

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

**Dosisabhängige Effekte von Vasopressin auf die mikrozirkulatorische Oxygenierung und
Perfusion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Kim Steven Grewe
2022

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Olaf Picker

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

Auflistung der Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

[1] Truse,R. Grewe,S. Herminghaus,A. Schulz,J. Weber,A. Mettler-Altmann,T. Bauer,I. Picker,O. Vollmer,C.

Exogenous vasopressin dose-dependently modulates gastric microcirculatory oxygenation in dogs via V1A receptor

Critical Care (2019) 23:353 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2643-y>

Zusammenfassung

Einleitung: Die Induktion einer milden Hyperkapnie kann die mikrozirkulatorische Oxygenierung (μHbO_2) der gastralen Mukosa bei Hunden steigert. Vermutlich resultiert dieser Effekt aus einer endogenen Vasopressinfreisetzung, welches seine Wirkung über den Vasopressin 1a-Rezeptor (V1a-R) vermittelt [2]. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob auch bei exogener Zufuhr von Vasopressin in aufsteigenden Dosen (0,001 ng/kg/min, 0,01 ng/kg/min, 0,1 ng/kg/min, 1 ng/kg/min) ein modulierender Effekt auf die μHbO_2 zu beobachten ist, ob der Effekt dosisabhängig ist und via V1a-R vermittelt wird. Zudem wurde untersucht, ob Veränderungen der Mikrozirkulation durch Änderungen der Makrohämodynamik erklärt werden können.

Methodik: Nach vorheriger Genehmigung (Az. 84-02.04.2012.A152) erfolgte an sechs Hunden (Foxhounds, 4 Gruppen, n=6 pro Gruppe, *cross-over-design*), entweder eine selektive V1a-R-Blockade oder die Applikation von NaCl 0,9%, gefolgt von einer kontinuierlichen Applikation von Vasopressin mit einer Dosissteigerung alle 30min oder NaCl 0,9% in der Kontrollgruppe. Die μHbO_2 sowie die Flussrate (μflow) wurden gastral und oral mittels Reflexionsspektrofotometrie, bzw. Laser-Doppler kontinuierlich erfasst. Die orale Kapillarstruktur wurde mittels *incident-dark-field* Bildgebung untersucht. Parameter der Hämodynamik wurden mittels transpulmonaler Thermodilution abgeleitet. Statistik: Mittelwert \pm Standardabweichung, 2-way ANOVA + Dunnett vs. Ausgangswert ($p < 0,05$)

Ergebnisse: 0,001 - 0,01 ng/kg/min Vasopressin führten zu einer Erhöhung der gastralen μHbO_2 von 80 ± 7 % auf 87 ± 4 % bzw. 87 ± 6 % . Eine Steigerung auf 1 ng/kg/min bewirkte eine Reduktion der gastralen μHbO_2 auf 59 ± 16 % . Diese Effekte waren nach vorherige V1a-R Blockade aufgehoben. V1a-R Blockade hatte keinen Effekt auf den gastralen μflow Das systemische Sauerstoffangebot, das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz blieben im Dosisbereich von 0,001 – 0,01 ng/kg/min unbeeinflusst. Eine Dosissteigerung auf 1 ng/kg/min führte zu einem Abfall dieser Parameter bei gleichzeitigem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks.[1]

Interpretation: Exogenes Vasopressin im Dosisbereich 0,001 - 0,01 ng/kg/min steigert die gastrale μHbO_2 , ohne die Makrohämodynamik zu beeinflussen. Dieser Effekt wird vermittelt über V1a-Rezeptoren und zwar unabhängig von μflow . Hohe Vasopressin-Dosen (0,1 - 1 ng/kg/min) hingegen reduzieren erwartungsgemäß die μHbO_2 . Demnach wirkt Vasopressin auf die Mukosaoxygenierung dosisabhängig und scheint in subklinischer Dosierung die Oxygenierung flussunabhängig zu modulieren.[1]

Abstract

Objective: The induction of a mild hypercapnia improves gastric microcirculatory oxygenation (μHbO_2) in dogs. This effect is most likely caused by a release of endogenous vasopressin and mediated via V1a receptor (V1a-R) [1]. The aim of this study was to evaluate if exogenous vasopressin in uprising dosages (0.001ng/kg/min, 0.01ng/kg/min, 0.1ng/kg/min, 1ng/kg/min) is also able to modulate μHbO_2 . Furthermore, we evaluated the role of the vasopressin V1a-R in mediating the effects and if changes in macrohemodynamics could explain the observed results.

Methods: After approval (AZ. 84.02.04.2012) six anesthetized dogs (Foxhounds, 4 groups, n=6 per group, cross-over design) received either a selective vasopressin V1a-R inhibitor or sodium chloride (control groups) in blinded randomized order followed by a continuous infusion of vasopressin or sodium chloride with dose escalation every 30 min. Gastric and oral μHbO_2 and microcirculatory perfusion (μflow) were measured with reflectance spectrometry and laser Doppler. Oral capillary architecture was analyzed with incident dark field imaging. Macrohemodynamic parameters were measured using transpulmonary thermodilution. Statistics: mean \pm standard deviation, 2-way ANOVA + Dunnett vs. Baseline ($p < 0,05$)

Results: Infusion of 0.001 - 0.01 ng/kg/min Vasopressin increased gastric μHbO_2 from 80 ± 7 % to 87 ± 4 % and 87 ± 6 %. Dose escalation to 1 ng/kg/min Vasopressin reduced gastric μHbO_2 (59 ± 16 %). Prior V1a-R blockade abolished these effects on μHbO_2 without affecting μflow . Systemic oxygen delivery, cardiac output or heart rate were not affected by dosage 0.001 – 0.01 ng/kg/min, whereas dose escalation to 1ng/kg/min leads to a significant decrease of all three parameters with a simultaneous increase of mean arterial pressure.[1]

Interpretation: Exogenous Vasopressin dosages 0.001 – 0.01 ng/kg/min led to an increased μHbO_2 without affecting macrohemodynamic variables. The effect on μHbO_2 was abolished by prior V1a-R blockade. Selective V1a-R blockade did not affect μflow . Dose escalation to 0.1 - 1ng/kg/min led to the known μHbO_2 reducing effect in clinical used dosage of Vasopressin. These findings support the conclusion that vasopressin dose dependently effects mucosa oxygenation via V1a-R. Subclinical dosages of vasopressin seems to be capable to modulate gastric microcirculatory oxygenation independent of microcirculatory perfusion. [1]

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADH	antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
aU	<i>arbitrary units</i>
AVP	Arginin-Vasopressin
AZV	Atemzugvolumen
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
DO ₂	systemisches Sauerstoffangebot
EKG	Elektrokardiogramm
etCO ₂	endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration
etSevo	endexpiratorische Sevoflurankonzentration
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffkonzentration
Fps	<i>frames per second</i>
h	Stunde
HZV	Herzeitvolumen
Hb	Hämoglobingehalt
i.v	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
m	Meter
mA	Milliampere
μ-	mikro
μflow	mikrovaskulärer Blutfluss
μflow _{oral}	mikrovaskulärer Blutfluss der oralen Mikrozirkulation
μflow _{gastral}	mikrovaskulärer Blutfluss der gastralen Mikrozirkulation
μvelo	Blutflußgeschwindigkeit
μvelo _{oral}	Blutflußgeschwindigkeit der oralen Mikrozirkulation
μvelo _{gastral}	Blutflußgeschwindigkeit der gastralen Mikrozirkulation
μHbO ₂	mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung
μHbO _{2oral}	orale mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung
μHbO _{2gastral}	gastrale mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung
MAP	mittlere arterieller Blutdruck

