

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

Vasopressin vermittelt die Protektion von Mund- und
Magenschleimhaut durch Hypothermie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sven Markus Watolla-Porath
2016

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

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

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Olaf Picker

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jörg Handschel

„Die ideale Widmung ist die, die nicht gedruckt wird.“

Thomas Hoeren

Auflistung der Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Influence of thoracic epidural anesthesia on gastric oxygenation during hypothermia and hemorrhage.

Christian Vollmer, Jan Nommensen, Markus Watolla, Inge Bauer, Olaf Picker

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical , Volume 195 , 1 - 7

Zusammenfassung

Einleitung

Die Mucosa des Gastrointestinaltraktes (GIT) stellt eine wichtige Barriere gegen die im Verdauungstrakt vorhandenen Bakterien und Toxine dar. Störungen seiner Mikrozirkulation beeinflussen diese Barrierefunktion und können zur endogenen Entstehung von Krankheitsbildern wie SIRS und Sepsis führen. Allerdings korreliert die Mikrozirkulation des GIT häufig nicht mit der systemischen Hämodynamik. Deshalb ist eine lokale Messung der Mikrozirkulation notwendig, um Aussagen über die Versorgung des GIT treffen zu können.

Hypothermie ist ein für viele Erkrankungen etabliertes therapeutisches Verfahren, für das auch am GIT ein protektiver Effekt nachgewiesen ist. In dieser Studie sollte Vasopressin als möglicher Effektor der Hypothermie und sein Einfluss auf die Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt untersucht werden.

Material und Methoden

An fünf weiblichen Foxhounds wurde kontinuierlich mittels Gewebephotospektrometrie die mikrovaskuläre Gewebeoxygenierung von Mund- und Magenschleimhaut gemessen. Gleichzeitig wurden zentrale Kreislaufparameter bestimmt und in regelmäßigen Abständen Blutgasanalysen durchgeführt. Zu Beginn erfolgte eine der vier Interventionen (Normothermie (NT), Hypothermie (HT), Normothermie und Vasopressin-Blockade (NTVB) sowie Hypothermie und Vasopressin-Blockade (HTVB). Danach wurde ein hämorrhagischer Schock (HV) induziert. Jedes Tier durchlief nach angemessener Erholungszeit in randomisierter Reihenfolge alle vier Interventionsgruppen.

Ergebnisse

Der protektive Effekt der HT auf die Mikrozirkulation des GIT im hämorrhagischen Schock konnte reproduziert werden. Unter Normothermie fiel die gastrale μHbO_2 signifikant von $81 \pm 3\%$ auf $49 \pm 8\%$. Bei Hypothermie war diese im hämorrhagischen Schock mit $66 \pm 9\%$ signifikant höher. Durch eine VB war dieser Effekt aufgehoben. Hier fielen sowohl die normo- als auch die hypotherme Gruppe gleichermaßen ab ($60 \pm 4\%$ bzw. $63 \pm 3\%$). Dabei waren keine Unterschiede im systemischen Sauerstoffangebot zwischen den Gruppen nachweisbar. An der Mundschleimhaut bewirkte eine VB sowohl in NT als auch in HT eine Aufhebung des μHbO_2 -Abfalls im hämorrhagischen Schock (NT $80 \pm 3\%$ vs. $77 \pm 2\%$, HT $80 \pm 2\%$ vs. $82 \pm 2\%$).

Diskussion und Schlussfolgerung

HT wirkt protektiv auf die μHbO_2 im hämorrhagischen Schock, dieser Effekt lässt sich durch eine VB aufheben. Dies deutet darauf hin, dass Vasopressin an der Vermittlung des Hypothermie-Effekts beteiligt ist. Ein Zusammenhang mit dem sympathischen System ist denkbar, aber auch andere Mechanismen müssen kritisch geprüft werden. Diese Veränderungen waren unabhängig von der systemischen Zirkulation, was erneut zeigt, dass eine Optimierung ebendieser allein nicht ausreichend ist. Eine VB wirkte an der Mundschleimhaut protektiv. Dies verdeutlicht die Bedeutung einer lokalen Messung im GIT, auch wenn andere Studien gute Korrelationen zwischen diesen Gebieten zeigen konnten.

Abkürzungsverzeichnis

μHbO_2	mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung
A/D-Wandler	Analog-Digital-Wandler
ACT	activated clotting time
Arg	Arginin
AVP	Arginin-Vasopressin
BGA	Blutgasanalyse
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
C_aO_2	arterieller Sauerstoffgehalt
DO_2	Systemisches Sauerstoffangebot
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPGR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
Hb	Hämoglobin
HCO_3^-	Bikarbonat
HT	Hypothermie
HV	Hypovolämie
HZV	Herzzeitvolumen
LPS	Lipo-Poly-Saccharid
MAD	mittlerer arterieller Druck
Me	Methionin
MOV	Multi-Organ-Versagen
NT	Normothermie
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Hydronium-Ionen-Konzentration
PLC	Phospholipase C
Pmp	β -Mercapto- β,β -cyclopentamethylene propionic acid
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
rHb	relativer, mikrovaskulärer Hb-Gehalt
S_{art}	arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
TD	Thermodilution
TOF	Train-of-Four
Tyr	Tyrosin
VB	Vasopressin-Rezeptor-1-Blockade
Velo	Velocity
ZVD	Zentral-venöser Druck

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	6
2.1 Versuchstiere	6
2.2 Operationen	6
2.3 Messungen	6
2.4 Interventionen	11
2.5 Versuchsprotokoll	13
2.6 Übersicht Versuchsprotokoll	15
2.7 Statistische Auswertung	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Hämorrhagie und Hypothermie	17
3.2 Vasopressin-Blockade	21
4 Diskussion	25
4.1 Methoden	25
4.2 Ergebnisse	26
5 Zusammenfassung/Schlussfolgerung	30
6 Literatur- und Quellenverzeichnis	32
7 Anhang	38
7.1 Abbildungsverzeichnis	38
7.2 Tabellenverzeichnis	38

1 Einleitung

Die *Mucosa* des Gastrointestinaltraktes erfüllt nicht nur wichtige Funktionen im Bereich von Digestion und Absorption von Nahrung und deren Bestandteilen, sondern bildet auch eine Barriere gegen die gastrointestinale Bakterienflora (Stevenson, 1999). Zur Erfüllung dieser Aufgaben ist eine ausreichende Energieversorgung essenziell. So erhält der GIT unter Ruhebedingungen 20 – 30 % des Herzzeitvolumens (HZV). Davon entfallen wiederum 70 - 80 % auf die *Mucosa*, um ihren hohen Sauerstoffbedarf zu decken (Ceppa, Fuh, & Bulkley, 2003; Matheson, Wilson, & Garrison, 2000).

Die Perfusion folgt dabei einer besonderen Anatomie: Zwei parallel geschaltete Kreisläufe verteilen den Blutfluss auf die *Tunica muscularis* einerseits und auf die *Tunica mucosa et Tela submucosa* andererseits. Dabei ist die *Mucosa* der *Submucosa* seriell nachgeschaltet (Folkow, 1967; Frey & Kesel, 2000), wodurch sie besonders anfällig für Ischämien und Hypoxie ist.

Der einzelne intestinale *Villus* wird hierbei jeweils von einer einzelnen Arteriole und Venole mit Blut versorgt bzw. drainiert. Diese verlaufen parallel im Zentrum des *Villus* zu dessen Spitze. Der Abstand ist so gering, dass bereits an der Villusbasis das Gegenstrom-Austausch-Prinzip wirksam werden kann und damit der Übertritt u.a. von Sauerstoff aus dem arteriellen in das venöse System möglich ist. In Kombination mit der hohen metabolischen Aktivität ist daher insbesondere die Villusspitze anfällig für Ischämien/Hypoxien und konsekutive Erosionen (Ceppa et al., 2003; Haglund, Hultén, Ahren, & Lundgren, 1975).

In pathologischen Kreislaufsituationen wie dem hämorrhagischen Schock wird durch zahlreiche Regulationsmechanismen versucht, einen ausreichenden Perfusionsdruck und Blutfluss für direkt überlebenswichtige Organe wie Gehirn und Herz aufrechtzuerhalten (Woolsey & Coopersmith, 2006).

Die Durchblutung des GIT scheint in dieser Situation nachrangig und wird stark herabreguliert. Dies zeigt sich auch in einem disproportionalen Anstieg des Widerstandes im Gefäßbett des GIT im Vergleich zum Systemisch Vasculären Widerstand (SVR) (Schwarte, Stevens, & Ince, 2006).

Als Konsequenz von Hypoperfusion und mangelhafter Oxygenierung kommt es zur Funktionsstörung der gastrointestinalen *Mucosa*. Dies geht mit einer erhöhten Permeabilität für Bakterien und deren Toxinen einher (Deitch, 1990; Han, Fink, Yang, & Delude, 2004). Die Translokation ebendieser kann dann wiederum durch eine Immunreaktion oder durch die Bakterien und deren Toxine selbst ein sekundäres Organversagen (Grotz et al., 1999), ein Multi-Organ-Versagen (MOV), ein *Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome* (SIRS) oder eine Sepsis verursachen. Dabei scheint die Lymphe (Deitch, Xu, Kaiser, & Et Al., 2006) den entscheidenden Transportweg darzustellen.

Aus den oben beschriebenen Vorgängen kann ein *Circulus vitiosus* resultieren. Eine durch Hypoperfusion oder Hypoxygenierung ausgelöste Barrierefunktionsstörung ermöglicht eine bakterielle Translokation. Ein konsekutives SIRS oder ein septischer Schock unterhalten oder verschlimmern dann wiederum die bestehende Hypoperfusion. Aus diesem Grund wird der GIT auch als „Motor der Sepsis“ (Hassoun et al., 2001; Ince, 2005) bezeichnet und ihm eine zentrale Rolle bei MOV und SIRS zugeordnet (Frey & Kesel, 2000).

Um einen solchen *Circulus vitiosus* zu unterbrechen oder schon im Ansatz zu unterdrücken, ist eine frühzeitige kausale oder zumindest symptomatische Therapie unerlässlich. Allerdings korrelieren klinisch routinemäßig verfügbare Kreislaufparameter wie Mittlerer Arterieller Druck (MAD) und HZV nicht notwendigerweise mit Veränderungen in der Mikrozirkulation (Sakr, Dubois, De Backer, Creteur, & Vincent, 2004). Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass eine verbesserte Mikrozirkulation bei unveränderten systemischen Kreislaufparametern mit einer reduzierten Inzidenz von MOV bei septischen Patienten assoziiert ist (Trzeciak et al., 2008) und die Mortalität senkt (Sakr et al., 2004). Umso wichtiger erscheint es, Blutfluss und Oxygenierung lokal zu messen und Möglichkeiten zu entwickeln, diese direkt zu beeinflussen.

In diesem Zusammenhang kann eine Hypothermie den Abfall von Oxygenierung und Perfusion im hämorrhagischen Schock vermindern (Vollmer, Schwartges, Swertz, et al., 2013). Der genaue Mechanismus ist jedoch unklar.

Einen möglichen Mediator stellt Arginin-Vasopressin (kurz: Vasopressin) dar. Im Rahmen einer Hypothermie wird das sympathische Nervensystem aktiviert (Frank, Satitpunwaycha, Bruce, Herscovitch, & Goldstein, 2003; Xu et al., 2000). Dieses setzt dann vermehrt Vasopressin frei (Lipińska, Foryś, & Lipińska, 2004). Somit könnten sowohl das sympathische Nervensystem als auch Vasopressin an der Vermittlung der Effekte der Hypothermie beteiligt sein.

