieren.

Erst dann erfolgte die Randomisierung in die jeweilige Versuchsreihe (Abbildung 1).

2.5.2. Hyperkapnie („HK“); n = 5

In dieser Gruppe wurde die Auswirkung einer permissiven Hyperkapnie auf die Magenschleimhautoxygenierung gemessen.

Nach der Kontrollphase erfolgte die Erhöhung des endtidalen Kohlenstoffdioxidpartialdruck von 35 mmHg auf 70 mmHg.

Dieser Wert wurde für zwei Stunden aufrechterhalten. Danach erfolgte innerhalb von 30 Minuten die schrittweise Erniedrigung des endtidalen Kohlenstoffdioxidpartialdruck auf 50 mmHg, anschließend über weitere 30 Minuten die Reduzierung auf den Ausgangswert.

2.5.3. Hyperkapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade („HKVB“); n = 5

Bei diesem Versuch wurde nach der Kontrollphase und einer einstündigen Hyperkapnie der Vasopressin-Rezeptor-Blocker in beschriebener Dosierung über zwei Minuten langsam intravenös injiziert. Die Wirkung unter Hyperkapnie wurde für eine weitere Stunde aufgezeichnet und gemessen. Anschließend erfolgte die intravenöse Applizierung des Vasopressins, um die effektive Blockierung der Vasopressin-Rezeptoren zu überprüfen.

2.5.4. Normokapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade („VB“); n = 5

In diesem Experiment wurden die zu untersuchenden Parameter unter alleiniger Vasopressin-Rezeptor-Blockade und Normokapnie gemessen.

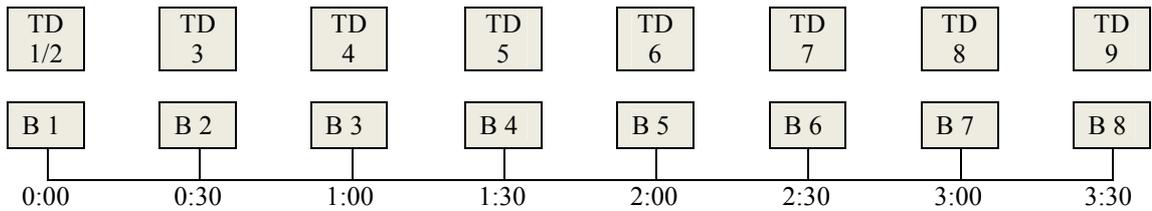
Nach stabiler Kontrollphase wurde der Vasopressin-Rezeptor-Blocker in der beschriebenen Dosierung gespritzt, um die alleinige Wirkung des Vasopressins zu belegen.

Nach einer Stunde wurde Vasopressin gegeben, um die komplette Vasopressin-Rezeptor-Blockade nachzuweisen.

2.5.5. Hyperkapnie zur Vasopressinspiegelbestimmung; n = 2

Diese Versuche dienten dem exemplarischen Nachweis gesteigerter Vasopressinspiegel im Plasma während einer Hyperkapnie. Dabei erfolgte in zwei repräsentativen Versuchen die Blutabnahme nach der Kontrollphase und anschließend alle 30 Minuten während des Versuchsablaufs wie zuvor beschrieben.

HK	Kontrolle	Hyperkapnie			etCO ₂ [mmHg]
	35	70	50	35	
HKVB	Kontrolle	Hyperkapnie			etCO ₂ [mmHg]
	35	70	V ₁ -Blockade	50	
VB	Kontrolle	Normokapnie			etCO ₂ [mmHg]
	35	V ₁ -Blockade			
		35			



TD = Thermodilution
 B = Blutgasanalyse

Abbildung 1: Übersicht über die drei Versuchsreihen (n = 5) im Zeitverlauf (0:00 - 3:30 Stunden). Kontrollversuch unter alleiniger Hyperkapnie (HK), Versuch unter Hyperkapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade (HKVB) und Versuch während Normokapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade (VB).

2.6. Statistik

Die Daten wurden auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (StatViewV4.1, SAS-Institute Inc., Cary, NC, USA) überprüft.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA – analysis of variance for repeated measurements) verglichen, gefolgt von einem Fisher`s Protected Least Square Difference (PLSD) post-hoc Test (StatViewV4.1, SAS-Institute Inc., Cary, NC, USA).

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Eine Signifikanz wurde angenommen, wenn der p-Wert $< 0,05$ lag.

3. Ergebnisse

3.1. Hyperkapnie (HK) und Hyperkapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade (HKVB)

In der Kontrollphase gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede, so dass beide Gruppen unter den gleichen Ausgangsbedingungen untersucht wurden.

Während der reinen Hyperkapnie-Versuche stieg die Hämoglobinoxygenation in der Magenschleimhaut von 70 ± 4 % unter Ausgangsbedingungen auf 80 ± 2 % unter Hyperkapnie an (Abbildung 2). Parallel dazu stieg das DO_2 von 12 ± 1 auf $16 \pm 1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Abbildung 3).

Bei zusätzlicher Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter Hyperkapnie veränderte sich die μHbO_2 im Magen während des Versuches nicht (von 68 ± 3 % auf 69 ± 2 %), obwohl das DO_2 ebenfalls von 12 ± 2 auf $19 \pm 2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ anstieg.