MAC	minimale alveoläre Konzentration
MFI	<i>microcirculatory flow index</i>
min	Minute
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
O2C	<i>oxygen to see</i> , Reflexionsspektrofotometer
PC	<i>Personal Computer</i>
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPV	<i>proportional perfused vessels</i>
PVD	<i>perfused vessel density</i>
rcf	relative Zentrifugalbeschleunigung
rHb	relativer Hämoglobingehalt im Gewebe
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
TOF	<i>train of four</i>
TOFR	<i>train of four ratio</i>
TVD	<i>total vessel density</i>
U	<i>Units</i>
u.a.	unter anderem
V1a-R	Vasopressinrezeptor 1a
vgl.	vergleiche
vs.	Versus
z.B.	zum Beispiel
°C	Grad Celsius
ZETT	Zentrale Einrichtung für Tierforschung und wissenschaftliche Tierschutzaufgaben

Inhaltsverzeichnis

Auflistung der Publikationen	
Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Hypothese/Fragestellung	3
2 Material und Methodik	4
2.1.1 Versuchstiere	4
2.2 Operation	5
2.3 Narkose	5
2.3.1 Narkoseeinleitung	5
2.3.2 Atem und Narkosegas	6
2.3.3 Neuromuskuläres Monitoring	6
2.3.4 Körpertemperatur	7
2.4 Aufzeichnung der Vitalfunktionen	7
2.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	7
2.4.2 Elektrokardiogram (EKG)	8
2.4.3 Herzzeitvolumen (HZV) und Thermodilution	8
2.5 Blutgasanalyse und Blutprobengewinnung	9
2.6 Aufzeichnung der Mikrozirkulation	10
2.7 Videomikroskopie mittels CytoCam	11
2.8 Barrierefunktion und Sucroslösung	13
2.9 Vasopressin und Vasopressinrezeptorblockade	14
2.10 Versuchsgruppen	15
2.11 Versuchsprotokoll	16
2.12 Versuchsablauf	17
2.13 Statistik und verwendete Daten	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Mikrozirkulation	20

3.2	Hämodynamik	27
3.3	Blutgasanalyse	31
3.4	Disaccharidbestimmung	33
3.5	Vasopressinplasmakonzentration	33
4	Diskussion	35
4.1	Zentral Aussagen dieser Arbeit	35
4.2	Methodenkritik	36
4.2.1	Versuchsaufbau und Durchführung	36
4.2.2	Mikrozirkulationsmonitoring	37
4.2.3	Barrierefunktion	37
4.2.4	Studiendesign und Statistik	37
5	Ergebnisdiskussion	38
5.1	Mikrozirkulation	38
5.2	Regionalspezifität	40
5.3	Hämodynamik	40
5.4	Vasopressinplasmakonzentration	41
5.5	Klinische Relevanz	42
5.6	Schlussfolgerung	43
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	44

1 Einleitung

Vasopressin und seine Analoga finden in der Medizin unterschiedlichste Anwendungsgebiete.

Neben seinem Einsatz als Therapeutikum ist Vasopressin auch Teil der körpereigenen Regulationskreisläufe und erfüllt essenzielle Aufgaben zur Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Körper- und Organfunktionen.

Zu den Aufgaben von endogenem Vasopressin zählen neben vielen lebenswichtigen Regulationsfunktionen im Wasser- und Elektrolythaushalt ebenfalls die Funktion als Mediator für die Steuerung von Hormonen. Die körpereigene Vasopressinproduktion findet im Nucleus supraopticus und den paraventriculären Nuclei statt. Auslöser für die Freisetzung sind unter anderem neben hyper- bzw. hypoosmolarem Urin auch Hypovolämie oder Hypotension [3], [4]. Die Vasopressinwirkung wird über drei derzeit bekannte unterschiedliche Rezeptoren vermittelt. Den V1a-Rezeptor V1b-Rezeptor (V3) und den V2-Rezeptor.

Der V1a-Rezeptor und der V1b-Rezeptor sind Gq-Protein gekoppelte Rezeptoren, welche über die Aktivierung von Phospholipase-C ihre Wirkung vermitteln, wohingegen der V2-Rezeptor Gs-Protein gekoppelt ist und seine Wirkung cAMP vermittelt stattfindet [5].

Der V1a-Rezeptor ist vor allem in der glatten Gefäßmuskulatur exprimiert, wo er durch eine Konstriktion der glatten Muskelzellen eine Vasokonstriktion bewirkt und somit zu einer Verminderung des Gefäßdurchmessers führt, welches einen Anstieg des Blutdrucks zur Folge hat [6].

Der V1b Rezeptor ist hauptsächlich in der Hypophyse lokalisiert und sorgt via ACTH und einer daraus resultierenden vermehrten Cortisolausschüttung für eine adäquate Reaktion des Körpers auf Stress [7].

Der V2-Rezeptor befindet sich vornehmlich in der Niere und führt unter anderem über den vermehrten Einbau von Aquaporin-2-Kanälen vor allem im Sammelrohr der Nieren zu einer vermehrten Wasserrückresorption und somit zu einem Anheben des intravasalen Volumens, welches ebenfalls eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge hat. Seine Wirkung ist jedoch von der vorliegenden Vasopressinkonzentration abhängig, sodass er bei einer höheren Vasopressinkonzentration vasodilatierend wirken kann [8].

Des Weiteren finden sich Vasopressinrezeptoren auch in diversen anderen Organen und Geweben und ihre genauen Funktionen und Aufgaben in der Regulation und Mediation von Regelkreisläufen im Körper sind noch nicht im Detail bekannt [9].

Bei der Entwicklung des vasodilatativen Schocks nimmt Vasopressin eine zentrale Rolle ein.

So konnte unter anderem Landry et. al. in ihrer Arbeit zeigen, dass die den septischen Schock bedingende Hypotension unter anderem von einem relativen Vasopressinmangel begleitet wird [10].

Diese Beobachtung führte zu Therapieansätzen, den Mangel an Vasopressin bei Patienten im katecholaminrefraktären Schock mittels additiver Applikation von niedrig dosiertem Vasopressin zur ohnehin durchgeführten Katecholamintherapie auszugleichen.

Russell et. al. konnten jedoch in der von ihnen durchgeführten Studie (VASST) keine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten im schweren katecholaminrefraktären septischen Schock (definiert als Schock mit einem Noradrenalinbedarf von $>15 \mu\text{g}/\text{min}$) bei einer additiven Applikation von bis zu $0,03 \text{ U}$ Vasopressin (entspricht bei einem 70kg schweren Patienten in etwa $0,7 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$) darstellen. Jedoch zeigte eine frühzeitige additive Applikation von Vasopressin zur bereits initiierten Noradrenalintherapie in einem milderen Schockstadium (Noradrenalinbedarf $< 15 \mu\text{g}/\text{min}$) einen signifikanten Überlebensvorteil in den ersten 28 Tagen [11].

In einer späteren Arbeit beschrieben Russell et. al. einen initialen Anstieg der Vasopressinplasmakonzentration im Schock von physiologischen $1\text{-}4 \text{ pg}/\text{ml}$ auf $100\text{-}500 \text{ pg}/\text{ml}$, welcher sich jedoch nach Ausschöpfung der endogenen Vasopressinspeicher schnell und deutlich wieder reduziert [12].

In der aktuell gültigen Sepsis-3 Leitlinie gibt es weiterhin eine Empfehlung der additiven Applikation von Vasopressin bei nicht Erreichen eines mittleren arteriellen Blutdrucks von $>65 \text{ mmHg}$ unter adäquater Katecholamintherapie. Die hier empfohlene Dosis entspricht wie bei der VASST Studie bis zu $0,03 \text{ U}/\text{min}$ Vasopressin und sollte stets als Zusatz in der Kombination mit Katecholaminen genutzt werden [13].

Klinzing et al. konnten zeigen, dass Vasopressin im Splanchnikusgebiet in der klinisch üblichen Dosierung zu einer überproportionalen Vasokonstriktion führt und damit die gastrointestinale Mikrozirkulation reduziert [14].