Von den drei bekannten Vasopressin-Rezeptoren (Birnbaumer, 2000), ist der V_1 -Rezeptor (Eine andere, ältere Bezeichnung lautet V_{1a} .) hier von besonderem Interesse. Er findet sich in hoher Dichte an glatten Muskelzellen von Gefäßen und hat dort vasokonstriktorische Wirkung. Zusätzlich findet sich der V_1 -Rezeptor auch an Gefäßendothelzellen. Dort bewirkt er paradoxerweise über die Aktivierung der NO-Synthese eine Vasodilatation (P. R. Evora, Pearson, & Schaff, 1993). Diese konnte tier-experimentell an den Koronararterien (P. R. B. Evora, Pearson, Rodrigues, Viaro, & Schaff, 2003), den zerebralen Arterien (Suzuki, Satoh, Oyama, Takayasu, & Shibuya, 1993) und den Pulmonalarterien (P. R. Evora et al., 1993) nachgewiesen werden. Für den Gastrointestinaltrakt existieren diesbezüglich bislang keine Untersuchungen.

Vasopressin wirkt über V_1 -Rezeptoren als potenter Vasokonstriktor im GIT (Frey & Kesel, 2000). Als solcher senkt es die gastrointestinale Perfusion (Woolsey & Coopersmith, 2006) auch unabhängig von der systemischen Perfusion (van Haren, Rozendaal, & van der Hoeven, 2003). Da gerade im Schock sehr hohe Vasopressin-Spiegel auftreten (Arnauld, Czernichow, Fumoux, & Vincent, 1977; Cowley, Switzer, & Guinn, 1980; Wilson & Brackett, 1983), stellt Vasopressin einen wesentlichen Effektor des überproportionalen Abfalls der gastrointestinalen Perfusion im Schock dar.

Dies wird unterstützt durch die klinische Beobachtung, dass sich die sublinguale Mikrozirkulation bei katecholamin-resistentem Schock (E C Boerma, van der Voort, & Ince, 2005) und die gastrointestinale im septischen Schock (Martikainen, Tenhunen, Uusaro, & Ruokonen, 2003) bei Verwendung des synthetischen Vasopressin-Analogons Terlipressin verschlechtert. Außerdem konnte in einem Rattenmodell nachgewiesen werden, dass sich das Ausmaß

des *Mucosa*-Schadens, der durch einen hämorrhagischen Schock induziert wird, durch eine Vasopressin-Rezeptorblockade verringern lässt (Varga et al., 1998).

Auf der anderen Seite zeigte eine eigene Studie, dass die Steigerung der gastralen Mukosaoxygenierung durch eine akute Hyperkapnie durch eine V_1 -Rezeptorblockade aufgehoben werden kann (Vollmer, Schwartges, Naber, et al., 2013). Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass Vasopressin den protektiven Effekt der Hyperkapnie vermittelt und in physiologischen Mengen an der gastralen *Mucosa* eine Vasodilatation bewirken könnte. Ebenso konnte in einem SIRS-Modell an der Ratte die ileale Perfusion durch eine niedrig dosierte Terlipressin-Therapie verbessert werden (Asfar et al., 2003).

Insgesamt ist also unklar, ob Vasopressin an der Vermittlung der protektiven Effekte der Hypothermie beteiligt ist oder diesem sogar entgegenwirkt.

In Hinblick auf die Behandlung mit Hypothermie ist in diesem Kontext besonders hervorzuheben, dass Vasopressin selbst thermoregulatorische Wirkung hat. Während viele Untersuchungen zeigen, dass Vasopressin sowohl zentral-nervös als auch peripher verabreicht eine Hypothermie induziert (Gagało et al., 1995; A A Steiner, Carnio, Antunes-Rodrigues, & Branco, 1998), ist auch eine Steigerung der Körpertemperatur durch Vasopressin möglich (Naylor, Ruwe, & Veale, 1986). Der thermoregulatorische Effekt von Vasopressin wird durch V_1 -Rezeptoren vermittelt und lässt sich durch spezifische Blockade aufheben (Oluyomi & Hart, 1992; A A Steiner et al., 1998; Yang, Shen, Zou, Tang, & Huang, 2009).

Da Messungen an der Magenschleimhaut insbesondere im klinischen Alltag Einschränkungen in der Anwendbarkeit unterliegen, wird versucht, Messungen mit gleicher Aussagekraft an leichter zugänglichen Organen zu etablieren. So konnten einige Arbeitsgruppen bereits zeigen, dass die Mikrozirkulation im GIT unter Laborbedingungen am Schwein mit der sublingualen Mikrozirkulation (Povoas et al., 2000) oder auch mit der bukkalen Mikrozirkulation (Pellis et al., 2005) korreliert. Um den Zusammenhang zwischen oraler und gastrointestinaler

Mikrozirkulation weiter zu untersuchen, scheint es somit sinnvoll, auch oral die Mikrozirkulation zu messen.

Zusammenfassend sollen in dieser Studie geklärt werden:

1. Ist Vasopressin an der Vermittlung der Effekte einer Hypothermie im hämorrhagischen Schock beteiligt?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen oraler und gastraler Mikrozirkulation?
3. Werden die Effekte durch Veränderung von systemischen Kreislaufparametern oder lokal vermittelt?

2 Material und Methoden

Für die Durchführung der Studie lag eine Genehmigung des Landesamts für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW vor (Az. 84-02.04.2011.A288). Alle beteiligten Experimentatoren waren zuvor im Umgang mit Versuchstieren geschult worden und entsprechende Genehmigungen bzw. Ausnahmegenehmigungen lagen vor.

2.1 Versuchstiere

Bei den Versuchstieren handelte es sich um fünf weibliche, gesunde Foxhounds. Das Körpergewicht betrug 28-34 kg (Mittelwert 30,4 kg) und wurde während der Versuchsserie konstant gehalten. Das Alter lag zwischen 1,6-6,6 Jahren (Mittelwert 5,3 Jahre).

Die Unterbringung der Hunde erfolgte in der universitätseigenen Tierversuchsanlage, wo sie mit Futtermittel für Versuchstiere (V3286-000 Hund energiereich, extrudiert; ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) gefüttert wurden. Vor den Versuchen wurde eine Nahrungskarenz von 24 Stunden eingehalten. Der Zugang zu Wasser war jederzeit unbegrenzt möglich. Jedes der Tiere durchlief alle Versuche in randomisierter Reihenfolge. Zwischen zwei Experimenten wurde eine mindestens dreiwöchige Pause eingehalten.

2.2 Operationen

Mit ausreichendem Abstand vor den Versuchen wurden bei jedem Tier einmalig in Allgemeinanästhesie (Isofluran, Stickoxydyl, Piritramid) unter aseptischen Bedingungen die Aa. carotides freipräpariert und in oberflächliche Hautschlingen eingebettet (Leersum, 1911). Nach Abschluss der Wundheilung dienten diese zur vereinfachten arteriellen Punktion und ermöglichten eine komplikationsarme Versorgung der Punktionsstelle.

2.3 Messungen

2.3.1 Registrierung der Daten

Die kontinuierlich gemessenen Parameter EKG, Blutdruck, Atemwegsdruck sowie Kohlenstoffdioxid-, Sauerstoff- und Sevoflurankonzentration in der Atemluft wurden nach Analog-Digital-Wandlung (A/D-Wandlung; Powerlab 800,

ADInstruments, Castle Hill, Australien) auf einem PC mit der Software Chart (v 4.2, ADInstruments, Castle Hill, Australien) visualisiert und aufgezeichnet.

Die Signale von EKG, Blutdruck und Atemwegsdruck wurden dafür zuvor mit einem Universalverstärker (11-G4145-01, Gould Inc., Cleveland, OH, USA) vorverstärkt.

Alle anderen Daten wurden direkt digital aufgezeichnet.

2.3.2 Herzfrequenz

Das EKG wurde mit Nadelelektroden abgeleitet. Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte R bzw. S-Zacken-gesteuert.

2.3.3 Mittlerer arterieller Druck

Die kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte über einen druckfesten, flüssigkeitsgefüllten Katheter (PULSIOCATH arterieller Thermodilutionskatheter PV2015L20, PulsionMedical Systems AG, München). Dieser wurde über die *A. carotis* (vgl. Kapitel 2.2) bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Die Lagekontrolle erfolgte mittels korrekter Darstellung der arteriellen Druckkurve.

Zur Messung wurde ein elektromanometrischer Druckwandler (Statham Typ P 23 ID, Gould Inc., Oxnard, California, USA) verwendet. Dieser wurde orientierend am *Processus spinosus* des 7. Halswirbels auf Herzhöhe eingestellt und es wurde vor jedem Versuch mit einer Eichwaage nach Gauer (HSE Druckeichgerät Typ 367, Hugo Sachs Elektronik, March) eine Zwei-Punkt-Eichung durchgeführt.

Durch Integration der Originalsignale wurde der MAD errechnet.

Der Katheter wurde fortlaufend mit heparinisierter Kochsalzlösung (2.000 IE Heparin pro Liter NaCl 0,9%, 6ml/h) gespült.

2.3.4 Herzzeitvolumen

Das HZV wurde intermittierend durch die transpulmonale Thermodilutionstechnik (PiCCO 4.2 non US, Pulsion Medical Systems AG, München) ermittelt. Zusätzlich zum HZV wurden Schlagvolumen (SV), Schlagvolumenvariation (SVV), systemvaskulärer Widerstand (SVR) und der Index der linksventrikulären Kontraktilität (dP_{max}) ermittelt. Diese Daten wurden mit der Software PiCCOVolef Data Acquisition for Win32 (v. 4.0; Pulsion Medical Systems AG, München) aufgezeichnet.

Bei der transpulmonalen Thermodilution wurden 10 ml einer eisgekühlten, heparinisierten Kochsalzlösung (2.000 IE Heparin pro Liter NaCl 0,9%) über eine am Vorderlauf eingebrachte, großlumige Venenverweilkanüle (VasofixSafety 1,7x50mm G 16 grau, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit konstanter Geschwindigkeit injiziert.

Die Injektat-Temperatur wurde direkt am Injektionsort gemessen. Gleichzeitig wurde die Bluttemperatur über o.g. Katheter (vgl. Kapitel 2.3.3) in der *Aorta ascendens* gemessen. Dort wurde nach Lungenpassage des Injektats die Veränderung der Bluttemperatur registriert. Das HZV konnte dann nach der Stewart-Hamilton-Methode errechnet werden:

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

T_B :	Bluttemperatur Aorta vor Injektion
T_{NaCl} :	Injektat-Temperatur
V_{NaCl} :	Injektat-Volumen (10ml)
K :	Korrekturkonstante
$\int \Delta T_B * dt$:	Fläche unter der Thermodilutionskurve

Im Gegensatz zur HZV-Messung durch Thermodilution in der *Arteria pulmonalis* ist diese Messung weitgehend unabhängig von der Atemphase.

Die Thermodilution wurde initial zwei Mal (Überprüfung der Reliabilität) durchgeführt und danach in halbstündlichen Abständen wiederholt.

2.3.5 Systemischer Vaskulärer Widerstand

Der systemische vaskuläre Widerstand (systemic vascular resistance; SVR) errechnet sich aus folgender Formel:

$$SVR = \frac{\text{Perfusionsdruck}}{\text{Blutfluss}} = \frac{MAD - ZVD}{HZV}$$

<i>SVR</i> :	Systemischer vaskulärer Widerstand
<i>MAD</i> :	mittlerer arterieller Blutdruck
<i>ZVD</i> :	Zentralvenöser Druck
<i>HZV</i> :	Herzzeitvolumen

Der ZVD wurde bei den Versuchen nicht gemessen. In vorangegangenen Experimenten hat sich jedoch gezeigt, dass der ZVD klein und konstant ist, so dass er für die Berechnung des SVR vernachlässigt werden kann. Daher wurde der SVR näherungsweise nach folgender Formel berechnet:

$$SVR \approx \frac{MAD}{HZV}$$

2.3.6 Relaxometrie

Mit einem Relaxometer (TOF-GUARD, Organon Teknika BV, Boxtel, Niederlande) wurde in *Train-of-four*-Technik (TOF) die Muskelrelaxation kontrolliert. Hierzu wurden Nadelelektroden in den latero-dorsalen Oberschenkel sowie ein Beschleunigungssensor an der distalen Pfote des linken Hinterlaufs platziert. Eine korrekte Positionierung wurde angenommen, wenn sich vor Relaxation eine TOF-Ratio von 100 % ergab.