Die unterschiedliche Beziehung vom systemischen Sauerstofftransport und der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenation in den beiden Gruppen ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

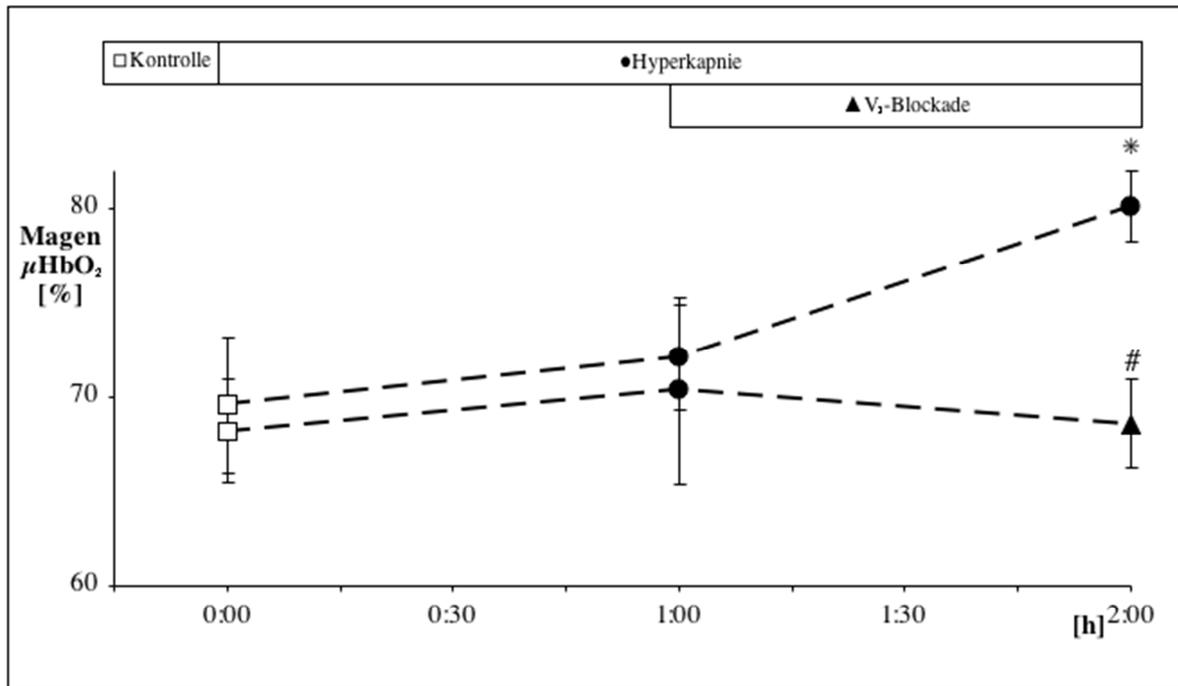


Abbildung 2: Effekte einer Hyperkapnie sowie einer zusätzlichen Vasopressin- V_1 -Rezeptor-Blockade (HKVB) auf die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation des Magens (μHbO_2) im Zeitverlauf (hier bedeutet 0:00 Stunden den Start und 2:00 Stunden das Ende der durchgeführten Hyperkapnie). Mittelwerte \pm SEM von 5 Hunden (* = $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrolle desselben Versuches, # = $p < 0,05$ im Vergleich zur Hyperkapnie-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt).

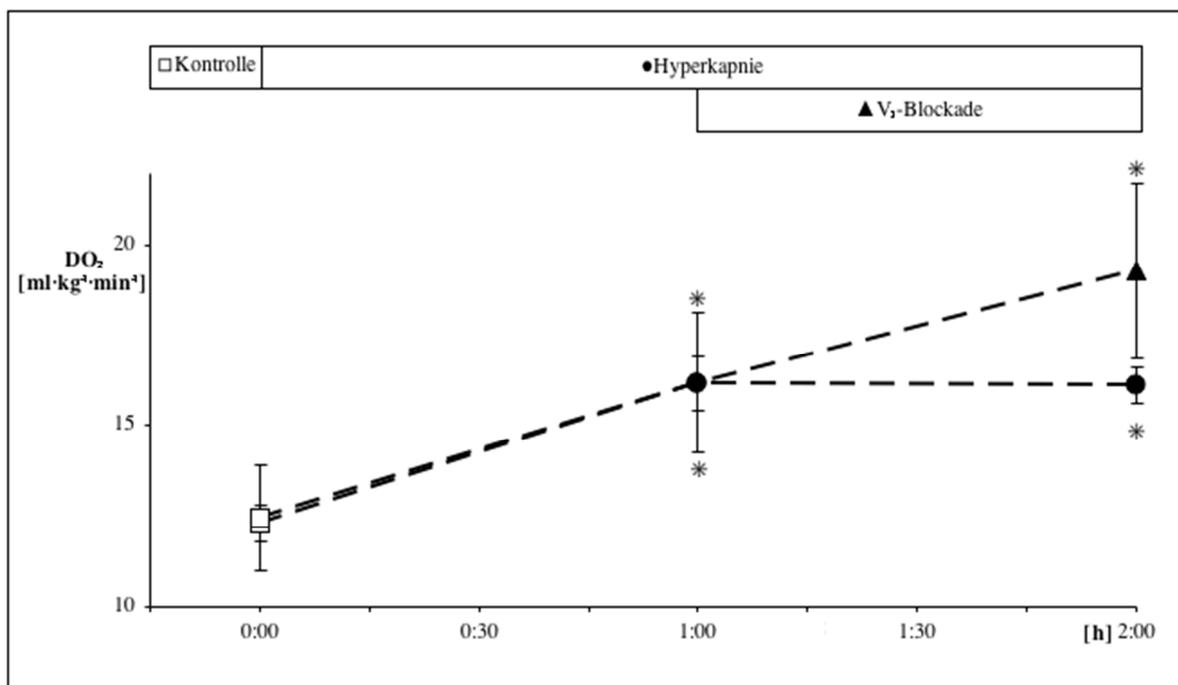


Abbildung 3: Effekte einer Hyperkapnie sowie einer zusätzlichen Vasopressin-Rezeptor-Blockade (HKVB) auf das systemische Sauerstoffangebot (DO_2) im Zeitverlauf (hier bedeutet 0:00 Stunden den Start und 2:00 Stunden das Ende der durchgeführten Hyperkapnie). Mittelwerte \pm SEM von 5 Hunden (* = $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrolle desselben Versuches).