Diese Reduktion der Mikrozirkulation kann zu einer Minderoxygenierung der Magen-Darm-Mukosa führen und in der Folge eine Schädigung der mukosalen Barrierefunktion bewirken. Dies kann die Translokation von Pathogenen des Magen-Darm-Trakts von endoluminal nach intravasal oder in die mesenteriale Lymphe begünstigen [15] und in der Folge zu einer Sepsis führen und Schockzustände verstärken [16], [17].

Andere Studien legen nahe, dass die Lymphe des Magen-Darm-Traktes eine wesentliche Rolle bei einer systemischen Immunantwort im hämorrhagischen Schock spielt. So konnte Magnotti et al. in ihrer Arbeit feststellen, dass im hämorrhagischen Schock eine systemische Translokation von Pathogenen vor allem über die Lymphe des Magen-Darm-Trakts und nicht über das portalvenöse

Blut eine Erhöhung der Lungenpermeabilität und somit eine akute Lungenschädigung begünstigt [18].

In anderen Arbeiten wurde eine ischämiebedingte lokale Inflammation des Magen-Darm-Trakts mit der vermehrten Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, welche zu einer erhöhten Permeabilität des Endothels bis hin zum Zelltod von Endothelzellen führen könnte, als Ursache diskutiert. Der genaue Mechanismus der Aktivierung und auch der Endothelschädigung ist hierbei jedoch noch unklar. Als eine mögliche Ursache wird eine erhöhte *respiratory burst activity* von Granulozyten diskutiert. Diese konnten in Lymphproben, welche 2 Stunden nach Induktion eines hämorrhagischen Schocks entnommen wurden, beobachtet werden [19]–[21].

In vorangegangenen Arbeiten konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die Mikrozirkulation der Magenschleimhaut (μHbO_2) während einer systemischen, milden Hyperkapnie unter physiologischen sowie pathologischen (septischen) Kreislaufbedingungen verbessert werden kann [2], [22].

Die bisherigen Ergebnisse deuten an, dass eine Hyperkapnie zu einer geringen Erhöhung des endogenen Vasopressinspiegels führt, [23] welcher über den Vasopressinrezeptor V1a die verbesserte Oxygenierung vermittelt.

Ziel dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, ob auch über eine exogene Zufuhr von Vasopressin in aufsteigenden Konzentrationen (im subklinischen sowie klinischen Dosisbereich von 0,001 ng/kg/min – 1 ng/kg/min) die orale- und gastrale Mikrozirkulation moduliert werden kann, ob der Effekt dosisabhängig ist und ob er über den V1a-Rezeptor vermittelt wird.

1.1 Hypothese/Fragestellung

1. Welchen Effekt hat die exogene Applikation von Vasopressin in subklinischer und klinischer Konzentration auf systemische Kreislaufparameter und auf die Mikrozirkulation der oralen und gastralen Mukosa?
2. Sind diese Effekte dosisabhängig?
3. Werden Effekte von exogen zugeführtem Vasopressin auf die Mikrozirkulation über den V1a-Rezeptor vermittelt?

2 Material und Methodik

Die im Sinne der Fragestellung durchgeführten Experimente erfolgten mit vorliegender Genehmigung der Tierversuche durch die zuständige Behörde (Landesamt für Natur-, Umwelt- und Verbraucherschutz NRW, AZ 84-02.04.2012.A152).

Sämtliche Experimentatoren wurden im Vorfeld im Umgang mit den Tieren geschult (mind. FELASA B/C Zertifikat), und in ausreichendem Abstand zum Beginn der Versuchsreihe in alle im Versuch verwendeten Geräte eingewiesen. Des Weiteren lag für jeden Versuch, wenn nötig, eine den Auflagen entsprechenden Ausnahmegenehmigung nach §9 Tierschutzgesetz vor.

2.1.1 Versuchstiere

Bei den in den Experimenten verwendeten Tieren handelte es sich um 6 weibliche Foxhounds mit einem Gewicht von 28 kg – 36 kg (Median: 33,17 kg) und einem Alter von 6 bis 10 Jahren. Das Körpergewicht wurde durch regelmäßige Fütterung und Gewichtskontrolle konstant gehalten. Um Stress als möglichen Einflussfaktor auf die im Versuch bestimmten Parameter zu minimieren, wurden die Tiere vor der Versuchsreihe an die beteiligten Personen und das Versuchslabor gewöhnt.

Die Versuche erfolgten für jeden Hund in randomisierter Reihenfolge mit einer Mindestruhezeit von drei Wochen zwischen den einzelnen Versuchen. Zudem wurde vor jedem Versuch eine 12 Stunden Nahrungskarenz bei unbegrenztem Zugang zu Wasser eingehalten, um eine vollständige Magenentleerung zu erreichen [24] und somit standardisierte Bedingungen zu schaffen. Jedes Tier durchlief jeden Versuchsarm, sodass insgesamt 4 Versuche pro Tier durchgeführt wurden und jedes Tier seine eigene Kontrollgruppe darstellte (*cross-over* Studiendesign).

Durch die Ruhezeit wurde ein vollständiger Abbau der im Versuch verwendeten Substanzen sowie eine vollständige Regeneration des Hundes von der Narkose sichergestellt. [Vgl. 2.9]

Die eingehaltene Nahrungskarenz ermöglichte ein störungsfreies Ableiten der zu bestimmenden Parameter der gastralen Mikrozirkulation über eine im Magen befindliche Sonde. [Vgl.2.6]

Außerhalb der Versuchstage erhielten die Hunde Trockennahrung (Hd H extrudiert V3236, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) sowie mittels Ozons aufgereinigtes Wasser, welches jedem Tier zu jeder Zeit zur Verfügung stand.

Alle Tiere wurden, exklusive der Versuchstage, über die gesamte Dauer der Studie in der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und wissenschaftliche Tierschutzaufgaben (ZETT) der Heinrich-Heine-Universität unter veterinärmedizinischer Beobachtung untergebracht.

Alle Hunde befanden sich zum Versuchszeitpunkt in gesundem und guten Allgemeinzustand. Um zyklusbedingte Unregelmäßigkeiten, welche Einfluss auf die Ergebnisse nehmen könnten zu verhindern, wurden alle Versuchstiere vor Einschluss in die Versuchsgruppen kastriert.

2.2 Operation

Um eine einfache und repetitive arterielle Punktion zur Anlage des im späteren Versuch zur Aufzeichnung der Parameter der Hämodynamik genutzten Thermodilutionskatheters zu ermöglichen, erfolgte vor Beginn des gesamten Versuchsprotokolls eine Carotisschlingenoperation nach van Leersum [25].

Diese fand unter sterilen Bedingungen und in Allgemeinanästhesie (Anästhetikum: Isofluran Opiat: Fentanyl) an jedem der 6 im Versuch befindlichen Hunde statt.

Hierbei wurde die Haut des Tieres beidseits lateral der Aa. carotis inzidiert und dadurch ein Hautsteg über dem Gefäß geschaffen. In der Folge wurden die Gefäße an die Oberfläche verlagert in den Hautsteg eingebettet und anschließend der Hautsteg vernäht, sodass beidseits eine Carotisschlinge entstand.

Diese ermöglichte eine minimalinvasive und für das Tier stressfreie Punktion und Katheteranlage der Aa. Carotis, sowie eine einfachere Wundversorgung, bessere Heilung und leichte Nachkontrolle der Punktionsstelle nach Beendigung der Versuche.

2.3 Narkose

2.3.1 Narkoseeinleitung

Die Einleitung der Narkose erfolgte intravenöse mittels Propofol in der Dosierung 4 mg/kg-KG [26] (Propofol 1%, MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, GER).

Darauf erfolgte, unter laryngoskopischer Sichtkontrolle, die endotracheale Intubation (LoContout™ Murphy 9,0, Mallinckrodt Medical, Athlone, IRL).