Eine komplette Relaxation lag vor, wenn eine TOF-Ratio von 0 % erreicht wurde und über den gesamten Versuch erhalten blieb.

Die Narkoseausleitung erfolgte erst nach Aufhebung der Muskelrelaxation. Diese war gegeben, wenn die TOF-Ration wieder 100 % erreichte und zusätzlich eine suffiziente Spontanatmung vorhanden war.

2.3.7 Blutanalysen

Alle 30 min wurde jeweils unmittelbar nach HZV-Bestimmung durch Thermodilution mit heparinisierten Spritzen (PICO 50, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) eine arterielle Blutprobe abgenommen.

Diese diente zur Messung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks (pO_2 und pCO_2), des Säure-Basen-Haushalts (pH, HCO_3^- , Laktat), der Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid sowie Hämoglobin und Oxyhämoglobin mittels Blutgasanalysegerät (Rapidlab 865, Siemens HealthcareDiagnostics GmbH, Eschborn).

Der Hämatokrit wurde durch 4-minütige Zentrifugation bei 13.000 Umdrehungen pro Minute (HettichHämatokritZentrifuge Typ 2010, Hettich GmbH, Tuttlingen; DIN 58933-1) in heparinisierten Mikro-Hämatokrit-Kapillaren (Brand GmbH, Wertheim) ermittelt.

Die Sauerstoffsättigung wurde mit einer auf Hunde adaptierte Form der Hill-Formel bestimmt (Rossing & Cain, 1966). Der arterielle Sauerstoffgehalt berechnet sich dabei wie folgt.

$$C_aO_2 = Hb * 1,34 * S_{art} + pO_2 * 0,0031$$

C_aO_2 :	arterieller Sauerstoffgehalt
Hb :	Hämoglobingehalt
S_{art} :	arterielle Sauerstoffsättigung
pO_2 :	Sauerstoffpartialdruck

Daraus kann dann das systemische Sauerstoffangebot ermittelt werden.

$$DO_2 = C_aO_2 * HZV$$

DO_2 :	systemisches Sauerstoffangebot
----------	--------------------------------

2.3.8 Atem- und Narkosegaskonzentration

Es wurde eine kontinuierliche Analyse und Darstellung der Atemgase O_2 und CO_2 und des Narkosedampfs von Sevofluran (Capnomac Ultima, Datex

Division of Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) im Nebenstrom durchgeführt. Die Aufzeichnung erfolgte nach A/D-Wandlung(vgl. Kapitel 2.3.1).

2.3.9 Regionale Mikrozirkulation

Die regionale Mikrozirkulation wurde gewebephotometrisch gemessen (O2C Typ LW 2222, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen). Hierfür wurden eine Flachsonde (LF-2, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) oral auf der Innenseite der Lippe sowie eine Mikrosonde (LM-10, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) über eine Magensonde an die Schleimhaut des Magens angelegt.

Die Anlage erfolgte atraumatisch und ohne chirurgischen Stress. Durch kontinuierliche Messung und Darstellung des Signals konnte die korrekte Platzierung kontrolliert werden.

Bei der Gewebephotometrie wird Weißlicht in das Gewebe gestrahlt. An den ubiquitär vorhandenen Mitochondrien kommt es zur streuung, so dass ein Teil des emittierten Lichts zur Sonde zurückgestrahlt wird. Dort wird es von einem Detektor gemessen. Trifft das Licht auf seinem Weg durch das Gewebe auf Erythrozyten, so wird dessen Spektrum abhängig von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins verändert. Die Streuung an Mitochondrien hingegen beeinflusst das Spektrum nicht. Die Veränderung des Farbspektrums wird gemessen und dadurch die lokale Sauerstoffsättigung bestimmt.

Die Eindringtiefe des Weißlichts ist abhängig vom Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor in der Sonde. Daher bleibt beim verwendeten Sondentyp die Messung auf die *Mucosa* beschränkt. Da es ab einem Gefäßdurchmesser von 100 μm zur Totalabsorption des sichtbaren Lichts kommt, wird lediglich die mikrovaskuläre Oxygenierung in der *Mucosa* erfasst (μHbO_2) (Krug, 2007).

2.4 Interventionen

2.4.1 Hypothermie

Nach einer 30-minütigen stabilen Phase ohne Intervention („Baseline“, vgl. Kap. 2.5) begann die Kühlungsphase von 90 min. Zur Kühlung wurden zwei mit zerkleinertem Eis gefüllte Kunststoffbeutel auf dem Thorax platziert und die

Pfoten mit tiefgekühlten Kalt-/Warmkompressen (12x29cm, Gello Geltechnik GmbH, Ahaus) eingewickelt. Zur Vermeidung von lokalen Erfrierungen wurde direkter Kontakt zwischen den Kühlmitteln und dem Versuchstier vermieden.

Die Zieltemperatur lag bei 34,0 °C. Ausschlaggebend war hierbei die aortal gemessene Bluttemperatur (vgl. Kap. 2.3.3). Bei 34,5 °C wurden die eisgefüllten Kunststoffbeutel entfernt und durch ein Heißluftwärmesystem (Bair Hugger Patient Warming System, Modell 500, Augustine Medical Inc., Eden Prairie, Minnesota, USA) ersetzt, das auf 38 °C eingestellt wurde. So konnte regelmäßig die Zieltemperatur erreicht werden, bei der dann sowohl das Wärmesystem als auch die Kaltkompressen entfernt wurden.

Die Hypothermie wurde für zwei Stunden aufrechterhalten (vgl. Kap. 2.5), danach begann die zwei-stündige Aufwärmungsphase.

2.4.2 Vasopressin-Blockade

Die Vasopressin-Blockade wurde durch Injektion von 35 µg/kg KG des selektiven, kompetitiven V_{1a}-Rezeptor-Antagonisten [Pmp¹, Tyr(Me)²]-Arg⁸-Vasopressin (Peptide Institute Inc., Osaka, Japan) durchgeführt (Kruszynski et al., 1980).

Um den Erfolg der vollständigen Rezeptorblockade zu belegen, wurde am Ende des Versuchs eine Testdosis von 250 mU Vasopressin ([Arg]₈-Vasopressin, V0377, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) verabreicht. Ohne vorherige Vasopressin-Blockade führte dies zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks um 31 ± 2mmHg unter Normothermie und um 21 ± 3 mmHg unter Hypothermie, während die Herzfrequenz um 18 ± 3 min⁻¹ (Normothermie) und 5 ± 1 min⁻¹ (Hypothermie) abfiel. Unter Vasopressin-Blockade blieben MAD und Herzfrequenz konstant.

2.4.3 Hämorrhagie

Zur Induktion eines hämorrhagischen Schocks wurden gleichzeitig über den arteriellen Katheter (vgl. Kap. 2.3.3) und eine Venenverweilkanüle (vgl. Kap. 2.3.4) 16 ml/kg KG (etwa 20% des Blutvolumens) abgenommen. Hierfür wurden heparinisierte Spritzen (10 I.E. Heparin/ml Blut) verwendet. Das entnommene

Blut wurde bei 37 °C gelagert. Die Hämorrhagie wurde für eine Stunde aufrechterhalten, danach wurde das entnommene Blut retransfundiert.

2.5 Versuchsprotokoll

2.5.1 Allgemein

Die Versuche begannen jeweils um 8 Uhr morgens. Zuvor war das Labor leicht abgedunkelt und auf 24 °C temperiert worden. Die Hunde waren so trainiert, dass sie sich freiwillig mit Hilfe der Experimentatoren auf dem gepolsterten Versuchstisch in Rechtsseitenlage begaben. Dies geschah für die Tiere stressfrei.

Nach Anlage einer Venenverweilkanüle (VasofixSafety 1,30 x 45 mm G 18 grün, B. Braun Melsungen, Melsungen) in einer Hinterlaufvene wurde die Narkose mit 4 mg/kg KG Propofol (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) eingeleitet.

Unter Laryngoskopie erfolgte die Intubation mit einem Murphy-Tubus (LoContour Murphy 9.0, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland). Über diesen erfolgte die volumenkontrollierte Beatmung in einem halbgeschlossenen System (Aestiva5, Datex-Ohmeda/GE Healthcare, Chalfont St. Giles, England). Das Tidalvolumen wurde auf 12,5 ml/kg KG eingestellt. Mit einem Gemisch aus Druckluft und Sauerstoff (Conoxia GO₂X, Linde Gas Therapeutics GmbH, Unterschleißheim) wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration auf 30 % eingestellt. Gesteuert über die Atemfrequenz wurde der expiratorische Kohlenstoffdioxidpartialdruck konstant bei 35 mmHg gehalten. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sevofluran (Sevorane, Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden; Tec7 Vaporizer, Datex-Ohmeda/GE Healthcare, Chalfont St. Giles, England) mit einer endtidalen Konzentration von 3,0 % verwendet. Dies entspricht etwa 1,5 MAC bei Hunden (Kazama & Ikeda, 1988).

Es folgte die Anlage der Nadelelektroden für das EKG und unter laufender EKG-Kontrolle die Punktion einer *Arteria carotis* (vgl. Kapitel 2.2 und 2.3.3) in Seldinger-Technik. Der so eingebrachte Katheter wurde über eine Verlängerung (Polyethylen Verlängerungskatheter, LaboratoiresPharmaceutiques VYGON,

Ecouen, Frankreich) mit dem Druckaufnehmer (vgl. Kap. 2.3.1) sowie über entsprechendes Zubehör (PiCCO Monitoring Kit, PULSION Medical Systems, München) mit dem PiCCO (vgl. Kap. 2.3.4) verbunden.

Nach Anlage der O₂C-Sonden (vgl. Kap. 2.3.9) und der Relaxometrie (vgl. Kap. 2.3.6) wurde die Relaxierung mit einer Initialdosis von 0,6 mg/kg KG Rocuroniumbromid (RocuroniumInresa, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg) und einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kg/h über den Venenverweilkatheter im Hinterlauf durchgeführt.

Sobald stabile Ausgangsbedingungen erreicht waren, wurde die erste Blutanalyse sowie zweimalige Thermodilutionen vorgenommen. Die nächsten 30 Minuten erfolgte keine Intervention („Baseline“).

Nach der Retransfusion wurde das Heparin ACT-gesteuert mit Protaminhydrochlorid (Protamin ME, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg) antagonisiert.

2.5.2 HTVBHV:

Vasopressinblockade unter Hypothermie mit Hämorrhagie

Bei diesem Versuch wurde der Einfluss von Vasopressin auf die Effekte der Hypothermie im hämorrhagischen Schock untersucht. Nach der Kühlphase wurde die Hypothermie zunächst für 30 Minuten aufrechterhalten. Anschließend erfolgte die Vasopressin-Rezeptorblockade wie oben beschrieben. Im Anschluss wurde der hämorrhagische Schock induziert. Dieser wurde für 60 Minuten aufrechterhalten, gefolgt von Retransfusion und Wiedererwärmung des Versuchstieres (vgl. Abb. 1).