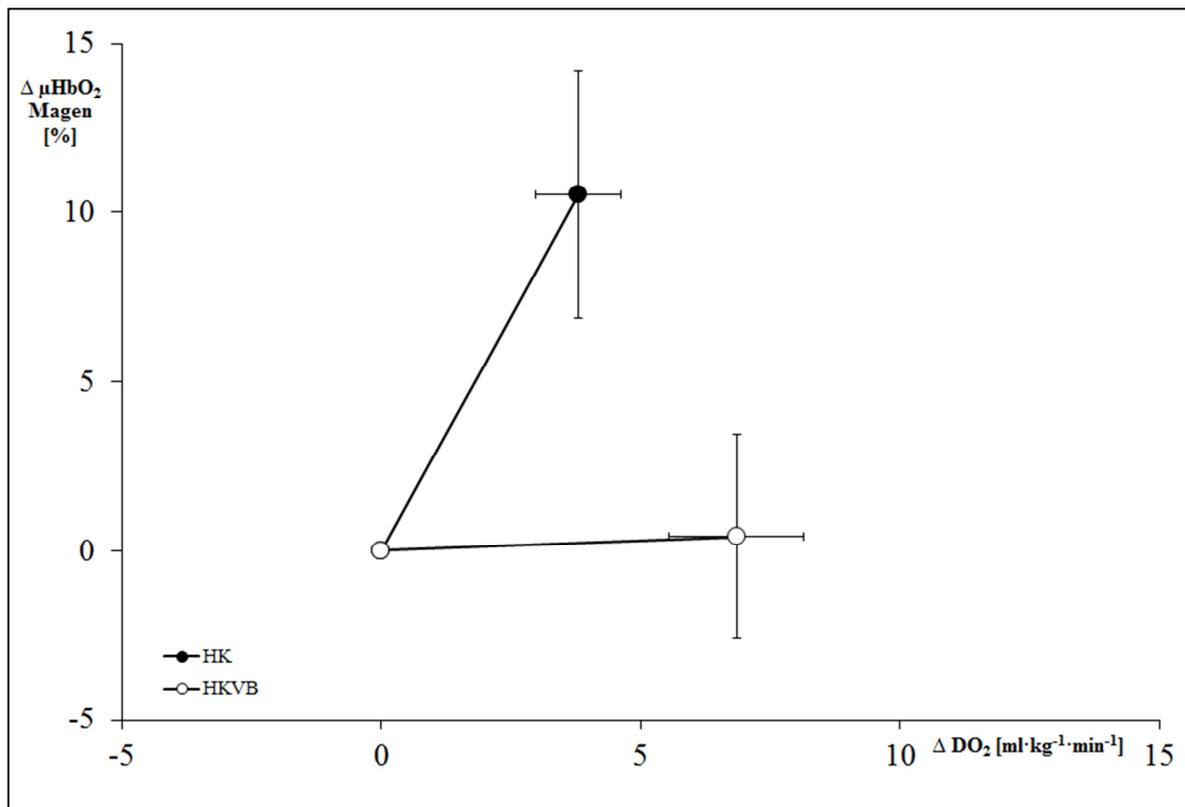


Abbildung 4: Beziehung vom systemischen Sauerstoffangebot (ΔDO_2) und der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenation im Magen (μHbO_2) unter Hyperkapnie (HK) und Hyperkapnie mit zusätzlicher Vasopressin-Rezeptor-Blockade (HKVB).

Das gesteigerte systemische Sauerstoffangebot in beiden Gruppen lies sich auf ein erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) zurückführen. In der HK-Gruppe stieg das HZV von 86 ± 6 auf $111 \pm 8 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und in der HKVB-Gruppe von 80 ± 8 auf $118 \pm 10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Dieses wiederum resultierte aus einem Anstieg des Schlagvolumens von 23 ± 2 auf $29 \pm 3 \text{ ml}$ in der HK-Gruppe und von 22 ± 2 auf $29 \pm 3 \text{ ml}$ in der HKVB-Gruppe, bei unveränderter Herzfrequenz (HKVB-Gruppe von 104 ± 3 auf $113 \pm 4 \text{ min}^{-1}$ und HK-Gruppe von 104 ± 4 auf $109 \pm 5 \text{ min}^{-1}$).

Der mittlere arterielle Druck (MAD) stieg in beiden Gruppen an (MAD von 62 ± 2 auf $69 \pm 3 \text{ mmHg}$ in der HK-Gruppe und von 61 ± 2 auf $70 \pm 2 \text{ mmHg}$ in HKVB-Gruppe), ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

Der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck (pO_2) und der pH-Wert beider Gruppen waren Konsequenzen aus der durchgeführten permissiven Hyperkapnie.

Das Laktat fiel in beiden Gruppen ab (von $2,1 \pm 0,3$ auf $1,2 \pm 0,1$ mmol^{-1} in der HK-Gruppe und von $1,9 \pm 0,2$ auf $0,8 \pm 0,1$ mmol^{-1} in der HKVB-Gruppe).

Die Ergebnisse der übrigen Kreislauf- und Blutgasparameter sind Tabelle 1 und 2 zu entnehmen.

Tabelle 1: Kreislaufparameter

Variable	Gruppe	Kontrolle	± HK	±HK ± VB
μHbO ₂ [%]	HK	70 ± 4	72 ± 3	80 ± 2 *
	HKVB	68 ± 3	70 ± 5	69 ± 2 #
	VB	75 ± 3		71 ± 5
DO ₂ [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	HK	12 ± 1	16 ± 1 *	16 ± 1 *
	HKVB	12 ± 2	16 ± 2 *	19 ± 2 *
	VB	13 ± 1		14 ± 1
SVR [mmHg·l ⁻¹ ·min]	HK	26 ± 2	23 ± 2 *	23 ± 2 *
	HKVB	29 ± 3	25 ± 2 *	22 ± 2 *
	VB	29 ± 2		27 ± 1
HZV [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	HK	86 ± 6	109 ± 8 *	111 ± 8 *
	HKVB	80 ± 8	102 ± 8 *	118 ± 10 *
	VB	81 ± 6		84 ± 4
SV [ml]	HK	23 ± 2	28 ± 2 *	29 ± 3 *
	HKVB	22 ± 2	26 ± 2 *	29 ± 3 *
	VB	21 ± 2		22 ± 1
MAD [mmHg]	HK	62 ± 2	69 ± 3 *	69 ± 3 *
	HKVB	61 ± 2	70 ± 3 *	70 ± 2 *
	VB	64 ± 1		63 ± 1
HF [min ⁻¹]	HK	104 ± 4	110 ± 5	109 ± 5
	HKVB	104 ± 3	111 ± 3	113 ± 4 *
	VB	108 ± 2		110 ± 4
dPmax [mmHg ⁻¹ ·min]	HK	470 ± 57	534 ± 35	542 ± 46 *
	HKVB	442 ± 57	490 ± 59 *	562 ± 70 *
	VB	428 ± 66		448 ± 62

Tabelle 1: Effekte einer Vasopressin-Rezeptor-Blockade während Normokapnie (VB) und Hyperkapnie (HKVB), sowie Effekte der alleinigen Hyperkapnie ohne Blockade (HK) auf die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation im Magen (μHbO₂), das systemische Sauerstoffangebot (DO₂), den systemischen Gefäßwiderstand (SVR), das Herzzeitvolumen (HZV), das Schlagvolumen (SV), den mittleren arteriellen Druck (MAD), die Herzfrequenz (HF) und den Index der linksventrikulären Kontraktilität (dPmax). Ergebnisse sind angegeben als Mittelwerte ± SEM.