Nach erfolgreicher Etablierung des neuromuskulären Monitorings [Vgl. 2.3.3] wurde das Tier zur Vermeidung von Messungenauigkeiten durch beispielsweise Bewegungen und der eventuell damit verbundenen Dislokation der im Versuch zur Anwendung kommenden Sonden und Katheter, mit einem Bolus des Muskelrelaxans Rocuroniumbromid 0,6 mg/kg-KG (Rocuronium Inresa 10 mg/ml 5ml, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, GER) relaxiert und im Anschluss eine Erhaltungsdosis

von 1 mg/kg/h Rocuroniumbromid kontinuierlich via Spritzenpumpe (PILOT Anästhesie, Fresenius Vial S.A., Brezins, FR) appliziert [27].

2.3.2 Atem- und Narkosegas

Die Applikation des zur Aufrechterhaltung der Narkose gewählten volatilen Anästhetikums Sevofluran (Sevorane, Abbot GmbH+Co.KG, Wiesbaden,GER) sowie die maschinelle Beatmung erfolgten mit Hilfe eines halbgeschlossenen Beatmungssystems Aevista/5 (Datex Ohmeda GmbH, Duisburg GER). Als Zielparameter wurden eine F_{iO_2} 30 Vol%, $etCO_2$ 35 mmHG, AZV 12,5 ml/kg-KG, I:E 1:1,5, Sevofluran 3,0 Vol%, MAC 1,5 definiert, welche in etwa den physiologischen Atmungsparametern von Hunden sowie den in der Veterinärmedizin üblichen Narkoseparametern für Hunde entsprechen [28], [29].

Die Darstellung der Konzentration des eingesetzte Narkosegas Sevofluran sowie die kontinuierliche Ableitung von Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration im in- und expiratorischen Gasgemisch erfolgte mittels Atemgasmonitor (Capnomac Ultima, Datex Devison of Instrumentarium Corp. Helsinki FIN). Gleichzeitig wurden die gemessenen Werte kontinuierlich mittels der Software Chart (Chart v. 4.2, ADInstruments, Pty Ltd., Castle Hill, Australia) aufgezeichnet und gespeichert.

2.3.3 Neuromuskuläres Monitoring

Um über die Dauer des Versuchs konstante Bedingungen in Bezug auf die Beatmung zu gewährleisten sowie bewegungsbedingte Artefakte zu minimieren, wurde nach der Narkoseeinleitung des Tieres eine komplette Relaxation der Muskulatur mittels der *Train of four* Methode (TOF) überwacht. (TOF Guard® INMT, Organon Teknika BV, Boxtel, NDL)

Hierbei erfolgte an dem in Narkose befindlichen Tier die Anlage zweier Nadelelektroden im Stimulationsgebiet des N. Ischiadicus am rechten Hinterlauf. In der Folge wurde der Nerv mittels vier aufeinanderfolgender Impulse mit einer Stromstärke von 15 mA und einer Frequenz von 2 Hz stimuliert. Ein zuvor an der Pfote des Tieres angebrachtes Akzelerometer registrierte hierbei die Reizantwort.

Als *TOF-Ratio* wurde nun der Quotient aus der letzten und der ersten Stimulation errechnet. Bei dem hierbei errechneten Quotienten kann bei einem Ergebnis von 0 eine vollständige neuromuskulären Blockade angenommen werde [30], [31].

Zur Ausleitung wurde eine *TOF-Ratio* von $>0,9$ angestrebt, was einer ausreichenden Erholung der Muskulatur entspricht [32], [33].

Um eventuell vorliegende Störfaktoren wie beispielsweise eine inkorrekte Lage der Nadelelektroden zu detektieren und einen standardisierten Ablauf zu garantieren wurde vor Applikation des Muskelrelaxans eine Kontrollmessung mit Zielwert 1,0 durchgeführt. Erst nach Erreichen dieses Wertes wurde mit der Relaxation bis zum Erreichen einer *TOF-Ratio* von 0 begonnen. [Vgl. 2.3.1]

2.3.4 Körpertemperatur

Da Hitze und Kälte Einfluss auf die Atmungs- und Kreislaufparameter sowie die Motilität des Gastrointestinaltrakts nehmen können [34] wurde das Labor mittels Klimaanlage auf eine konstante Temperatur von 24°C vorgeheizt. Dies entspricht in etwa der Indifferenztemperatur von Hunden [35], [36].

Die Bluttemperatur des Hundes wurde konstant mittels Thermodilutionskatheter aufgezeichnet und um den Wärmehalt des Tieres während der Versuchsdauer zu gewährleisten wurde die Körpertemperatur des Hundes mittels Decken und eines medizinischen Wärmegeräts (500E BAIR HUGGER, Austine Medical, Inc, Minnesota, USA) konstant im Bereich von $37,8^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ gehalten, welches der physiologischen Körpertemperatur von Hunden entspricht [37].

2.4 Aufzeichnung der Vitalfunktionen

Kontinuierlich abgeleitete Signale von Blutdruck (arteriell), Atemwegsdruck und Herzfrequenz wurden im Laufe des Versuchs über einen Universalverstärker (11-G4145-01, Gould Inc., Cleveland, OH, USA) registriert, verstärkt und im Anschluss mittels eines analog/digital- Wandlers (Powerlab/800®, 400 Hz, ADInstruments, Pty Ltd., Castle Hill, Australia) auf einem PC aufgezeichnet. Die Aufzeichnung und Speicherung der Daten erfolgte über einen handelsüblichen PC, (Betriebssystem Microsoft XP, Microsoft Corporation, Redmond, USA) von welchem die Daten nach Versuchsende auf einen für die Auswertung genutzten PC (Microsoft Windows 7, Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen wurden.

2.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Der mittlere arterielle Druck (MAP) wurde mittels Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH arterieller Thermodilutionskatheter PV2015L20, Pulsion Medical Systems AG, München), welcher

mit heparinisierter isotoner Kochsalzlösung (1 I.E/ml NaCl) (Heparin Na 5000 I.E/ml Braun Melsungen AG, Melsungen, GER) gespült wurde, erfasst.

Der Katheter wurde unter Lagekontrolle (mittels EKG Signal und Blutdruckkurven Kontrolle) über die A.carotis communis eingebracht und anschließend bis in die Aorta ascendens vorgeschoben.

Der Drucksensor (Modell P23 ID, Gould Statham, Rik Grove, IL, USA) wurde beim liegenden Tier auf Herzhöhe fixiert.

Vor jedem Versuch wurde das arterielle Drucksystem mittels Dreipunktkalibration (Eichwaage nach Gauer, HSE Druckeichgeräte Typ 367, Hugo Sachs Elektronik, March, Gb) überprüft und anschließend erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung mittels des Programmes Chart (Chart v. 4.2, ADInstruments, Pty Ltd., Castle Hill, Australia).

2.4.2 Elektrokardiogram (EKG)

Über die gesamte Versuchsdauer erfolgte die Ableitung der Herzaktion mittels Nadelelektroden, welche nach Einleitung der Narkose in die Subkutis eingestochen wurden. Hierrüber konnte ein Oberflächen-1-Kanal EKG abgeleitet werden, welches mittels der Software Chart, R-Zacken getriggert detektiert wurde. Darüber hinaus erfolgte eine kontinuierliche graphische Darstellung des EKGs über den gesamten Versuch.

2.4.3 Herzzeitvolumen (HZV) und Thermodilution

Die Bestimmung des HZV erfolgte mittels transpulmonaler Thermodilution (PICCO 4.2, PULSION Medical Systems AG, München, GER) über einen geeigneten Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH arterieller Thermodilutionskatheter PV2015L20, Pulsion Medical Systems AG, München), welcher nach Punktion der A.carotis communis in Seldingertechnik eingelegt wurde. [Vgl. 2.2]

Es erfolgten jeweils zwei Messungen zu Beginn des Versuches sowie weitere Messungen im 30 min Takt nach jeder Intervention.

Wegen ihrer geringeren Invasivität wurde die Bestimmung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilution der Ableitung mittels gleichwertigem Pulmonalkatheter vorgezogen [38].