2.5.3 HTHV:

Kontrollversuch unter Hypothermie mit Hämorrhagie

Dieses Experiment sollte als Kontrollversuch die reinen Effekte der Hypothermie im hämorrhagischen Schock ohne Vasopressin-Rezeptorblockade darstellen. Nach Erreichen der Hypothermie wurde diese für 60 Minuten beibehalten. Hiernach folgte der hämorrhagische Schock, der wiederum 60

Minuten aufrechterhalten wurde, bevor Retransfusion und Wiedererwärmung durchgeführt wurden.

2.5.4 NTVBHV:

Vasopressinblockade mit Hämorrhagie

In diesem Versuch wurden die Effekte des Vasopressins im hämorrhagischen Schock ohne Hypothermie untersucht. Zunächst wurde analog zur Kühlungszeit 90 Minuten keine Intervention durchgeführt. Danach erfolgte die Vasopressin-Rezeptorblockade. Nach weiteren 30 Minuten wurde der hämorrhagische Schock eingeleitet, für 60 Minuten beibehalten und durch die Retransfusion beendet. (vgl. Abb. 1).

2.5.5 NTHV:

Kontrollversuch mit Hämorrhagie

Bei diesem Experiment wurden die Effekte einer Hämorrhagie unter Normothermie erfasst. Dabei wurde 150 Minuten keine Intervention durchgeführt. Im Anschluss erfolgte der hämorrhagische Schock, der für 60 Minuten beibehalten wurde. Danach erfolgte die Retransfusion.

2.6 Übersicht Versuchsprotokoll

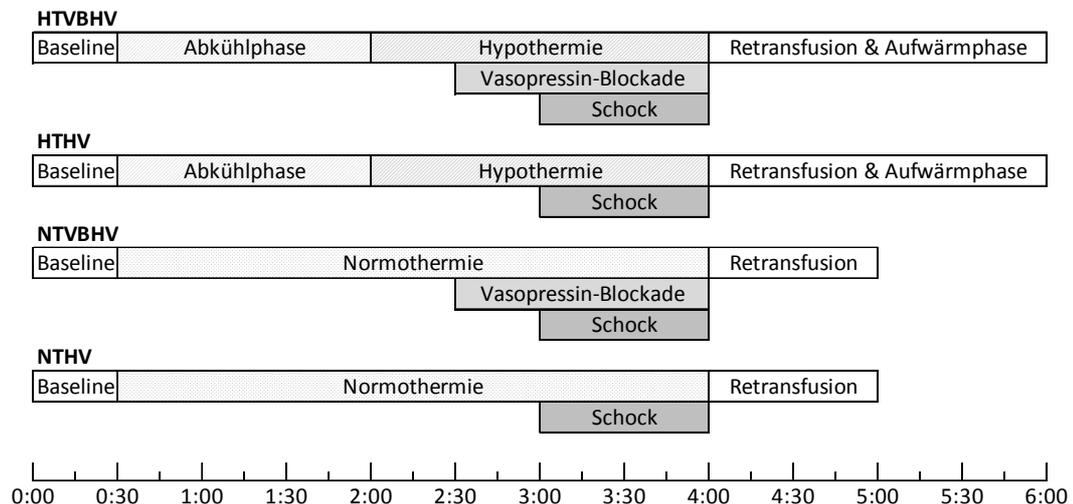


Abb. 1: Übersicht Versuchsprotokoll

NT: Normothermie HT: Hypothermie
 VB: Vasopressin-Blockade HV: Hypovolämie

2.7 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind angegeben als Mittelwerte \pm Standardfehler. Die Statistische Testung erfolgte mit dem *Wilcoxon-Rank-Test* (StatView, v4.1, SAS Institute Inc., NC, USA).

Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Hämorrhagie und Hypothermie

Die Induktion eines hämorrhagischen Schocks führte in der Kontrollgruppe (NTHV, n=5) zum signifikanten Abfall der gastralen μHbO_2 von $81 \pm 3 \%$ auf $49 \pm 8 \%$. Unter Hypothermie (HTHV, n=5) lag die μHbO_2 bei $79 \pm 3 \%$ vor bzw. $66 \pm 9 \%$ im Schock und war damit signifikant höher als unter Normothermie (vgl. Abb. 2).

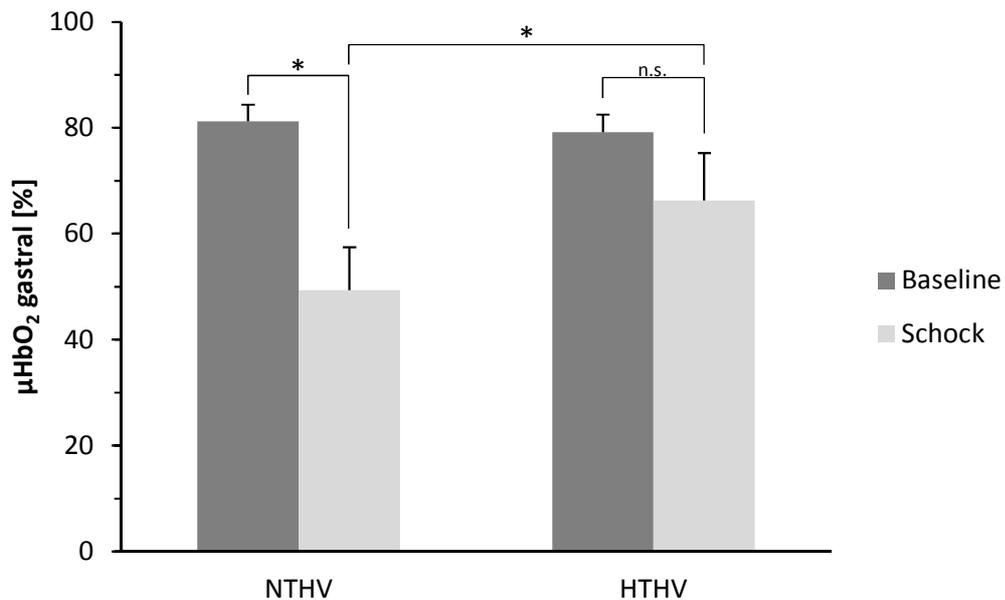


Abb. 2: μHbO_2 gastral NTHV und HTHV Baseline vs. Schock

Gezeigt wird die gastrale, mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung unter Ruhebedingungen im Vergleich zum hämorrhagischen Schock einmal in Normthermie und zusätzlich unter Hypothermie.

NT: Normothermie

HT: Hypothermie

HV: Hypovolämie

μHbO_2 : mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung

*: statistisch signifikant

Das HZV fiel bei Hypothermie bereits vor dem hämorrhagischen Schock von $85 \pm 6 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ auf $74 \pm 2 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$, während es im gleichen Zeitraum in der Kontrollgruppe unverändert blieb (vgl. Tabelle 1). Im hämorrhagischen Schock sank es weiter auf $44 \pm 3 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ und blieb damit niedriger als unter Normothermie ($52 \pm 2 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$). Dieser Abfall des HZV unter Hypothermie ist auf einen Abfall der Herzfrequenz zurückzuführen ($117 \pm 7 \text{ min}^{-1}$ vs. $92 \pm 5 \text{ min}^{-1}$). Das SV nahm in den beiden Gruppen bei

Hämorrhagie gleichermaßen ab (vgl. Tabelle 1). Auch der Blutdruck sank dabei im hämorrhagischen Schock unter Hypothermie stärker ab als unter Normothermie (53 ± 1 mmHg vs. 45 ± 2 mmHg).

Variable	Gruppe	Baseline [0:30]	2:30	3:00	Schock [3:30]	4:00
μHbO_2 Gastral [%]	NTHV	81 ± 3	79 ± 4	78 ± 4	49 ± 8 *	55 ± 6 *
	HTHV	79 ± 3 #	85 ± 2 *#	84 ± 4 #	66 ± 9 #	66 ± 8
	NTVBHV	79 ± 1	79 ± 1	80 ± 2	60 ± 4 *	59 ± 7
	HTVBHV	76 ± 2 #	77 ± 3 §	77 ± 3	63 ± 3 *	59 ± 5 *
μHbO_2 Oral [%]	NTHV	79 ± 2	78 ± 1	78 ± 1	42 ± 5 *	48 ± 2 *
	HTHV	80 ± 2	84 ± 2 *#	84 ± 2 *#	64 ± 5 *#	63 ± 5 *
	NTVBHV	80 ± 3	79 ± 2	82 ± 2	77 ± 2 #	71 ± 3 #
	HTVBHV	80 ± 2	84 ± 2	87 ± 2	82 ± 2 §	79 ± 4 §
DO_2 [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	NTHV	15 ± 1	14 ± 1 *	14 ± 1	8 ± 0 *	9 ± 0 *
	HTHV	14 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	7 ± 0 *	8 ± 0 *#
	NTVBHV	14 ± 1	13 ± 1 *	14 ± 1	9 ± 1 *	10 ± 0 *#
	HTVBHV	15 ± 2	13 ± 1	13 ± 1 *	8 ± 0 *§	9 ± 0 *
SVR [mmHg·l ⁻¹ ·min]	NTHV	24 ± 3	27 ± 3 *	27 ± 3	34 ± 3 *	35 ± 2 *
	HTHV	26 ± 4	29 ± 2	29 ± 2	34 ± 2	35 ± 3
	NTVBHV	24 ± 2	27 ± 2	26 ± 2	23 ± 2 #	29 ± 3 *#
	HTVBHV	24 ± 2	27 ± 2 *	25 ± 2 §	24 ± 1 §	29 ± 2 *
HZV [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	NTHV	92 ± 6	84 ± 4 *	86 ± 4	52 ± 2 *	58 ± 2 *
	HTHV	85 ± 6	76 ± 2	74 ± 2 #	44 ± 3 *#	49 ± 3 *#
	NTVBHV	87 ± 6	83 ± 4	86 ± 4	57 ± 2 *	65 ± 2 *#
	HTVBHV	89 ± 7	79 ± 4 *	78 ± 3	52 ± 2 *	54 ± 2 *§§
SV [ml]	NTHV	25 ± 3	23 ± 3	24 ± 2	14 ± 1 *	15 ± 1 *
	HTHV	23 ± 3	26 ± 2 #	25 ± 2	14 ± 1 *	16 ± 1 *
	NTVBHV	24 ± 3	23 ± 2 §	24 ± 2	16 ± 2 *	17 ± 2 *#
	HTVBHV	24 ± 3	28 ± 3 *#§	28 ± 3 *§§	17 ± 2 *	18 ± 1 *
MAD [mmHg]	NTHV	64 ± 2	67 ± 3 *	68 ± 3	53 ± 1 *	61 ± 2
	HTHV	64 ± 3	65 ± 2	64 ± 2	45 ± 2 *#	51 ± 3 *#
	NTVBHV	62 ± 1	67 ± 3	66 ± 3	39 ± 1 *#	55 ± 2 *#
	HTVBHV	63 ± 1	62 ± 2 *§	59 ± 1 *§	37 ± 2 *§	48 ± 3 *§
Hf [min ⁻¹]	NTHV	116 ± 5	112 ± 4 *	112 ± 4 *	114 ± 8	115 ± 8
	HTHV	117 ± 7	92 ± 5 *#	90 ± 5 *#	95 ± 6 *#	93 ± 7 *#
	NTVBHV	116 ± 7	112 ± 5 §	112 ± 5	113 ± 7	118 ± 7
	HTVBHV	114 ± 3	86 ± 3 *#§§	86 ± 3 *§	94 ± 6 *§	95 ± 7 *§

Tabelle 1: Übersicht Mikrozirkulation und Kreislaufparameter

Zusammenstellung der mikrovaskulären Sauerstoffsättigung sowie wichtiger Kreislaufparameter aller Gruppen im Verlauf der Zeit