* = signifikante Abweichung zur Kontrolle desselben Versuches

= signifikante Abweichung zum Kontrollversuch der Hyperkapnie (HK) zum gleichen Zeitpunkt

Tabelle 2: Blutgaswerte und Säure-Basen-Variablen

Variable	Gruppe	Kontrolle	± HK	±HK ± VB
SAT [%]	HK	98 ± 1	95 ± 1 *	95 ± 1 *
	HKVB	99 ± 1	95 ± 1 *	96 ± 1 *
	VB	99 ± 1		99 ± 1
pCO ₂ [mmHg]	HK	39 ± 1	67 ± 2 *	67 ± 1 *
	HKVB	39 ± 1	65 ± 1 *	66 ± 1 *
	VB	38 ± 1		39 ± 1
pO ₂ [mmHg]	HK	154 ± 5	118 ± 6 *	119 ± 6 *
	HKVB	153 ± 4	115 ± 3 *	120 ± 3 *
	VB	153 ± 3		155 ± 4
pH	HK	7,33 ± 0,01	7,14 ± 0,01 *	7,15 ± 0,01 *
	HKVB	7,37 ± 0,01 #	7,18 ± 0,01 *#	7,18 ± 0,01 *#
	VB	7,4 ± 0,01		7,4 ± 0,01
HCO ₃ [mmol·l ⁻¹]	HK	20 ± 1	22 ± 1 *	23 ± 1 *
	HKVB	22 ± 1 #	24 ± 1 *#	24 ± 1 *#
	VB	23 ± 1		23 ± 1
Hb [g·100ml ⁻¹]	HK	11 ± 1	12 ± 1 *	11 ± 1 *
	HKVB	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1 *
	VB	12 ± 1		12 ± 1
Laktat [mmol·l ⁻¹]	HK	2,1 ± 0,3	1,5 ± 0,2 *	1,2 ± 0,1 *
	HKVB	1,9 ± 0,2	1,2 ± 0,1 *	0,8 ± 0,1 *#
	VB	1,6 ± 0,4		1,4 ± 0,3
K [mmol·l ⁻¹]	HK	4,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,3 ± 0,1 *
	HKVB	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,1	4,4 ± 0,1 *
	VB	3,9 ± 0,1		4,1 ± 0,1 *

Tabelle 2: Effekte einer Vasopressin-Rezeptor-Blockade während Normokapnie (VB) und Hyperkapnie (HKVB), sowie Effekte der alleinigen Hyperkapnie ohne Blockade (HK) auf die Sättigung (SAT), den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂), den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂), den pH, das Hydrogencarbonat (HCO₃), das Hämoglobin (Hb), das Laktat und das Kalium (K).

Mittelwerte ± SEM

* = signifikante Abweichung zur Kontrolle desselben Versuches

= signifikante Abweichung zum Kontrollversuch der Hyperkapnie (HK) zum gleichen Zeitpunkt

3.2. Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter physiologischen Kreislaufbedingungen (VB)

Die alleinige Vasopressin-Rezeptor-Blockade beeinflusste weder die μHbO_2 der Magenschleimhaut, noch das systemische Sauerstoffangebot (DO_2). Unter den physiologischen Voraussetzungen gab es keine Veränderungen hinsichtlich der Blutgaswerte und Säure-Basen-Variablen.

Die Kreislaufparameter wie Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Schlagvolumen, dPmax und systemischer Gefäßwiderstand zeigten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen unter Vasopressin-Rezeptor-Blockade im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen (Tabelle 1).

3.3. Versuch der Hyperkapnie zur Vasopressinspiegelbestimmung

In der Kontrollphase lag der Vasopressinspiegel im Plasma des ersten Tieres bei 17 ng/ml und im Plasma des zweiten Tieres bei 13 ng/ml. Nach 30 Minuten Hyperkapnie stieg der Vasopressinspiegel auf 33 ng/ml und 22 ng/ml an. Nach weiteren 30 Minuten Hyperkapnie hatte sich der Vasopressinspiegel im Plasma, verglichen mit der Kontrollphase, beinahe verdoppelt (34 ng/ml und 24 ng/ml).

4. Diskussion

Es leiten sich folgende Ergebnisse hinsichtlich der eingangs gestellten Fragen ab:

1. Eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade hebt die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie vollständig auf. Die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie wird somit durch Vasopressin vermittelt.
2. Die Steigerung der μHbO_2 unter Hyperkapnie durch Vasopressin ist unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot (DO_2) und somit durch lokale Effekte vermittelt.

4.1. Methodenkritik

4.1.1. Experimentelle Rahmenbedingungen

Jeder Hund durchlief in randomisierter Reihenfolge die Versuchsreihen und diente somit als seine eigene Kontrolle.

Die Hunde wurden vor dem jeweiligen Versuch zwölf Stunden, unter freiem Zugang zum Wasser, einer Nahrungskarenz unterzogen, so dass eine fehlerhafte Messung im Magen durch mögliche Speisereste auszuschließen war.