Die anschließende Aufzeichnung und Datensicherung erfolgte mittels separatem PC und geeigneter Software (PiCCO VoLEF Data Acquisition for Win32, Version 4.0 PULSION Medical Systems AG, München, GER)

Zur Durchführung der transpulmonaler Thermodilution wurde dem Tier bei jedem Versuch zusätzliche ein Venenverweilkanüle Größe 18 Gauge (Vasofix® Safetey, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, GER) in einer Vene am Vorderlauf platziert, über welche der gekühlte Fluidbolus (10 ml NaCl 0,9 % B.Braun Melsungen AG) infundiert werden konnte.

Die Temperaturmessung erfolge sowohl im Fluid vor Injektion als auch nach Injektion in der Aorta ascendens. Aus der gemessen Temperaturänderung über die Zeit konnte die Thermodilutionskurve errechnet werden, welche anschließend unter Anwendung der Stewart-Hamilton Methode die Berechnung des Herz-Zeit-Volumens ermöglichte.

Stewart-Hamilton-Methode

$$\text{HZV}_{\text{TDa}} = \frac{(\text{Tb} - \text{Ti}) * \text{Vi} * \text{K}}{\int \Delta \text{Tb} * \text{dt}}$$

(TDa = Thermodilution arteriell, Tb = Bluttemperatur, Ti= Injektionstemperatur, Vi = Injektatvolumen, $\int \Delta \text{Tb} * \text{dt}$ = Fläche unter der Thermodillutionskurve, K= Korrekturfaktor der spez. Wärmekapazität und Dichte von Wasser auf Blut)

Vor Beginn eines jeden Versuchs erfolgte jeweils eine zweimalige Testmessung des Herzzeitvolumens. Dies stellte zum einen die Funktionsfähigkeit der Geräte sowie einen reliablen Ausgangswert sicher.

Eine simultane, kontinuierliche Erfassung der Pulskonturanalyse ermöglichte zusätzlich eine kontinuierliche Bestimmung von Schlagvolumen (SV) sowie systemisch vaskulärem Widerstand (SVR) über die gesamte Versuchsdauer [39].

2.5 Blutgasanalyse und Blutprobengewinnung

Die Bestimmung von Blutgasen, Hämatokrit und Elektrolyten erfolgte in 30 min Abstand jeweils nach den geplanten Interventionen. [Vgl. 2.11]

Hierfür wurden Proben arteriellen Blutes mittels heparinisierter Spritzen (PICO 50, Radiometer, Kopenhagen) gewonnen und anschließend mittels Blutgasanalysegeräts (ABL 715, Radiometer Medical ApS, Bronshoj, DK) analysiert.

Des Weiteren wurden zu den oben genannten Zeitpunkten jeweils 2x 6ml arteriellen Blutes in EDTA Blutröhrchen (Vacutainer K2E EDTA 18.0 mg, Plymouth, UK)

gewonnen und diese mittels Zentrifuge (Hettich Zentrifugen, Tuttingen, GER) bei 0°C für 15 min mit 3000 rcf zentrifugiert.

Im Anschluss wurde das Blutplasma mittels Pipette (Eppendorf Research® plus (IVD, Eppendorf AG, Hamburg GER), Einkanalpipette, variabel, 100 - 1000 µL) in 5 Eppendorf Reaktionsgefäße (Eppendorf Safe-Lock Tubes, 2,0 mL, Eppendorf Quality™, farblos, Eppendorf AG, Hamburg, GER) überführt.

Die anschließende Lagerung erfolgte bis zur Weiterverarbeitung und Analyse bei -196°C in flüssigem Stickstoff.

2.6 Aufzeichnung der Mikrozirkulation

Zur Darstellung der Mikrozirkulation wurde dem in Narkose befindlichen Tier eine Flachsonde (Flachsonde LF2, LEA Medizintechnik Giessen) an die orale Mukosa der Lefze und eine Mikrosonde (Mikrosonde LM1, LEA Medizintechnik Giessen) via Magensonde (Stomach tube, CH 18, Länge 80 cm, P.J Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, GER) an die gastrale Mukosa des Magens angelegt.

Die kontinuierliche Ableitung und die voneinander getrennte Darstellung der Mikrozirkulation der oralen und gastralen Mukosa erfolgte dann mittels O2C (*oxygen to see*) (O2C Typ LW2222 Version 2, LEA Medizintechnik, Giessen, Med. Messtechnik, Medizinische Produkte, Giessen, Germany). Das eingesetzte Verfahren kombiniert die Weißlichtspektrofotometrie sowie die Laser-Doppler Messung in einem Gerät.

Diese Kombination ermöglicht die kontinuierliche Aufzeichnung und Darstellung von mikrovaskulärem Blutfluss (μflow), Blutfußgeschwindigkeit (μvelo), Hämoglobinmenge (rHb) sowie die mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung (μHbO_2) in den der Mikrozirkulation zugehörigen Gefäßen bis zu einem Durchmesser von 100 µm.

Dies garantiert eine isolierte Darstellung der Mikrozirkulation ohne Miteinbeziehung von Gefäßen größer 200 µm, welche nicht mehr der Mikrozirkulation zugehörig sind [40], [41].

Herbei dient das Laserlicht zur Bestimmung des μflow und der μvelo , wobei eine Bewegung der Erythrozyten zu einer Doppler-Verschiebung führt.

Die Frequenzverschiebung des Laserlichts wird gemessen und hieraus der μflow und die μvelo berechnet. Mit Hilfe der gleichzeitig stattfindenden Weißlichtspektrofotometrie kann über die Farbe des Blutes bzw. die Menge an absorbiertem Licht durch die Erythrozyten, der Hämoglobingehalt (rHb) und die Sauerstoffsättigung (SO_2) berechnet werden.

Hieraus ergibt sich der Wert der μHbO_2 [42]. Auf Grund der Zwei-Sonden-Technologie kann die orale- ($\mu\text{HbO}_{2\text{oral}}$) und gastrale Oxygenierung ($\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$) sowie der jeweilige μflow und die μvelo

getrennt voneinander aufgezeichnet und im Anschluss beurteilt und verglichen werden. [Vgl. Tabelle 1]

Diese Methodik wurde bereits in mehreren Studien evaluiert und auf ihre Reliabilität getestet [43]–[46]. Durch die kontinuierliche Ableitung und Darstellung konnte zu jeder Zeit eine ausreichende Signalqualität gewährleistet werden. Bei Signalabbrüchen oder Unregelmäßigkeiten erfolgte eine Reposition der Sonden.

2.7 Videomikroskopie mittels CytoCam

Zur weiteren Analyse der oralen Mikrozirkulation wurde intermittierend unter Einsatz von Videomikroskopie (CytoCam, Braedius Medica, Huizen, NLD) die Mikrozirkulation der oralen Mukosa untersucht.

Die eingesetzte Kamera zeichnet hierbei mittels des Prinzips der „*incident dark field illumination*“ bei einer Wellenlänge von 530 nm (dem isosbestischer Punkt von Hämoglobin) Erythrozyten unabhängig von der jeweiligen Sauerstoffsättigung auf. Durch die von der Kamera gefertigten Einzelaufnahmen mit einer Einzelbildrate von 101 *frames per second* (Fps) über jeweils 4 Sekunden konnte eine Bewegung der Erythrozyten innerhalb der zur oralen Mikrozirkulation zählenden Gefäße mit einem Durchmesser von bis zu 20 µm [47] dargestellt werden.

Hierdurch können Rückschlüsse über die Durchblutung der im Bildausschnitt befindlichen Gefäße gezogen werden [48], [49].