μHbO_2 : mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung	DO_2 : systemische Sauerstofftransport
SVR: systemischer vaskulärer Widerstand	HZV: Herzzeitvolumen
SV: Schlagvolumen	MAD: Mittlerer arterieller Druck
Hf: Herzfrequenz	
NT: Normothermie	HT: Hypothermie
HV: Hypovolämie	VB: Vasopressin-Rezeptor-Blockade
*: signifikant vs. Baseline	#: signifikant vs. NTHV
§: signifikant vs. HTHV	§: signifikant vs. NTVBHV

Trotz dieser Unterschiede fiel das systemische Sauerstoffangebot im hämorrhagischen Schock in beiden Gruppen gleichermaßen ab. Unter

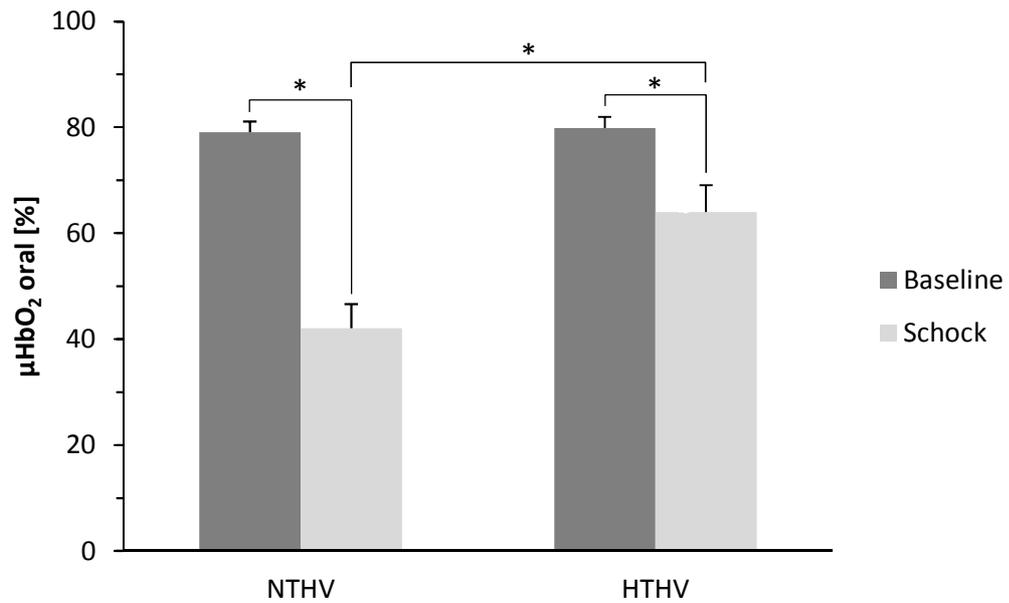


Abb. 4: μHbO_2 oral NTHV und HTHV Baseline vs. Schock

Gezeigt wird die orale, mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung unter Ruhebedingungen im Vergleich zum hämorrhagischen Schock einmal in Normothermie und zusätzlich unter Hypothermie.

NT: Normothermie

HT: Hypothermie

HV: Hypovolämie

μHbO_2 : mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung

*: statistisch signifikant

Weitere metabolische Parameter finden sich in Tabelle 2 am Ende von Kapitel 3.2.

3.2 Vasopressin-Blockade

Die gastrale μHbO_2 fiel unter Vasopressin-Rezeptorblockade im hämorrhagischen Schock in der normothermen Gruppe (NTVBHV, n=5) von 79 ± 1 % auf 60 ± 4 % sowie in der hypothermen Gruppe (HTVBHV, n=5) von 76 ± 2 % auf 63 ± 3 % ab. Diese Abfälle waren jeweils statistisch signifikant. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich jedoch - im Gegensatz zu den nicht vasopressin-blockierten Gruppen (vgl. Kap. 3.1) - kein Unterschied mehr (vgl. Abb. 5).

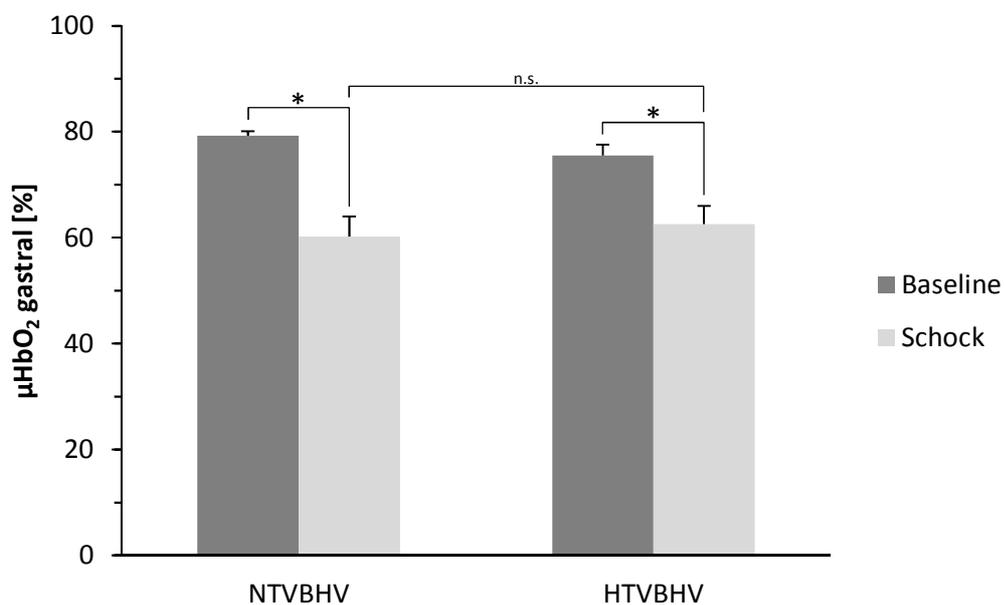


Abb. 5: μHbO_2 gastral NTVBHV und HTVBHV Baseline vs. Schock

Gezeigt wird die gastrale, mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung unter Ruhebedingungen im Vergleich zum hämorrhagischen Schock bei Blockade des Vasopressin-Rezeptors einmal in Normothermie und zusätzlich unter Hypothermie.

NT: Normothermie

HT: Hypothermie

HV: Hypovolämie

VB: Vasopressin-Rezeptor-Blockade

μHbO_2 : mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung

*: statistisch signifikant

Die DO_2 fiel unter Vasopressin-Rezeptorblockade in der normothermen Gruppe von $14 \pm 1 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ auf $9 \pm 1 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$. In der hypothermen Gruppe verringerte sie sich von $15 \pm 2 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ auf $8 \pm 0 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$. Dabei war kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisbar (vgl. Abb. 6)

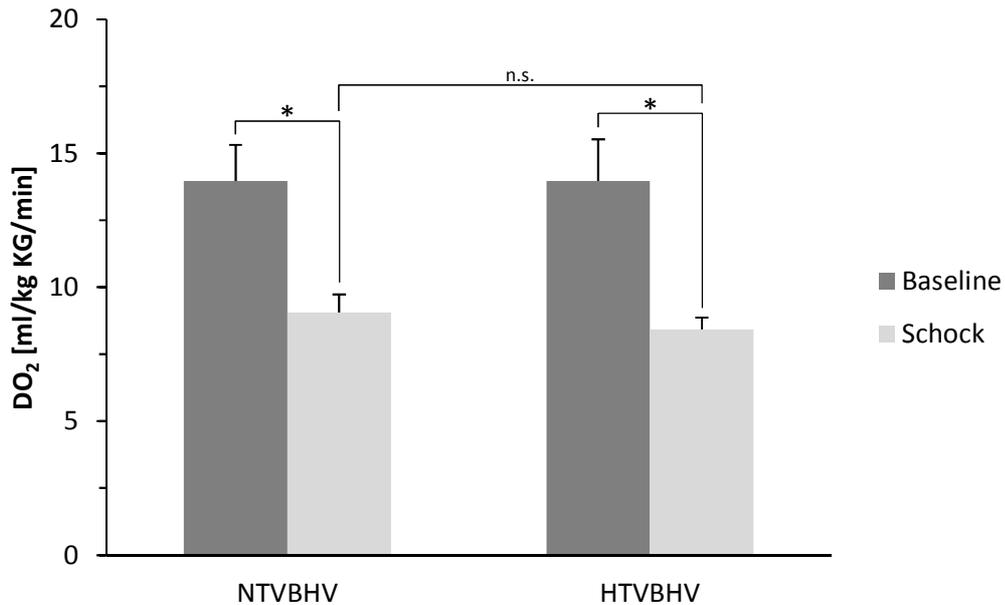


Abb. 6: Systemischer Sauerstofftransport NTVBHV und HTVBHV Baseline vs. Schock

Gezeigt wird der systemische Sauerstofftransport unter Ruhebedingungen im Vergleich zum hämorrhagischen Schock bei Blockade des Vasopressin-Rezeptors einmal in Normothermie und zusätzlich unter Hypothermie.

NT: Normothermie

HT: Hypothermie

HV: Hypovolämie

VB: Vasopressin-Rezeptor-Blockade

DO₂: Systemischer Sauerstofftransport

*: statistisch signifikant

Die Abnahme der DO₂ ist auf einen Abfall des HZV unter Normothermie von $87 \pm 6 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ auf $57 \pm 2 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ und unter Hypothermie von $89 \pm 7 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ auf $52 \pm 2 \frac{\text{ml}}{\text{kg} \cdot \text{min}}$ zurückzuführen. Somit unterschied sich das HZV der beiden Gruppen im hämorrhagischen Schock nicht, obwohl die HF, wie bereits bei den nicht vasopressin-blockierten Gruppen beschrieben, unter Hypothermie abnahm. Das SV sank in beiden Gruppen vergleichbar stark ab (vgl. Tabelle 1).

Der Abfall der μHbO_2 im hämorrhagischen Schock am Mund wird durch eine Vasopressin-Rezeptorblockade vollständig aufgehoben. Sowohl unter Normothermie ($80 \pm 3 \%$ vs. $77 \pm 2 \%$) als auch unter Hypothermie (80 ± 2 vs. $82 \pm 2 \%$) blieb die orale μHbO_2 trotz Schock stabil ohne signifikanten Unterschied zu den Ausgangsbedingungen (vgl. Abb. 7).

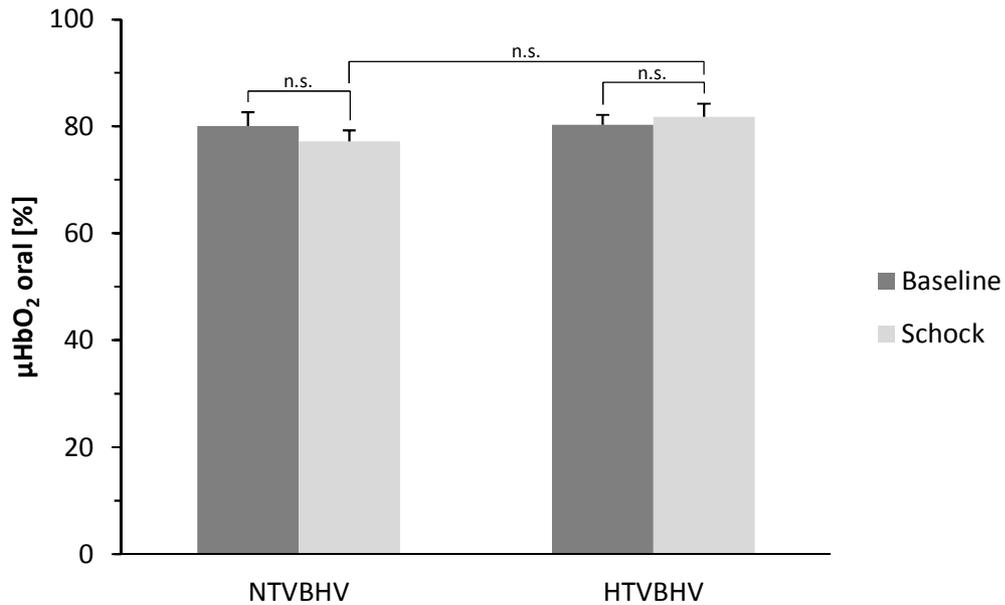


Abb. 7: μHbO_2 oral NTVBHV und HTVBHV Baseline vs. Schock

Gezeigt wird orale, mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung unter Ruhebedingungen im Vergleich zum hämorrhagischen Schock bei Blockade des Vasopressin-Rezeptors einmal in Normothermie und zusätzlich unter Hypothermie.