Um Auswirkungen auf den zirkadianen Rhythmus der Hunde zu vermeiden, begannen die Versuche immer zur gleichen Tageszeit. Eine Ruhezeit zwischen den Versuchen von drei Wochen wurde eingehalten, um Interaktionen zwischen den gegebenen Substanzen zu vermeiden. Dass die gleichen Ausgangsbedingungen bestanden, zeigten die gemessenen Parameter während der Kontrollphase der Versuche. Hierbei gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Da sich die jeweiligen Ergebnisse auf Gruppenvergleiche stützen, ist das Versuchskonzept als geeignet anzusehen, Veränderungen der Variablen auf die Versuchsinterventionen zurückzuführen.

4.1.2. Verabreichung und Wirkung des Vasopressin-Rezeptor-Blockers

Die vollständige Blockade des Vasopressin-(V₁)-Rezeptorantagonisten an den V₁-Rezeptoren wurde überprüft, indem im Anschluss an die Versuche Vasopressin injiziert wurde. Ohne vorherige Vasopressin-Rezeptor-Blockade steigerte diese Dosierung den MAD um etwa 20 mmHg. Nach Blockade blieb diese Dosierung von Vasopressin ohne Wirkung auf den MAD. Eine suffiziente Blockade der V₁-Rezeptoren konnte somit erzielt werden.

4.1.3. Nachweis von Vasopressin im Plasma

Der Nachweis eines Anstiegs des Vasopressinplasmaspiegels während einer Hyperkapnie ist notwendig, um die These zu bestätigen, dass das Vasopressin-System für die Hyperkapnie vermittelte Steigerung der Magenschleimhaut verantwortlich ist.

Dieser Nachweis konnte bereits in einer anderen Studie geführt werden [9].

In zwei eigenen, repräsentativen Kontrollversuchen wurde unter Hyperkapnie der Vasopressinspiegel bestimmt. Obwohl die statistischen Analysen fehlen, sind die Ergebnisse im Einklang mit der beschriebenen Literatur.

4.1.4. Messung der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenation im Magen

Die Tiere wurden mit einer Rocuronium-Dauerinfusion relaxiert, um eine möglichst artefaktfreie Messung im Magen zu ermöglichen und eine Eigenatmung der Tiere unter Hyperkapnie zu verhindern. Die ausreichende Relaxierung und Narkosetiefe wurden dabei durchgehend überwacht und sichergestellt.

Die kontinuierliche Aufzeichnung der Spektren am Monitor während der Versuche dienten der Überwachung und Kontrolle der korrekten Lage der Sonde im Magen.

Durch die atraumatische Instrumentierung konnten Manipulationen im Magen vermieden werden und Messungen unter physiologischen Bedingungen erfolgen, was durch die nahezu gleich gemessenen Ausgangswerte aller Versuchsreihen belegt wird.

Die nichtinvasive Methode zur Messung der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenation im Magen ist somit geeignet, Rückschlüsse über die Versorgung des Splanchnikussystem unter bestimmten Interventionen und physiologischen Bedingungen zu ziehen [21, 22].

Demnach waren die Rahmenbedingungen angemessen, um die Wirkung einer Vasopressin-Rezeptor-Blockade auf die untersuchten Parameter beurteilen zu können.

4.2. Ergebnisdiskussion

Die Aufrechterhaltung der Magenschleimhautoxygenierung ist, wie eingangs erwähnt, wichtig für die Vorbeugung bei der Entstehung der Sepsis [23]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine permissive Hyperkapnie unter physiologischen und pathologischen Bedingungen die Magenschleimhautoxygenierung verbessert [2, 8]. Allerdings führt ein aus der Hyperkapnie resultierender erhöhter Kohlendioxid-Partialdruck u.a. zu einer Aktivierung des Vasopressin-Systems [9] und dies wiederum zu einer lokalen Vasokonstriktion im Splanchnikussystem [11] und möglicherweise zu einer Verschlechterung der μHbO_2 der Magenschleimhaut.

Es konnte auch in diesen Versuchen gezeigt werden, dass unter Hyperkapnie die Mukosa-oxygenierung gesteigert ist. Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass diese Steigerung der Mukosa-oxygenierung unter Hyperkapnie bei zusätzlicher Vasopressin-Rezeptor-Blockade vollständig aufgehoben ist. Die Steigerung des systemischen Sauerstoffangebotes, das unter Hyperkapnie beobachtet wird, wurde durch eine zusätzliche Vasopressin-Rezeptor-Blockade hingegen nicht beeinflusst.

Folglich vermittelt das Vasopressin-System den positiven Effekt der Hyperkapnie auf die Magenschleimhautoxygenierung. Die Schlussfolgerung, dass Vasopressin notwendig ist, um einen Anstieg der μHbO_2 während einer Hyperkapnie zu erreichen, ist in Übereinstimmung mit dem ansteigenden Vasopressinspiegel im Plasma unter reiner Hyperkapnie. Dies ist unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot, welches nicht verändert wird (vgl.

Abbildung 4). Auch das HZV wurde durch die zusätzliche Blockade nicht beeinflusst, das als alternative Erklärung für die veränderte μHbO_2 hätte dienen können. Möglicherweise kommt es durch eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade zu einer Umverteilung des systemischen Sauerstoffangebotes zuungunsten des Splanchnikusgebiet. Obwohl zu erwarten gewesen wäre, dass eine Vasodilatation aufgrund der Vasopressin-Rezeptor-Blockade zu einem erhöhtem systemischen Sauerstoffangebot in diesem Gebiet führt. Vor allem in der glatten Muskulatur, die im Magen-Darm-Trakt und in den Blutgefäßen zu finden ist, sind V_1 -Rezeptoren in einer hohen Dichte vorhanden [24, 25]. Über eine überproportionale Dichte an V_1 -Rezeptoren im Magen ist bisher nichts bekannt.

Der Effekt der gesteigerten Mukosaoxygenierung unter Hyperkapnie scheint dabei auf endogenes Vasopressin beschränkt zu sein, da insbesondere exogen zugeführtes Vasopressin nachweislich die Sauerstoffversorgung im Splanchnikusystem reduzierte [26]. Dieses Ergebnis ist überraschend, weil es auf den ersten Blick keine Erklärung für die unterschiedliche Wirkung von endogenem und exogenem Vasopressin gibt.