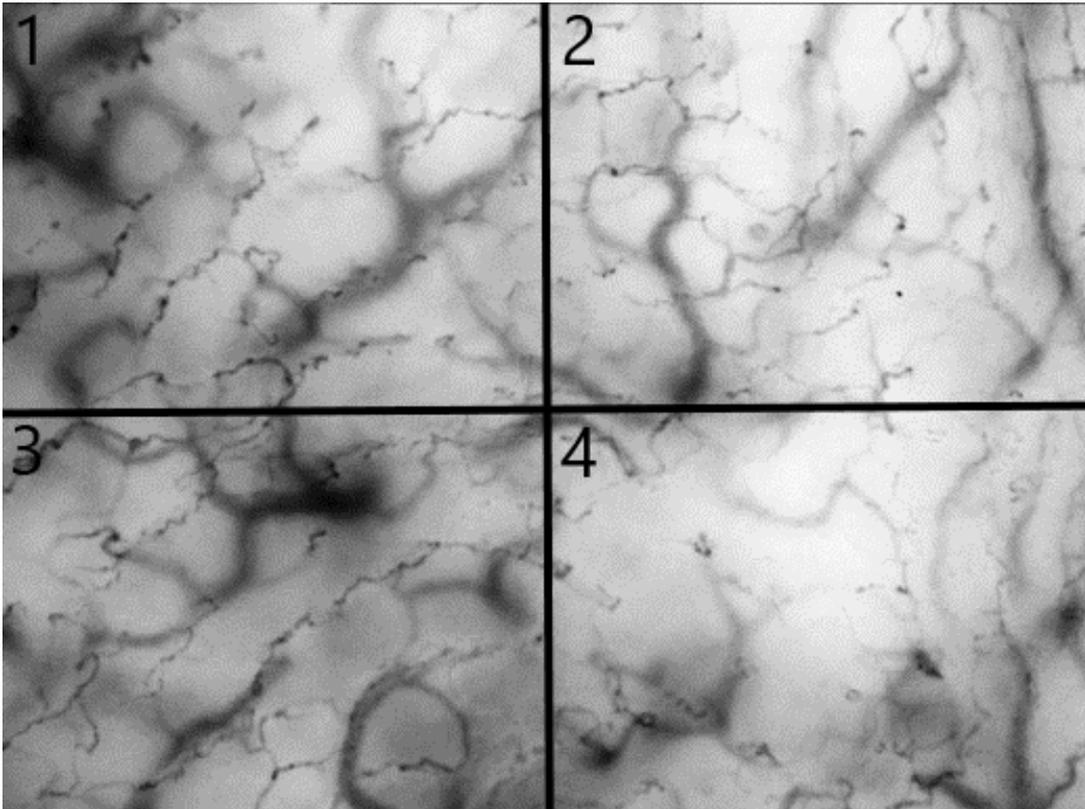
Um eine möglichst große Reliabilität und Vergleichbarkeit der Videos zu den einzelnen Messpunkten innerhalb aller Versuchsgruppen zu schaffen, wurden alle Videoaufnahmen durch denselben Experimentator durchgeführt.

Die im Anschluss stattfindende optische semiquantitative Bewertung des *microcirculatory flow index* (MFI) erfolgte bei allen Videos verblindet ebenfalls durch dieselbe Person.

Die optische Bewertung der Flussqualität MFI erfolgte nach De Backer et al., welche eine Bewertung in vier Kategorien (*absent* = 0, *intermittent* = 1, *sluggish* = 2, *normal* = 3) postulieren. Zur Bewertung wurde jedes Video in 4 Quadranten geteilt und jeder Quadrant einzeln nach De Baker et. al. bewertet (Abb. 1).

Im Anschluss erfolgte die Errechnung des Mittelwertes der 4 Quadranten. Diese Methode wurde bei allen erstellten Videos gleichermaßen angewendet [47], [50].

Abbildung 1



CytoCam-Aufnahme eines 1,55 x 1,16 mm großen Ausschnitts der oralen Mukosa, in 4-facher Vergrößerung. Dargestellt ist die nach De Backer et. al. empfohlene Bewertung des MFI mit Unterteilung des Bildausschnitts in 4 Quadranten und die Bewertung jedes einzelnen Quadranten [50].

Qualitativ ungenügende Videos wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Insgesamt entsprachen nur 5 von 216 Videos minderer Qualität, sodass sie ausgeschlossen werden mussten. Die Beurteilung der Qualität und die Kriterien für einen möglichen Ausschluss erfolgten ebenfalls nach De Baker et al. [50].

Weitere Parameter wie absolute Gefäßdichte (*total vessel density* (TVD)) und Dichte der durchbluteten Gefäße (*perfused vessel density* (PVD)) wurden mittels geeigneter Software (CytoCam Tools 1.7.8, Braedius Medical, Huizen NLD) anhand der aufgezeichneten Videos berechnet [48].

Die *proportion of perfused vessels* (PPV) konnte aus dem Quotienten von TVD/PVD berechnet werden und beschreibt den Anteil der perfundierten Gefäße an der Summe der im Bildausschnitt befindlichen Gefäße [48], [51].

Um Druckartefakte als mögliche Störfaktoren bei der Videomikroskopie zu minimieren wurden vor der Aufzeichnung die Durchblutung der größeren Gefäße bewertet und bei diskontinuierlichem Fluss die Kamera erneut aufgesetzt [50].

Abbildung 2.1

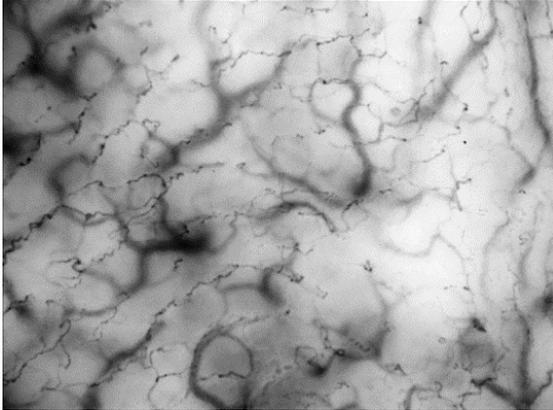
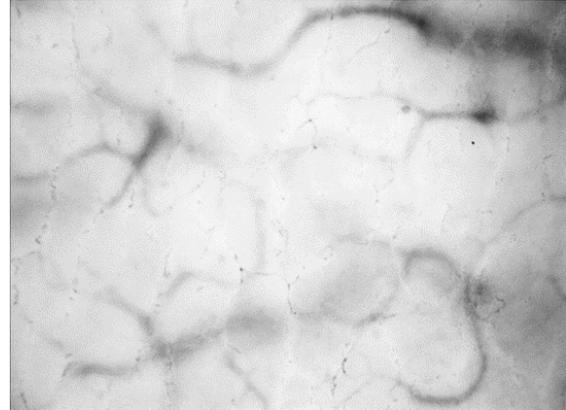


Abbildung 2.2



CytoCam-Aufnahme eines 1,55 x 1,16 mm großen Ausschnitts der oralen Mukosa, in 4-facher Vergrößerung.

Abb.2.1 zeigt einen Ausschnitt mit physiologischer Mikrozirkulation, Abb.2.2 zeigt einen Ausschnitt mit reduzierter Mikrozirkulation.

2.8 Barrierefunktion und Sucroselösung

Als Parameter für die gastrointestinale Barrierefunktion diente eine Bestimmung der Plasmakonzentrationen der Disaccharide Sucrose und Xylose. Hierfür erfolgten in regelmäßigen Abständen eine Blutprobengewinnung und die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der beiden Zucker. [Vgl. 2.5] Sucrose wurde hierfür zu Beginn eines jeden Versuchs via Magensonde (D- Sucrose, Carl Roth, Karlsruhe, GER) in einer Konzentration von 1,66 g/Kg/KG appliziert.

Im oberen Duodenum wird Sucrose physiologisch durch die Sucrase-Isomaltase gespalten und als Fruktose und Glukose resorbiert [52], [53].