NT: Normothermie

HT: Hypothermie

HV: Hypovolämie

VB: Vasopressin-Rezeptor-Blockade

*: statistisch signifikant

Im Vergleich der Vasopressin-blockierten mit den nicht Vasopressin-blockierten Gruppen fällt auf, dass der MAD im hämorrhagischen Schock unter VB sowohl in der normothermen als auch in der hypothermen Gruppe signifikant stärker abfällt als in den normo- und hypothermen Gruppen ohne VB (vgl. Tabelle 1). Ursächlich hierfür ist der unter Vasopressinblockade ausbleibende Anstieg des SVR, der bei den Kontrollgruppen zu beobachten war. Auf HZV und DO_2 hatte die Vasopressin-Blockade jedoch keinen nachweisbaren Effekt. Ebenso bewirkte eine reine Vasopressin-Blockade keine Änderung in der gastralen μHbO_2 .

Variable	GRUPPE	Baseline [0:30]	2:30	3:00	Schock [3:30]	4:00
pCO ₂ [mmHg]	NTHV	40 ± 1	40 ± 1	40 ± 0	43 ± 1 *	43 ± 1 *
	HTHV	39 ± 1	40 ± 1	40 ± 1	46 ± 1 *	44 ± 2 *
	NTVBHV	39 ± 1	40 ± 0	39 ± 0 #	43 ± 1 *	42 ± 0 *
	HTVBHV	39 ± 1	41 ± 1 *#§§	41 ± 1	46 ± 1 *	45 ± 1 *§
pO ₂ [mmHg]	NTHV	156 ± 3	161 ± 2	164 ± 2 *	153 ± 3	153 ± 3
	HTHV	158 ± 3	158 ± 4	157 ± 4	135 ± 6 *#	140 ± 6 *#
	NTVBHV	151 ± 3 #§	154 ± 2	155 ± 2 *#	142 ± 4 *#	151 ± 2
	HTVBHV	155 ± 5	151 ± 5	154 ± 6	132 ± 4 *	137 ± 5 *§
pH	NTHV	7,39 ± 0,01	7,38 ± 0,01	7,38 ± 0,01	7,32 ± 0,01 *	7,33 ± 0,01 *
	HTHV	7,39 ± 0,01	7,38 ± 0,01 *	7,37 ± 0,01 *	7,31 ± 0,01 *	7,32 ± 0,01 *
	NTVBHV	7,39 ± 0,00	7,38 ± 0,00	7,39 ± 0,01 #	7,33 ± 0,01 *	7,34 ± 0,00 *
	HTVBHV	7,40 ± 0,01	7,36 ± 0,01 *	7,37 ± 0,01 *§	7,31 ± 0,01 *§	7,31 ± 0,01 *§
HCO ₃ [mmol·l ⁻¹]	NTHV	23,0 ± 0,3	22,7 ± 0,2	23,0 ± 0,2	21,7 ± 0,1 *	21,6 ± 0,4 *
	HTHV	23,2 ± 0,5	23,6 ± 0,4	23,5 ± 0,6	23,0 ± 0,7	23,0 ± 0,8
	NTVBHV	22,8 ± 0,3	22,8 ± 0,2	23,3 ± 0,1 *	22,3 ± 0,1 #	22,1 ± 0,2 *
	HTVBHV	23,4 ± 0,2 §	23,5 ± 0,5	23,7 ± 0,3	23,4 ± 0,4 §	23,0 ± 0,2 §
Hb [g·100ml ⁻¹]	NTHV	12,1 ± 0,5	11,8 ± 0,6	12,0 ± 0,6	11,9 ± 0,6	12,0 ± 0,6
	HTHV	12,1 ± 0,5	12,5 ± 0,6 #	12,5 ± 0,7 #	12,5 ± 0,6 #	12,5 ± 0,6 *#
	NTVBHV	11,7 ± 0,5	11,4 ± 0,5 §	11,6 ± 0,6	11,6 ± 0,5	11,6 ± 0,4
	HTVBHV	12,0 ± 0,4	12,2 ± 0,5 §	12,1 ± 0,7 §	12,1 ± 0,6	12,3 ± 0,5
Laktat [mmol·l ⁻¹]	NTHV	0,7 ± 0,0	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1
	HTHV	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,1
	NTVBHV	0,6 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,0	0,9 ± 0,0	1,1 ± 0,1
	HTVBHV	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,0 §	0,5 ± 0,1 §	0,6 ± 0,0 §§	0,6 ± 0,0 §
K [mmol·l ⁻¹]	NTHV	3,8 ± 0,1	4,0 ± 0,1 *	4,1 ± 0,1 *	4,2 ± 0,1 *	4,4 ± 0,1 *
	HTHV	4,0 ± 0,1	3,8 ± 0,1 #	3,8 ± 0,1 #	3,9 ± 0,1 #	4,0 ± 0,1 #
	NTVBHV	3,9 ± 0,1 #	4,1 ± 0,1 §	4,1 ± 0,1 *#	4,2 ± 0,1 *	4,4 ± 0,0 *
	HTVBHV	3,9 ± 0,0	3,8 ± 0,1	3,9 ± 0,0 §	4,1 ± 0,0 *	4,1 ± 0,1 §

Tabelle 2: Daten Blutgasanalysen

Übersicht der metabolischen und respiratorischen Parameter aus den arteriellen Blutgasanalysen.

NT: Normothermie

HT: Hypothermie

HV: Hypovolämie

VB: Vasopressin-Rezeptor-Blockade

pCO₂: Kohlenstoffdioxid-Partialdruck

pO₂: Sauerstoff-Partialdruck

HCO₃: Bikarbonationen-Konzentration

Hb: Hämoglobin-Konzentration

K: Kalium-Ionen-Konzentration

*: signifikant vs. Baseline

#: signifikant vs. NTHV

§: signifikant vs. HTHV

§: signifikant vs. NTVBHV

4 Diskussion

Die Untersuchung kommt zu folgenden Ergebnissen:

1. Unter Hypothermie ist der Abfall der μHbO_2 im Schock vermindert, dieser Effekt wird durch eine zusätzliche Vasopressin-Rezeptor-Blockade aufgehoben. Somit scheint der Vasopressin die Protektion zu vermitteln.
2. An der oralen *Mucosa* wirkt Vasopressin im Gegensatz zur gastral *Mucosa* als reiner Vasokonstriktor. Dies ist unabhängig von einer Hypothermie.
3. Die Änderungen in der regionalen Mikrozirkulation sind nicht auf systemische Änderungen zurückzuführen und somit vermutlich lokal vermittelt.

4.1 Methoden

Um eine korrekte Datenerhebung in tierexperimentellen Studien sicherzustellen, ist es notwendig, die Experimente bestmöglich zu standardisieren und mögliche Störfaktoren weitestgehend auszuschließen.

Da Vasopressin auf Stimuli wie Stress und Schmerz freigesetzt wird (Schrier, Berl, & Anderson, 1979) und Einflüsse anderer Stresshormone wie Adrenalin ausgeschlossen werden sollten, waren die Tiere, wie eingangs beschrieben (vgl. Kap 2.5.1), zunächst an die Räumlichkeiten und die Experimentatoren gewöhnt worden. So wurde eine extrinsische Aktivierung von Hormonsystemen durch Stressreaktionen weitestgehend vermieden.

Ein Einfluss von Sexualhormonen ist ausgeschlossen, da es sich um kastrierte Weibchen handelte.

Die Versuche begannen immer zur gleichen Uhrzeit, so dass der Einfluss der circadianen Rhythmik bei allen Tieren und Versuchen vergleichbar war. Um interindividuelle Unterschiede der physiologischen Reaktionen auf die durchgeführten Interventionen zu erfassen, durchlief jedes Tier alle Versuche (vgl. Kapitel 2.1) und diente damit als seine eigene Kontrolle. Reihenfolgeeffekte wurden durch eine Randomisierung der

Versuchsreihenfolge minimiert. Zusätzlich diente eine mindestens dreiwöchige Pause der Normalisierung aller physiologischen Parameter.

Das entnommene Blutvolumen wurde anhand des Körpergewichts ermittelt (vgl. Kap.2.4.3). Durch standardisierte Fütterung wurde das Körpergewicht und damit das entnommene Blutvolumen absolut und relativ konstant gehalten.

Durch frühere Experimente im eigenen Labor ist bekannt, dass die verwendete Dosierung des Vasopressin-Blockers ausreichend ist, um eine vollständige Rezeptorblockade zu erreichen (Vollmer, Schwartges, Naber, et al., 2013). Bei dem verwendeten Blocker handelt es sich um einen hochpotenten und hochselektiven Vasopressin-Blocker (László, László, & De Wied, 1991). Zusätzlich wurde die erfolgreiche Blockade durch eine Testdosis Vasopressin am Ende des Versuchs verifiziert (vgl. Kap. 2.4.2). Ohne vorherige Vasopressin-Blockade führte dies zu einem Anstieg des MAD um 31 ± 2 mmHg unter Normothermie und um 21 ± 3 mmHg unter Hypothermie, während die Herzfrequenz um 18 ± 3 min⁻¹ (Normothermie) und 5 ± 1 min⁻¹ (Hypothermie) abfiel. Unter Vasopressin-Blockade blieben MAD und Herzfrequenz konstant.

Der im Ergebnisteil (vgl. Kap. 3.2) beschriebene ausbleibende Anstieg des SVR mit konsekutiv niedrigerem MAD in den vasopressin-blockierten Gruppen steht im Einklang mit den zu erwartenden Auswirkungen einer Vasopressin-Rezeptor-Blockade.

4.2 Ergebnisse

Es konnte bereits in Vorgängerstudien gezeigt werden, dass eine milde Hypothermie die gastrale *Mucosa*-Oxygenierung im hämorrhagischen Schock steigert (Vollmer, C.; Bauer, I.; Swertz, M.; Picker, 2012). Dies konnte auch in dieser Untersuchung reproduziert werden.

Im Vergleich der Baseline-Werte der normothermen und hypothermen Versuchsgruppe fällt auf, dass die Hypothermie-Gruppe zu Beginn des Versuchs eine zwar nur um 2%, aber dennoch signifikant niedrigere μHbO_2 aufweist. Hinsichtlich der miterfassten und daraufhin weiter untersuchten

physiologischen Variablen war allerdings kein *Confounder* erkennbar, so dass die Ursache unklar bleibt. Da dies genau gegenläufig zum beobachteten Effekt ist, wird dessen Aussagekraft dadurch nicht gemindert.

Bei zusätzlicher Blockade der V_1 -Rezeptoren ist der Effekt der Hypothermie auf die gastrale *Mucosa*-Oxygenierung nicht mehr nachweisbar (vgl. Kapitel 3.2). Das legt die Vermutung nahe, dass die positiven Effekte der Hypothermie durch den V_1 -Rezeptor vermittelt werden.