Norepinephrin jedoch als ein weiterer Vasokonstriktor führte ebenfalls zu einem Anstieg der μHbO_2 im selben Modell, aber auch zu einem Anstieg des systemischen Sauerstoffangebotes [27]. Im Gegensatz dazu führt endogenes Vasopressin, unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot, zu einem Anstieg der μHbO_2 . Allerdings sind auch gefäßerweiternde Eigenschaften vom Vasopressin bekannt [25]. Ein denkbarer Mechanismus für die erhöhte μHbO_2 könnte eine Vasodilatation durch Vasopressin, vermittelt über Stickstoffmonoxid (NO), sein [28].

Die unterschiedlichen Auswirkungen von endogenem und exogenem Vasopressin auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet bei Hunden wurden bereits beobachtet [29].

Darüber hinaus hat eine Studie gezeigt, dass der Effekt von Vasopressin mit seiner u.a. vasokonstriktorisches Eigenschaft nicht auf die Splanchnikusregion beschränkt werden kann

und es unterschiedliche Effekte von Vasopressin bezüglich der Organe gibt. Folglich müssen diese im Splanchnikusgebiet separat betrachtet werden [12].

Während Vasopressin die Splanchnikusdurchblutung bei gesunden anästhesierten Schweinen reduziert [26], scheint die Tatsache im Rahmen einer Endotoxämie im selben Modell nicht mehr zu gelten [13] und sogar eine gesteigerte hepatische arterielle Durchblutung, unabhängig von der Sauerstoffversorgung im Splanchnikusgebiet, wurde beobachtet [14, 30].

Andererseits wurde gezeigt, dass der Herzindex durch Vasopressin verringert wird [26].

Das konnte in den eigenen Untersuchungen unter physiologischen Bedingungen nicht beobachtet werden. Gründe dafür könnten sein, dass Vasopressin nicht exogen zugeführt wurde oder die physiologischen Vasopressinspiegel zu gering waren, um den Effekt zu erreichen. Ähnliche, d.h. konzentrationsabhängige Effekte von Vasopressin, wurden am Menschen in Bezug auf hämodynamische Reaktionen beobachtet [31]. In höheren Vasopressindosierungen kam es darüber hinaus zu einzigartigen Nebenwirkungen, wie ansteigende Leberenzyme und Bilirubinwerte, die in niedrigen Dosierungen nicht beobachtet werden konnten.

Die vermehrte Freisetzung von Vasopressin während Hyperkapnie führt, wie beschrieben, zu einer deutlichen Zunahme der Splanchnikusoxygenierung im Vergleich zur Hyperkapnie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockade. Allerdings könnten bei der Modulation der Hyperkapnie induzierten Steigerung der Mukosaoxygenierung weitere Systeme eine Rolle spielen. Insbesondere kommt es durch die Hyperkapnie, neben einer Freisetzung von Vasopressin, zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems [32, 33]. Bei einer Sympathikusblockade mittels Periduralanästhesie (PDA) während Hyperkapnie war ein Abfall der μHbO_2 zu beobachten. Demnach scheint die Sympathikusaktivierung während Hyperkapnie ebenfalls zu einer Umverteilung des Blutflusses zugunsten der gastrointestinalen Mukosa zu führen [34].

Zusammenfassend liefert diese Studie als wichtige Ergebnisse, dass Vasopressin maßgeblich die Steigerung der Magenschleimhautoxygenierung während Hyperkapnie, unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot, vermittelt. Endogenes Vasopressin hat unter physiologischen Bedingungen hingegen keinen Einfluss auf die μHbO_2 .

4.3. Klinischer Bezug

Eine lungenprotektive Beatmung, die integraler Bestandteil der Therapie bei Patienten mit Sepsis und ALI/ARDS ist, führt durch niedrige Tidalvolumina zu einer permissiven Hyperkapnie [7]. Eine permissive Hyperkapnie, wie in dieser Studie durchgeführt, wirkt sich in einer gesteigerten Magenschleimhautoxygenierung aus. Diese Studie hat gezeigt, dass endogenes Vasopressin die Hyperkapnie induzierte Steigerung der μHbO_2 vermittelt.

Vasopressin wird jedoch als Vasopressor in der Therapie der Sepsis nach den Leitlinien routinemäßig nicht eingesetzt, da es u.a. einen Abfall des HZV bewirkt und zu Myokardischämien führen kann [35].

Ungeklärt ist die Frage, ob Vasopressin klinisch eingesetzt werden sollte, um u. a. die μHbO_2 zu verbessern. Nach Ergebnissen der VAAST-Studie aus dem Jahr 2008 erbringt Vasopressin keinen Überlebensvorteil gegenüber Norepinephrin bei Patienten im septischen Schock [36]. Bei dieser Studie wurde den Patienten das Vasopressin allerdings nicht während der frühen Phase der Sepsis appliziert, in der eine zielgerichtete Therapie vorrangig ist (early goal directed therapy [37]). Ebenso wurde der Vasopressinspiegel nicht bestimmt, und demnach keine standardisierte errechnete Vasopressin-Konzentration gegeben. Möglicherweise könnten dies Gründe sein, warum es keinen Vorteil in der Verabreichung von Vasopressin im Vergleich zum Norepinephrin gab.

Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass Patienten im weniger schweren septischen Schock von einer geringen Vasopressinzufuhr profitieren könnten. Eine neue Studie belegt, dass Vasopressin in geringer Dosierung bei Patienten im weniger schweren septischen Schock

(u. a. definiert durch arterielle Laktat-Spiegel) einen Überlebensvorteil gegenüber Noradrenalin hat [31].

In Zukunft wäre weiterhin zu prüfen, ob exogen zugeführtes Vasopressin in niedrigen Dosierungen während Hyperkapnie zu einer weiteren Verbesserung der Hämoglobinoxygenation im Magen führt. Zudem wäre es denkbar, einen Anstieg der μHbO_2 der Magenschleimhaut unter Normokapnie zu erzielen, wenn Vasopressin in einer Dosierung, die dem Anstieg unter Hyperkapnie entspricht, appliziert wird.

5. Schlussfolgerung

Eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade hebt die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie vollständig auf. Die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie wird somit durch Vasopressin vermittelt. Dabei moduliert Vasopressin die Wirkung unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot.