Somit lässt der Nachweis von Sucrose im Plasma den Rückschluss auf eine gesteigerte gastrale Permeabilität zu. Xylose wird im physiologischen Zustand zum größten Teil im Dünndarm resorbiert. Eine Änderung der Plasmakonzentration kann daher Hinweis auf eine gestörte Dünndarmmukosa sein [54]. Gleichzeitig wird im Blut befindliche Sucrose und Xylose nicht weiter enzymatisch abgebaut, was eine Nachweisbarkeit sowie eine direkte Korrelation zum Ausmaß der Barrierefunktionsstörung zulässt [55], [56], [53], [57], [58]. Die zu analysierenden Blutproben wurden jeweils zum Versuchsbeginn unter Ausgangsbedingungen sowie zu Versuchsende gewonnen [Vgl. 2.5] [Vgl. 2.11], und im Anschluss bei 0°C für 15 min mit 3000 rcf zentrifugiert (Hettich Zentrifugen, Tuttingen, GER). Jeweils 30 µl des überständigen Plasmas wurden in ein Reaktionsgefäß überführt [Vgl. 2.5 Blutgasanalyse und Blutprobengewinnung] und dort zusammen mit 400 µl Extraktionsmedium ((Aceto (Aceton, Carl Roth, Karlsruhe, Germany). +Isopropanol (2- Propanol, Carl Roth, Karlsruhe, Germany) + 10 µM Ribitol (Adonitol, Carl Roth,

Karlsruhe, Germany), Verhältnis 2:1 + 10 µM)) mit Hilfe eines Vortex-Mixers (Vortex Genie 1 Touch Mixer; Scientific Industries, INC; Bohemia, USA) vermischt.

Nach gründlicher Vermischung wurde die Probe mittels Zentrifuge (Centrifuge 5417R, Eppendorf, Hamburg, GER) bei 0°C und 20800 rcf, für weitere 2 Minuten zentrifugiert.

Der Überstand wurde in ein weiteres Reaktionsgefäß überführt, und mit 3 l/min Stickstoff (Stickstoff verdichtet, Linde AG, Pullach, Germany) für 1 Minute sanft begast.

Die anschließende Lagerung bis zur Auswertung erfolgte bei Dunkelheit und bei -80°C. Zur Weiterverarbeitung wurden die Proben mittels *speed vacuum concentrator* getrocknet, und in einem externen Labor wie von Fiehn und Kind 2007 beschrieben, behandelt und mittels Gaschromatograph und Massenspektrometer analysiert [59].

2.9 Vasopressin und Vasopressinrezeptorblockade

Die Applikation eines Vasopressinrezeptorblockers (VB) oder eines Vehikels (NaCl) sowie die anschließende Applikation von Vasopressin oder des Vehikels (NaCl) erfolgte bei jedem Versuch verblindet. [Vgl.2.11]

Die Vasopressinrezeptorblockade wurde wie bereits durch Vollmer et. al 2013 beschrieben durchgeführt [2]. Hierbei wurde ein Bolus von 35 µg/kg des selektiven V1a-Rezeptorantagonisten ([Pmp¹, Tyr(Me)²]-Arg⁸-Vasopressin gelöst in 20 ml NaCl intravenös appliziert.

Die erfolgreiche Rezeptorblockade wurde am Ende eines jeden Experiments mittels einer Bolusgabe von 250mU Vasopressin ([Arg⁸]-Vasopressin, Peptanova, Sandhausen, Germany, AVP) überprüft. Unter physiologischen Bedingungen bewirkte dieser Bolus einen Anstieg des MAP um ca. 20 mmHg. Eine adäquate V1a-Rezeptorblockade wurde nach Ausbleiben eines adäquaten Anstiegs des MAP nach Applikation des Vasopressinbolus angenommen.

Die Halbwertszeit (HWZ) des verwendeten V1a-Antagonisten beträgt >4h, was eine zuverlässige Blockade des Rezeptors über die gesamte Versuchsdauer von 3 Stunden [Vgl. 2.11] sicherstellte. [60] Über die Versuchsdauer wurde Vasopressin ([Arg⁸]-Vasopressin, Peptanova, Sandhausen, Germany, AVP) gelöst in NaCl 0,9%, gemäß Versuchsprotokoll [Vgl. 2.11] kontinuierlich mittels Perfusor mit der Laufrate von 1ml/kg/h appliziert.

Bereits vor Versuchsbeginn erfolgte die verblindete Vorbereitung von 4 Perfusorspritzen mit den je nach Versuchsgruppe vorgeschriebenen unterschiedlichen Vasopressin-Konzentrationen oder Vehikeln. Zu jeder Konzentrationssteigerung erfolgte somit ein Wechsel der Perfusorspitzen bei gleichbleibender Laufrate. [Vgl. 2.11] In den jeweiligen Kontrollgruppen wurde Kochsalzlösung in gleicherweise kontinuierlich infundiert. Die Bestimmung der Vasopressinplasmakonzentration

erfolgte aus den im Versuchszeitraum gewonnen arteriellen Blutproben [Vgl. 2.5] in einem externen Labor (Labor Limbach, Heidelberg, GER). Analysiert wurden Plasmaproben, welche zum Ausgangspunkt und 30min nach der Applikation jeder Vasopressindosis gewonnen wurden. [Vgl. 2.11]

2.10 Versuchsgruppen

Versuchsgruppe 1: (NaCl/NaCl) Kontrollgruppe.

Es erfolgte eine i.v Bolus Applikation des Vehikels NaCl 0,9 % anstelle eines selektiven V1a-Rezeptorantagonisten, sowie die kontinuierliche Applikation von NaCl 0,9 % mit der konstanten Laufrate von 1 ml/kg/h i.v zu den Interventionszeitpunkten Dosis1- Dosis4

Versuchsgruppe 2: (VB/NaCl)

Es erfolgte eine selektive Blockade des V1a-Rezeptors mittels der i.v Applikation eines Bolus von 35 µg/kg des selektiven V1a-Rezeptorantagonisten gelöst in 20 ml NaCl sowie eine anschließende kontinuierliche Applikation des Vehikels NaCl 0,9 % mit der konstanten Laufrate von 1 ml/kg/h i.v zu den folgenden Interventionszeitpunkten.

Versuchsgruppe 3: (NaCl/Vasopressin)

Es erfolgte eine i.v Bolus Applikation des Vehikels NaCl 0,9 % anstelle eines selektiven V1a-Rezeptorantagonisten gefolgt von einer kontinuierlichen Applikation von vier in ihrer Dosis ansteigenden Dosen Vasopressin mit einer konstanten Laufrate von 1 ml/kg/h i.v.

(Dosis1 0,001 ng/kg/min, Dosis2 0,01 ng/kg/min, Dosis3 0,1 ng/kg/min, Dosis4 1 ng/kg/min)

Versuchsgruppe 4 (VB/Vasopressin)

Nach vorheriger Blockade des V1a-Rezeptors mittels der i.v Applikation eines Bolus von 35 µg/kg des selektiven V1a-Rezeptorantagonisten gelöst in 20 ml NaCl erfolgte eine, in ihrer Dosis ansteigende kontinuierliche i.v Applikation von Vasopressin in den gemäß Versuchsprotokoll angegebenen aufsteigenden Dosen.

(Dosis1 0,001 ng/kg/min, Dosis2 0,01 ng/kg/min, Dosis3 0,1 ng/kg/min, Dosis4 1 ng/kg/min)

2.11 Versuchsprotokoll

Abbildung 3

	0:00h	0:30h	1:00h	1:30h	2:00h	2:30h	3:00h
Kontrollgruppe NaCl/NaCl	Ausgangswert	NaCl i.v. SUCROSE oral	1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	250mU ADH
			1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	
Versuchsgruppe VB/NaCl	Ausgangswert	V1A-Blocker i.v. SUCROSE oral	1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	250mU ADH
			1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	1ml/kg/h	
Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin	Ausgangswert	NaCl i.v. SUCROSE oral	0,001	0,01	0,1	1	250mU ADH
			Vasopressin-Infusion (ng/kg/min)	0,01	0,1	1	
Versuchsgruppe VB/Vasopressin	Ausgangswert	V1A-Blocker i.v. SUCROSE oral	0,001	0,01	0,1	1	250mU ADH
			Vasopressin-Infusion (ng/kg/min)	0,01	0,1	1	

Abb. 3: Versuchsablauf im Zeitverlauf. Dargestellt sind alle 4 Versuchsgruppen sowie die durchgeführten Interventionen und Interventionszeitpunkte.