In einer eigenen Studie konnten wir zeigen, dass auch eine thorakale Periduralanästhesie, also die Ausschaltung des Sympathikus, zur Aufhebung des Hypothermie-Effekts (Vollmer, C.; Nommensen, J.; Bauer, I.; Beck, C.; Picker, 2013) führt. Es ist bekannt, dass ein milde Hypothermie den Sympathikus aktiviert (Xu et al., 2000) und dieser wiederum eine Vasopressin-Freisetzung vermitteln kann (Lipińska et al., 2004). Dieser Zusammenhang würde erklären, weshalb das Ausschalten sowohl des Sympathikus als auch des Vasopressin-Rezeptors den Hypothermie-Effekt aufhebt. Dies steht zunächst im Widerspruch zur überwiegend vasokonstriktorischen Funktion des V_1 -Rezeptors im Gastrointestinaltrakt (McNeill, Wilcox, & Pang, 1977). Allerdings konnte auch unter Hyperkapnie eine positive Wirkung des Vasopressin-Rezeptors auf die *Mucosa*-Oxygenierung gezeigt werden (Vollmer, Schwartges, Naber, et al., 2013).

Eine mögliche Erklärung stellt das Gefäßsystem des Gastrointestinaltraktes dar. Dieses folgt einem komplexen Muster. So erfolgt die Blutversorgung der *Tunica muscularis* parallel zur *Tunica mucosa* und *Tela submucosa*. Dabei ist die *Tunica mucosa* seriell hinter die *Tela submucosa* geschaltet (Frey & Kesel, 2000). Daher kann eine Vasokonstriktion von Widerstandsgefäßen im Gastrointestinaltrakt durchaus eine Umverteilung des HZV zu Gunsten der *Mucosa* bewirken. Ebenso kann eine durch die Aktivierung des sympathischen Systems erhöhte Vasopressin-Freisetzung zu einer Vasopressin-abhängigen Vasodilatation geführt haben. Hierbei vermitteln endotheliale V_1 -Rezeptoren eine Steigerung der NO-Produktion mit konsekutiver Vasodilatation (P. R. B. Evora et al., 2003; P. R. Evora et al., 1993). Durch die Blockade der V_1 -

Rezeptoren wird dieser Effekt aufgehoben. Die Beobachtungen unter Normothermie stehen im Einklang mit diesem Mechanismus. Hier führte eine Vasopressin-Blockade zu keiner zusätzlichen Verschlechterung der Oxygenierung der gastralen *Mucosa* (vgl. Kapitel 3.2). Genauso ist es denkbar, dass Vasopressin und das sympathische Nervensystem beide – jedoch unabhängig voneinander – an der Vermittlung der Hypothermie-Effekte beteiligt sind.

Auch eine Änderung der Expression des V₁-Rezeptors, wie sie im Rattenmodell einer LPS-Sepsis nachweisbar ist (Bucher, Hobbhahn, Taeger, & Kurtz, 2002), könnte eine Rolle spielen. Allerdings ist bisher unbekannt, inwieweit Hypothermie die Rezeptorexpression beeinflusst. Eine Untersuchung der Rezeptorexpression ist in diesem Versuchsaufbau nicht möglich. Somit besteht kein Anhalt für oder gegen diesen Wirkmechanismus.

Wie bereits in der Einleitung erläutert, ist Vasopressin selbst thermoregulatorisch aktiv und kann eine Hypothermie auslösen. Umgekehrt scheint eine starke Hypothermie die Vasopressin-Liberation zu hemmen (Gibbs, 1985; Oliveira-Pelegrin, Ravanelli, Branco, & Rocha, 2009; Alexandre A Steiner, Carnio, Antunes-Rodrigues, & Branco, 1998). Somit wäre es denkbar, dass die Hypothermie zu einer verringerten Vasopressin-Freisetzung geführt hat. Die resultierenden verminderten Spiegel des für seine vasokonstriktorische Wirkung am Gastrointestinaltrakt bekannten Hormons könnten dann wiederum die verbesserte Oxygenierung der *Mucosa* erklären. Dies steht im Widerspruch dazu, dass sich die Wirkung der Hypothermie durch die V₁-Blockade aufheben lies. Außerdem war die bei Gibbs verwendete Hypothermie, die zu einer Reduktion des Vasopressin-Spiegels führte, mit 30°C deutlich stärker ausgeprägt als in dieser Studie (Gibbs, 1985). Für die in dieser Studie untersuchte Temperatur gibt es keine Daten über die Veränderung des Vasopressin-Spiegels. Dennoch ist aus vielen klinischen Anwendungsgebieten bekannt, dass Effekte einer Hypothermie abhängig von deren Ausprägungsgrad durchaus unterschiedlich sein können. Eine Änderung der Vasopressin-Liberation scheint jedoch nicht Hauptmechanismus der Hypothermie zu sein.

Bei Betrachtung der Mikrozirkulation darf die Makrozirkulation nicht vernachlässigt werden. Bedingt durch die V_1 -Blockade bleibt sowohl unter Normo- als auch unter Hypothermie im hämorrhagischen Schock ein Anstieg des SVR aus. Konsekutiv fällt der MAD niedriger aus. Die DO_2 bleibt dadurch jedoch unverändert. Außerdem kommt es bei isolierter V_1 -Blockade zu keiner zusätzlichen Verschlechterung der *Mucosa*-Oxygenierung. Somit sind die hier beobachteten Änderungen in der Mikrozirkulation des GIT unabhängig von der systemischen Hämodynamik. Dieses Phänomen ist bereits aus anderen Studien bekannt. (Arnold et al., 2012).

Auch andere Wirkmechanismen der Hypothermie müssen kritisch diskutiert werden. Zum einen ist die positive Wirkung der Hypothermie in vielen Geweben auf eine Senkung des Stoffwechsels mit folglich niedrigerem Sauerstoffbedarf zurückzuführen. Da die μHbO_2 überwiegend postkapillär gemessen wird, könnte ein Abfall des Sauerstoffbedarfs, der eine geringere Ausschöpfung zur Folge hat, einen relativen Anstieg der μHbO_2 erklären. Zum anderen kommt es durch die Hypothermie zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins. So würde bei gleichem pO_2 eine höhere Sättigung resultieren, gleichzeitig wäre die Sauerstoffextraktion jedoch erschwert. Aufgrund der relativen Hypoxie wäre bei geringerer Sauerstoffausschöpfung ein Laktatanstieg zu erwarten gewesen. Dieser war allerdings nicht nachweisbar. Darüber hinaus wäre sowohl bei einem Abfall des Sauerstoffbedarfs als auch bei einer verschlechterten Sauerstoffextraktion unter physiologischen Kreislaufbedingungen ein Effekt der Hypothermie zu erwarten gewesen. Dieser war jedoch nicht zu beobachten.

Bemerkenswert sind die Effekte der V_1 -Rezeptor-Blockade auf die Oxygenierung der oralen *Mucosa*. Hier bewirkte die VB eine komplette Aufhebung des durch Hämorrhagie verursachten Abfalls der Oxygenierung. Dieser Effekt war unabhängig von Normo- bzw. Hypothermie nachweisbar. Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch eine Studie von Boerma et al., die die Dissoziation der oralen und der intestinalen *Mucosa*-Perfusion im frühen Stadium des septischen Schocks (E Christiaan Boerma, van der Voort, Spronk, & Ince, 2007) beschreibt. Somit scheint an der oralen *Mucosa* der

vasokonstriktorisches Effekt von Vasopressin im Vordergrund zu stehen, während im GIT durch eine veränderte Rezeptordichte oder die oben beschriebene Umverteilung eine Verbesserung der Oxygenierung resultiert.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Mikrozirkulation des GIT im hämorrhagischen Schock nicht immer mit der oral messbaren Mikrozirkulation korreliert. Dies widerspricht einer Reihe von Studien, die den Zusammenhang zwischen oraler und gastrointestinaler Mikrozirkulation untersuchen. Diese Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Mikrozirkulation des Magens mit der der Zunge korreliert (Povoas et al., 2000). Darüber hinaus soll die Mikrozirkulation der Zunge mit der bukkalen Mikrozirkulation direkt zusammenhängen (Pellis et al., 2005) und geeignet sein, um eine Hämorrhagie zu quantifizieren (Povoas et al., 2001). Abschließend kommen Cammarata et al. zu dem Ergebnis, dass die Messung an der Wange geeignet ist, um die Schwere einer Hämorrhagie zu evaluieren (Cammarata et al., 2009). Zumindest bei einer Blockade des V_1 -Rezeptors scheint diese Korrelation von gastrointestinaler und oraler Mikrozirkulation jedoch aufgehoben zu sein.

5 Schlussfolgerung

Ziel der Studie ist es gewesen, die Wirkmechanismen der Hypothermie am Gastrointestinaltrakt näher zu untersuchen.

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Hypothermie positive Auswirkungen auf die mikrovaskuläre Oxygenierung der gastrointestinalen *Mucosa* hat. Dies konnte auch in dieser Studie für den hämorrhagischen Schock reproduziert werden. Darüber hinaus war es möglich, diesen Effekt durch eine Blockade des Vasopressin₁-Rezeptors wieder aufzuheben. Das lässt den Schluss zu, dass der Vasopressin-Rezeptor und endogenes Vasopressin an der Vermittlung der Effekte der Hypothermie beteiligt sind.

In Zusammenschau der bereits vorhandenen Literatur und dieser Studie deutet sich an, dass sowohl Vasopressin als auch das sympathische System an der Vermittlung des Effekts beteiligt sind. Möglicherweise sind beide Teil derselben Effektor-Kette. Eine Vasopressin-abhängige Vasodilatation könnte hierbei den entscheidenden Mechanismus darstellen. Eine Änderung der Makrozirkulation ist nicht ursächlich für die protektive Wirkung der Hypothermie.

Eine Beeinflussung der Vasopressin-Freisetzung und -Rezeptorexpression, ein gesenkter O₂-Bedarf und eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve stellen alternative Mechanismen dar, die im Rahmen einer Hypothermie den gezeigten Effekt verursachen könnten.

An der Mundschleimhaut konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass sich die Mikrozirkulation hier nicht grundsätzlich konkordant mit der des Gastrointestinaltraktes verhält. Die orale Mikrozirkulation eignet sich also nur bedingt für Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer lokalen Messung am Zielorgan.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Arnauld, E., Czernichow, P., Fumoux, F., & Vincent, J. D. (1977). The effects of hypotension and hypovolaemia on the liberation of vasopressin during haemorrhage in the unanaesthetized monkey (*Macaca mulatta*). *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 371(3), 193–200.
- Arnold, R. C., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Chansky, M. E., Lotano, V. E., McCoy, J. V., ... Trzeciak, S. (2012). Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability. *Journal of critical care*, 1–7. doi:10.1016/j.jcrc.2012.02.007
- Asfar, P., Pierrot, M., Veal, N., Moal, F., Oberti, F., Croquet, V., ... Calès, P. (2003). Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Critical care medicine*, 31(1), 215–20. doi:10.1097/01.CCM.0000045204.76300.FF
- Birnbaumer, M. (2000). Vasopressin receptors. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 11(10), 406–10.
- Boerma, E C, van der Voort, P. H. J., & Ince, C. (2005). Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 49(9), 1387–90. doi:10.1111/j.1399-6576.2005.00752.x
- Boerma, E Christiaan, van der Voort, P. H. J., Spronk, P. E., & Ince, C. (2007). Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Critical care medicine*, 35(4), 1055–60. doi:10.1097/01.CCM.0000259527.89927.F9
- Bucher, M., Hobbhahn, J., Taeger, K., & Kurtz, A. (2002). Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 282(4), R979–84. doi:10.1152/ajpregu.00520.2001
- Cammarata, G. a a M., Weil, M. H., Castillo, C. J., Fries, M., Wang, H., Sun, S., & Tang, W. (2009). Buccal capnometry for quantitating the severity of hemorrhagic shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, 31(2), 207–11. doi:10.1097/SHK.0b013e31817c0eb7
- Ceppa, E. P., Fuh, K. C., & Bulkley, G. B. (2003). Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Current opinion in critical care*, 9(2), 127–32.
- Cowley, a W., Switzer, S. J., & Guinn, M. M. (1980). Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circulation research*, 46(1), 58–67.