6. Zusammenfassung

Eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes ist für dessen Barriere-Funktion unerlässlich und verhindert das Übertreten von Bakterien und Toxinen in die Blutbahn. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass eine permissive Hyperkapnie die Magenschleimhautoxygenation und das systemische Sauerstoffangebot steigert. Gleichzeitig steigert eine Hyperkapnie aber auch die Ausschüttung des vasokonstriktorisches Hormons Vasopressin, welches somit möglicherweise eine weitere Steigerung der Magenschleimhautoxygenation verhindert.

Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, welchen Einfluss endogenes Vasopressin während einer Hyperkapnie auf die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation der Magenschleimhaut (μHbO_2) hat.

Die Versuche wurden mit der Genehmigung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW und nach erfolgreich absolviertem Versuchstierkudkurs in wiederholten, randomisierten Versuchen an narkotisierten Hunden ($n = 17$) durchgeführt.

In der ersten Versuchsreihe wurden die Versuchstiere hyperkapnisch (endtidales Kohlendioxid etCO_2 von 35 mmHg auf 70 mmHg erhöht) beatmet. Der Anstieg wurde über eine Erniedrigung der Atemfrequenz erreicht. Während der zweiten Versuchsreihe erfolgte unter Hyperkapnie eine zusätzliche Vasopressin-Rezeptor-Blockade. Am Ende dieser Versuche erfolgte der Nachweis der suffizienten Vasopressin-Rezeptor-Blockade durch die Applikation von Vasopressin.

In der dritten Versuchsreihe wurden die alleinigen Effekte einer Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter Normokapnie (endtidales Kohlendioxid $\text{etCO}_2 = 35$ mmHg) untersucht.

Zwei reine Hyperkapnie-Versuche dienten der Bestimmung der Vasopressinspiegel im Plasma.

Während der Versuche wurden die systemischen Kreislaufparameter kontinuierlich überwacht und die μHbO_2 am Magen gemessen. Das Herzzeitvolumen wurde regelmäßig mittels Thermodilution bestimmt und das systemische Sauerstoffangebot berechnet.

Unter reiner Hyperkapnie stieg die μHbO_2 im Magen von 70 ± 4 auf 80 ± 2 % und das DO_2 von 12 ± 1 auf 16 ± 1 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ an. Bei zusätzlicher Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter Hyperkapnie blieb die μHbO_2 im Magen im Vergleich zur Kontrolle unverändert, obwohl das DO_2 ebenfalls von 12 ± 2 auf 19 ± 2 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ anstieg.

Die Vasopressinspiegel im Plasma stiegen unter Hyperkapnie von 17 ng/ml und 13 ng/ml auf 34 ng/ml und 24 ng/ml an. Eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade während Normokapnie hat keinen Einfluss auf die μHbO_2 .

Somit liefern die durchgeführten Versuche folgende Ergebnisse:

1. Eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade hebt die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie vollständig auf. Die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie wird somit durch Vasopressin vermittelt und nicht, wie eingangs vermutet, abgeschwächt.
2. Die Steigerung der μHbO_2 unter Hyperkapnie durch Vasopressin ist unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot und somit durch lokale Effekte vermittelt.

7. Literaturverzeichnis

1. Matheson, P.J., M.A. Wilson, and R.N. Garrison, *Regulation of intestinal blood flow*. J Surg Res, 2000. 93(1): p. 182-96.
2. Schwartzes, I., et al., *Hypercapnic Acidosis Preserves Gastric Mucosal Microvascular Oxygen Saturation in a Canine Model of Hemorrhage*. Shock, 2010.
3. Swank, G.M. and E.A. Deitch, *Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes*. World J Surg, 1996. 20(4): p. 411-7.
4. Deitch, E.A., *The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure*. Arch Surg, 1990. 125(3): p. 403-4.
5. van Haren, F.M., et al., *Gastrointestinal perfusion in septic shock*. Anaesth Intensive Care, 2007. 35(5): p. 679-94.
6. Tyagi, A., et al., *The microcirculation in sepsis*. Indian J Anaesth, 2009. 53(3): p. 281-93.
7. Rogovik, A. and R. Goldman, *Permissive hypercapnia*. Emerg Med Clin North Am, 2008. 26(4): p. 941-52, VIII-IX.
8. Schwartzes, I., et al., *Hypercapnia induces a concentration-dependent increase in gastric mucosal oxygenation in dogs*. Intensive Care Med, 2008. 34(10): p. 1898-906.
9. Philbin, D.M., R.A. Baratz, and R.W. Patterson, *The effect of carbon dioxide on plasma antidiuretic hormone levels during intermittent positive-pressure breathing*. Anesthesiology, 1970. 33(3): p. 345-9.
10. Altura, B.M. and B.T. Altura, *Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle*. Fed Proc, 1984. 43(1): p. 80-6.
11. Hildebrand, L.B., et al., *Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock*. Anesthesiology, 2007. 106(6): p. 1156-67.
12. Asfar, P., P. Radermacher, and B. Hauser, *Vasopressin and splanchnic blood flow: vasoconstriction does not equal vasoconstriction in every organ*. Intensive Care Med, 2006. 32(1): p. 21-3.
13. Knotzer, H., et al., *Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model*. Intensive Care Med, 2006. 32(1): p. 170-4.
14. Asfar, P., et al., *Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats*. Crit Care Med, 2003. 31(1): p. 215-20.
15. van Leersum, E., *Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren*. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 1911. 142: p. 377-395.
16. Hammel, H.T., C.H. Wyndham, and J.D. Hardy, *Heat production and heat loss in the dog at 8-36 degrees C environmental temperature*. Am J Physiol, 1958. 194(1): p. 99-108.