- Deitch, E. A. (1990). Deitch - Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation - 1990.PDF. *Critical Care Medicine*, 18(5), 529–536.
- Deitch, E. A., Xu, D., Kaiser, V. V. L., & Et Al. (2006). Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 11(1), 520–8.
- Evora, P. R. B., Pearson, P. J., Rodrigues, A. J., Viaro, F., & Schaff, H. V. (2003). Effect of arginine vasopressin on the canine epicardial coronary artery: experiments on V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 80(5), 483–94.
- Evora, P. R., Pearson, P. J., & Schaff, H. V. (1993). Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest*, 103(4), 1241–5.
- Folkow, B. (1967). Regional adjustments of intestinal blood flow. *Gastroenterology*, 52(2), 423–32.
- Frank, S. M., Satitpunwaycha, P., Bruce, S. R., Herscovitch, P., & Goldstein, D. S. (2003). Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clinical science (London, England : 1979)*, 104(5), 503–8. doi:10.1042/CS20020256
- Frey, L., & Kesel, K. (2000). Bedeutung der Perfusion des Gastrointestinaltrakts im Schock. *Der Anaesthetist*, 49(5), 446–450. doi:10.1007/s001010070113
- Gagało, I. T., Hać, E. E., Matuszek, M. T., Rekowski, P., Kupryszewski, G., & Korolkiewicz, K. Z. (1995). Thermoregulatory activity of sodium nitroprusside and arginine vasopressin. *General pharmacology*, 26(2), 393–7.
- Gibbs, D. M. (1985). Inhibition of corticotropin release during hypothermia: the role of corticotropin-releasing factor, vasopressin, and oxytocin. *Endocrinology*, 116(2), 723–7.
- Grotz, M. R., Deitch, E. A., Ding, J., Xu, D., Huang, Q., & Regel, G. (1999). Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Annals of surgery*, 229(4), 478–86.
- Haglund, U., Hultén, L., Ahren, C., & Lundgren, O. (1975). Mucosal lesions in the human small intestine in shock. *Gut*, 16(12), 979–84.
- Han, X., Fink, M. P., Yang, R., & Delude, R. L. (2004). Increased iNOS activity is essential for intestinal epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Shock (Augusta, Ga.)*, 21(3), 261–70. doi:10.1097/01.shk.0000112346.38599.10

- Hassoun, H. T., Kone, B. C., Mercer, D. W., Moody, F. G., Weisbrodt, N. W., & Moore, F. A. (2001). Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock (Augusta, Ga.)*, *15*(1), 1–10.
- Ince, C. (2005). The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care (London, England)*, *9 Suppl 4*, S13–9. doi:10.1186/cc3753
- Kazama, T., & Ikeda, K. (1988). Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology*, *68*(3), 435–7.
- Krug, A. (2007). Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes. *Phlebologie*, 300–312.
- Kruszynski, M., Lammek, B., Manning, M., Seto, J., Haldar, J., & Sawyer, W. H. (1980). [1-beta-Mercapto-beta,beta-cyclopentamethylenepropionic acid),2-(O-methyl)tyrosine]argine-vasopressin and [1-beta-mercapto-beta,beta-cyclopentamethylenepropionic acid)]argine-vasopressine, two highly potent antagonists of the vasopressor response to argi. *Journal of medicinal chemistry*, *23*(4), 364–8.
- László, F. A., László, F., & De Wied, D. (1991). Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacological reviews*, *43*(1), 73–108.
- Leersum, E. Van. (1911). Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, (35).
- Lipińska, S., Foryś, S., & Lipińska, J. (2004). The post-haemorrhagic vasopressin release into the blood. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, *55*(1 Pt 1), 73–83.
- Martikainen, T. J., Tenhunen, J. J., Uusaro, A., & Ruokonen, E. (2003). The Effects of Vasopressin on Systemic and Splanchnic Hemodynamics and Metabolism in Endotoxin Shock. *Anesthesia & Analgesia*, *97*(6), 1756–1763. doi:10.1213/01.ANE.0000087039.60041.2E
- Matheson, P. J., Wilson, M. a, & Garrison, R. N. (2000). Regulation of intestinal blood flow. *The Journal of surgical research*, *93*(1), 182–96. doi:10.1006/jsre.2000.5862
- McNeill, J. R., Wilcox, W. C., & Pang, C. C. (1977). Vasopressin and angiotensin: reciprocal mechanisms controlling mesenteric conductance. *The American journal of physiology*, *232*(3), H260–6.
- Naylor, A. M., Ruwe, W. D., & Veale, W. L. (1986). Thermoregulatory actions of centrally-administered vasopressin in the rat. *Neuropharmacology*, *25*(7), 787–94.

- Oliveira-Pelegrin, G. R., Ravanelli, M. I. B., Branco, L. G. S., & Rocha, M. J. A. (2009). Thermoregulation and vasopressin secretion during polymicrobial sepsis. *Neuroimmunomodulation*, *16*(1), 45–53. doi:10.1159/000179666
- Oluyomi, A. O., & Hart, S. L. (1992). Antinociceptive and thermoregulatory actions of vasopressin are sensitive to a V1-receptor antagonist. *Neuropeptides*, *23*(3), 137–42.
- Pellis, T., Weil, M. H., Tang, W., Sun, S., Csapoz, P., & Castillo, C. (2005). Increases in Both Buccal and Sublingual Partial Pressure of Carbon Dioxide Reflect Decreases of Tissue Blood Flows in a Porcine Model During Hemorrhagic Shock. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, *58*(4), 817–824. doi:10.1097/01.TA.0000152674.69802.47
- Povoas, H. P., Weil, M. H., Tang, W., Moran, B., Kamohara, T., & Bisera, J. (2000). Comparisons between sublingual and gastric tonometry during hemorrhagic shock. *Chest*, *118*(4), 1127–32.
- Povoas, H. P., Weil, M. H., Tang, W., Sun, S., Kamohara, T., & Bisera, J. (2001). Decreases in mesenteric blood flow associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, *15*(5), 398–402.
- Rossing, R. G., & Cain, S. M. (1966). A nomogram relating pO₂, pH, temperature, and hemoglobin saturation in the dog. *Journal of applied physiology*, *21*(1), 195–201.
- Sakr, Y., Dubois, M.-J., De Backer, D., Creteur, J., & Vincent, J.-L. (2004). Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*, *32*(9), 1825–31. doi:10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F
- Schrier, R. W., Berl, T., & Anderson, R. J. (1979). Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *The American journal of physiology*, *236*(4), F321–32.
- Schwartz, L., Stevens, M., & Ince, C. (2006). Splanchnic Perfusion and Oxygenation in Critical Illness. *Yearbook of Intensive Care and ...* doi:10.1007/3-540-33396-7_58
- Steiner, A A, Carnio, E. C., Antunes-Rodrigues, J., & Branco, L. G. (1998). Role of nitric oxide in systemic vasopressin-induced hypothermia. *The American journal of physiology*, *275*(4 Pt 2), R937–41.
- Steiner, Alexandre A, Carnio, E. C., Antunes-Rodrigues, J., & Branco, L. G. (1998). Role of nitric oxide in systemic vasopressin-induced hypothermia. *The American journal of physiology*, *275*(4 Pt 2), R937–41.

- Stevenson, B. R. (1999). Understanding tight junction clinical physiology at the molecular level. *The Journal of clinical investigation*, *104*(1), 3–4. doi:10.1172/JCI7599
- Suzuki, Y., Satoh, S., Oyama, H., Takayasu, M., & Shibuya, M. (1993). Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *24*(7), 1049–53; discussion 1053–4.
- Trzeciak, S., McCoy, J. V., Phillip Dellinger, R., Arnold, R. C., Rizzuto, M., Abate, N. L., ... Hollenberg, S. M. (2008). Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive care medicine*, *34*(12), 2210–7. doi:10.1007/s00134-008-1193-6
- Van Haren, F. M. P., Rozendaal, F. W., & van der Hoeven, J. G. (2003). The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest*, *124*(6), 2256–60.
- Varga, C., Pávó, I., Lamarque, D., Szepes, Z., Kiss, J., Karácsony, G., ... László, F. (1998). Endogenous vasopressin increases acute endotoxin shock-provoked gastrointestinal mucosal injury in the rat. *European journal of pharmacology*, *352*(2-3), 257–61.
- Vollmer, C., Schwartges, I., Naber, S., Beck, C., Bauer, I., & Picker, O. (2013). Vasopressin V(1A) receptors mediate the increase in gastric mucosal oxygenation during hypercapnia. *The Journal of endocrinology*, *217*(1), 59–67. doi:10.1530/JOE-12-0526
- Vollmer, C., Schwartges, I., Swertz, M., Beck, C., Bauer, I., & Picker, O. (2013). Hypothermia improves oral and gastric mucosal microvascular oxygenation during hemorrhagic shock in dogs. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2013*, 589606. doi:10.1155/2013/589606
- Vollmer, C.; Bauer, I.; Swertz, M.; Picker, O. (2012). Hypothermia improves gastric mucosal oxygenation during haemorrhagic shock. *European Journal of Anaesthesiology*, *29*.
- Vollmer, C.; Nommensen, J.; Bauer, I.; Beck, C.; Picker, O. (2013). The sympathetic nervous system mediates protective effects of hypothermia on gastric mucosal oxygenation during haemorrhagic shock. *European Journal of Anaesthesiology*, *30*, 80.
- Wilson, M. F., & Brackett, D. J. (1983). Release of vasoactive hormones and circulatory changes in shock. *Circulatory shock*, *11*(3), 225–34.
- Woolsey, C. a, & Coopersmith, C. M. (2006). Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Current opinion in critical care*, *12*(2), 155–9. doi:10.1097/01.ccx.0000216584.72427.e4

- Xu, H., Aibiki, M., Seki, K., Ogura, S., Yokono, S., & Ogli, K. (2000). Effects of induced hypothermia on renal sympathetic nerve activity and baroreceptor reflex in urethane-anesthetized rabbits. *Critical care medicine*, *28*(12), 3854–60.
- Yang, Y.-L., Shen, Z.-L., Zou, Q., Tang, Y., & Huang, T. (2009). Physostigmine-induced hypothermic response in rats and its relationship with endogenous arginine vasopressin. *Life sciences*, *85*(15-16), 586–91.
doi:10.1016/j.lfs.2009.08.011

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht Versuchsprotokoll	15
Abb. 2: μHbO_2 gastral NTHV und HTHV	17
Abb. 3: Systemischer Sauerstofftransport NTHV und HTHV	19
Abb. 4: μHbO_2 oral NTHV und HTHV	20
Abb. 5: μHbO_2 gastral NTVBHV und HTVBHV	21
Abb. 6: Systemischer Sauerstofftransport NTVBHV und HTVBHV	22
Abb. 7: μHbO_2 oral NTVBHV und HTVBHV	23

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Mikrozirkulation und Kreislaufparameter	18
Tabelle 2: Daten Blutgasanalysen	24

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die dieses Projekt ermöglicht haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei:

Olaf Picker für die Betreuung meiner Dissertation, für die offene Tür und das schnelle Lösen von Problemen.

Christian Vollmer für die vielen Korrekturen, die konstruktive Kritik, die konsequente Ansprechbarkeit, die zahlreichen Diskussionen, sowie die moralische Unterstützung.

Birgitt Berke für die gemeinsame Arbeit im Labor, das Anlernen, die Unterstützung und die positive, menschliche Art.

Eidesstattliche Versicherung

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

25. November 2014, Markus Watolla