17. Krug, A., *Microcirculation and oxygen supply of tissue: method of so-called O₂C (Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O₂C (oxygen to see))*. Phlebologie, 2006. 35 (6): p. p. 300-312.
18. Fournell, A., et al., *Clinical evaluation of reflectance spectrophotometry for the measurement of gastric microvascular oxygen saturation in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002. 16(5): p. 576-81.
19. Howl, J. and M. Wheatley, *Molecular pharmacology of V1a vasopressin receptors*. Gen Pharmacol, 1995. 26(6): p. 1143-52.
20. Kazama, T. and K. Ikeda, *Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog*. Anesthesiology, 1988. 68(3): p. 435-7.
21. Fournell, A., et al., *Assessment of microvascular oxygen saturation in gastric mucosa in volunteers breathing continuous positive airway pressure*. Crit Care Med, 2003. 31(6): p. 1705-10.
22. Sato, N., et al., *Hemodynamics of the gastric mucosa and gastric ulceration in rats and in patients with gastric ulcer*. Dig Dis Sci, 1986. 31(2 Suppl): p. 35S-41S.
23. Vincent, J.L. and D. De Backer, *Microcirculatory alterations in the critically ill*. Hosp Pract (Minneap), 2009. 37(1): p. 107-12.
24. Holmes, C.L., D.W. Landry, and J.T. Granton, *Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 - clinical physiology*. Crit Care, 2004. 8(1): p. 15-23.
25. Holmes, C.L., D.W. Landry, and J.T. Granton, *Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology*. Crit Care, 2003. 7(6): p. 427-34.
26. Knotzer, H., et al., *Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 289(1): p. H168-73.
27. Schwarte, L.A., et al., *Sevoflurane and propofol anaesthesia differentially modulate the effects of epinephrine and norepinephrine on microcirculatory gastric mucosal oxygenation*. Br J Anaesth, 2010. 105(4): p. 421-8.
28. Tagawa, T., et al., *Vasodilatory effect of arginine vasopressin is mediated by nitric oxide in human forearm vessels*. J Clin Invest, 1993. 92(3): p. 1483-90.
29. Liard, J.F., et al., *Cardiac output distribution during vasopressin infusion or dehydration in conscious dogs*. Am J Physiol, 1982. 243(5): p. H663-9.
30. Asfar, P., et al., *Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism*. Crit Care Med, 2005. 33(2): p. 373-80.
31. Russell, J.A., *Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock*. Crit Care, 2011. 15(4): p. 226.
32. Morgan, B.J., et al., *Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans*. J Appl Physiol, 1995. 79(1): p. 205-13.
33. Rose, C.E., Jr., et al., *Acute hypoxemia and hypercapnia: increase in plasma catecholamines in conscious dogs*. Am J Physiol, 1983. 245(6): p. H924-9.

34. Schwartges, I.S., L.; Beck, C.; Vollmer, C.; Picker, O., *Sympathetic nervous system mediates hypercapnic effects on gastric mucosal oxygenation in anesthetised dogs: 4AP4-4* European Journal of Anaesthesiology, 2010. 27(47): p. 77.
35. Reinhart, K., et al., *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))*. Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.
36. Russell, J.A., et al., *Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock*. N Engl J Med, 2008. 358(9): p. 877-87.
37. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1368-77.

Danksagungen

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Olaf Picker bedanken, der mir das Thema dieser Arbeit überlassen hat, sowie für seine konsequente, freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation.

Weiterhin möchte ich Frau Birgitt Berke danken, die mir während der Versuche und Auswertungen immer hilfsbereit zur Seite stand.

Auch Herrn Dr. Christian Vollmer gilt mein besonderer Dank, da er jederzeit ein sehr guter Ansprechpartner war.

Einfluss von Vasopressin auf die Hyperkapnie-vermittelte Steigerung der Magenschleimhautoxygenation

Eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes ist für dessen Barriere-Funktion unerlässlich und verhindert das Übertreten von Bakterien und Toxinen in die Blutbahn.

In diesem Zusammenhang steigert eine permissive Hyperkapnie die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation (μHbO_2) an der Magenschleimhaut und das systemische Sauerstoffangebot. Gleichzeitig steigert eine Hyperkapnie aber auch die Ausschüttung des vasokonstriktorisches Hormons Vasopressin. Die Steigerung der μHbO_2 könnte somit zum Teil durch Vasopressin aufgehoben werden.

Die Versuche wurden mit der Genehmigung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW in wiederholten, randomisierten Versuchen an narkotisierten Hunden ($n = 17$) durchgeführt.

In der ersten Versuchsreihe wurden die Versuchstiere hyperkapnisch (endtidales Kohlendioxid etCO_2 von 35 mmHg auf 70 mmHg erhöht) beatmet. Der Anstieg wurde über eine Erniedrigung der Atemfrequenz erreicht. Während der zweiten Versuchsreihe erfolgte unter Hyperkapnie eine zusätzliche Vasopressin-Rezeptor-Blockade. Am Ende dieser Versuche erfolgte der Nachweis der suffizienten Vasopressin-Rezeptor-Blockade durch die Applikation von Vasopressin.

In der dritten Versuchsreihe wurden die alleinigen Effekte einer Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter Normokapnie (endtidales Kohlendioxid $\text{etCO}_2 = 35$ mmHg) untersucht.

Während der Versuche wurden die systemischen Kreislaufparameter kontinuierlich überwacht und die μHbO_2 am Magen gemessen. Das Herzzeitvolumen wurde regelmäßig mittels Thermodilution bestimmt und das systemische Sauerstoffangebot berechnet.

Unter reiner Hyperkapnie stieg die μHbO_2 im Magen von 70 ± 4 auf 80 ± 2 % und das DO_2 von 12 ± 1 auf 16 ± 1 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ an. Bei zusätzlicher Vasopressin-Rezeptor-Blockade unter Hyperkapnie blieb die μHbO_2 im Magen im Vergleich zur Kontrolle unverändert, obwohl das DO_2 ebenfalls von 12 ± 2 auf 19 ± 2 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ anstieg. Die Vasopressin-Rezeptor-Blockade während Normokapnie hatte dagegen keinen Einfluss auf die μHbO_2 .

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

1. Eine Vasopressin-Rezeptor-Blockade hebt die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie vollständig auf. Die Steigerung der Magenschleimhautoxygenation unter Hyperkapnie wird somit durch Vasopressin vermittelt.
2. Die Steigerung der μHbO_2 unter Hyperkapnie durch Vasopressin ist unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot und somit durch lokale Effekte vermittelt.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Silke Maria Naber