2.12 Versuchsablauf

Alle Versuche begannen zur selben Uhrzeit um einen etwaigen Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf die Ergebnisse zu minimieren. Hierfür wurde das jeweilige im Versuch befindliche Tier nach vorheriger Freigabe durch den mit der Betreuung der Tiere beauftragten Veterinärmediziner von den Experimentatoren aus der zur Heinrich-Heine-Universität gehörigen ZETT abgeholt und anschließend stressfrei und reizarm in das Labor verbracht.

Zur weiteren Stressreduktion erfolgten die Versuche in einem abgedunkelten, vorgeheizten sowie schallgedämmten Versuchslabor.

Im Labor begaben sich die Tiere mit Hilfe der Experimentatoren nahezu selbständig auf den gepolsterten Operationstisch. Im Anschluss erfolgte, nach vorheriger vorsichtiger Entfernung des Fells an der Punktionsstelle mittels Rasierer, die Anlage einer Venenverweilkanüle 18 Gauge an den linken Vorderlauf. Über diesen venösen Zugang erfolgte nun die Narkoseeinleitung mittels Propofol. [Vgl. 2.3.1]

Im Anschluss erfolgte die endotracheale Intubation unter laryngoskopischer Sichtkontrolle und die volumenkontrollierte maschinelle Beatmung der Tiere. Die Narkose wurde mittels Sevofluran aufrechterhalten. [Vgl. 2.3.2]

Die Beatmungsqualität wurden mittels eines Atemgasmonitors kontinuierlich dargestellt. Zum Schutz der Augen der Tiere vor Austrocknung erfolgte nach Narkoseeinleitung die Anlage eines Augensalbenverbands (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Bayer Vital, Leverkusen GER).

Im Anschluss erfolgte die Ableitung eines Oberflächen-Elektrokardiogramms, sowie die Anlage des Thermodilutionskatheters in Seldinger-Technik. [Vgl. 2.4.1]

Die Korrektheit der Lage wurde bei einer realistisch erscheinenden arteriellen Blutdruckkurve sowie einer regelrechten EKG-Morphologie angenommen. Anschließend erfolgte der Anschluss eines Pulskontur-Herzzeitvolumen-Messgeräts (PICCO). Hiermit wurde im Versuch punktuell alle 30 min zu den entsprechenden Interventionszeitpunkten [Vgl. 2.11] das Herzzeitvolumen mittels Thermodilution bestimmt. Des Weiteren erfolgte über diesen Katheter eine kontinuierliche Ableitung des arteriellen Blutdrucks sowie die Gewinnung von arteriellen Blutproben zu den entsprechenden Zeitpunkten. [Vgl. 2.5] [Vgl. 2.11]

Im Anschluss wurde ein Relaxometer an den linken Hinterlauf des Tieres angebracht [Vgl. 2.3.3] und die Muskelrelaxation mittels Rocuronium durchgeführt. [Vgl. 2.3.1]

Es folgte die Anlage einer Magensonde zur späteren Applikation der Sucroslösung. [Vgl. 2.8]

Die Sonde für die Aufzeichnung der gastraln Mikrozirkulation an der Schleimhaut des Magens wurde im Anschluss ebenfalls via Magensonde platziert. Die Sonde für die Aufzeichnung der oralen Mikrozirkulation wurde schonend in die Lefze eingelegt. [Vgl. 2.6]

Bis zum Erreichen von stabilen Bedingungen der aufgezeichneten Parameter sowie einer konstanten Narkosegaskonzentration erfolgten nun keine weiteren Interventionen. Von stabilen Bedingungen wurde ausgegangen, wenn sich über einen Zeitraum von mehreren Minuten keine signifikanten Änderungen in allen abgeleiteten Parametern ergaben und die vorher bestimmten Zielparameter für die Beatmung [Vgl. 2.3.2] erreicht wurden. Nun erfolgte die Erhebung der ersten Messdaten zum so genannten Ausgangszeitpunkt. [Vgl. 2.11]

Diese beinhalteten zwei aufeinander folgenden Bestimmungen des Herz-Zeit-Volumen mittels Thermodilution sowie die Gewinnung einer ersten Blutprobe und einer Blutgasanalyse. Zusätzlich wurden mittels CytoCam [Vgl. 2.7] fünf aufeinanderfolgende Videos der Mikrozirkulation der oralen Mukosa angefertigt.

Im Anschluss wurde dem Tier über die vorher angelegte Magensonde ein Bolus einer Sucroslösung verabreicht. [Vgl. 2.8]

Darauf folgte die randomisierte und verblindete Einteilung in die jeweilige Versuchsgruppe. [Vgl. 2.10]

Die Erhebung der Messdaten und die Gewinnung der Blutproben erfolgten jeweils im Anschluss an die über 30 min andauernde kontinuierliche Infusion der entsprechenden Versuchskonzentration. [Vgl. 2.11]

Die Auswertung der zu den jeweiligen Messzeitpunkten gewonnenen Blutgasanalysen erfolgte umgehend mittels entsprechenden Geräts. Die Blutproben wurden nach ihrer Gewinnung zentrifugiert das überständige Plasma abpipettiert bis zur späteren Bearbeitung gelagert. [Vgl. 2.5]

Im Anschluss an die Gewinnung der Messdaten erfolgte eine Kontrolle der erfolgreichen V1a-Rezeptorblockade mittels Bolus von 250 mU Vasopressin i.v. und anschließender Erfassung der Änderung der Daten der Hämodynamik. [Vgl. 2.9]

Nach erfolgreichem Vasopressin-Bolus-Test wurde die Anästhesie beendet und der Hund behutsam unter Relaxometrie-Kontrolle ausgeleitet und bis zum vollständigen Erlangen aller Schutzreflexe sowie Geh- und Stehvermögens von den Experimentatoren im Labor überwacht. Anschließend wurde das Tier zurück in die ZETT verbracht. Im Anschluss erfolgte die Nachbearbeitung der gewonnenen Blutproben sowie deren sorgfältige Lagerung bis zur späteren Auswertung in einem externen Labor. [Vgl. 2.5]

2.13 Statistik und verwendete Daten

Die verwendeten Daten wurden während der letzten 5 Minuten der Ausgangsbedingungen bzw. Interventionszeiträume unter *steady state* Bedingungen erhoben. Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung aller sechs Hunde.

Ein Test auf Normalverteilung der gewonnenen Daten erfolgte mittels Q-Q-Plots (IBM SPSS Statistics, International Business Machine Corp., USA).

Unterschiede innerhalb und zwischen den Interventionen wurde mittels Zwei-Faktoren-Varianzanalyse (*two-Way* ANOVA) für multiple Vergleiche sowie einem Dunnett post hoc Test getestet. Die Analyse der Gruppen NaCl/Vasopressin vs. VB/Vasopressin erfolgte mittels Zwei-Faktoren-Varianzanalyse (*two-Way* ANOVA) und einem Bonferoni post hoc Test (GraphPad Prism Version 6.05 für Windows, GraphPad Software, La Jolla Californien USA).

Eine vorher durchgeführte Poweranalyse (G*Power Version 3.1.9.2) ergab eine Power von $> 0,8$ zur Erkennung von Unterschieden zwischen den verschiedenen Interventionen für $n = 6$ in 4 Gruppen, bei wiederholten Messungen, $\alpha < 0,05$ und η^2 von 0,5 (berechnet aus vorherigen Experimenten).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht. [1]

3.1 Mikrozirkulation

In der Kontrollgruppe (Versuchsgruppe NaCl/NaCl) konnten über den gesamten Versuchszeitraum konstante Werte der μHbO_2 der gastralen Mukosa dargestellt werden. Ein Anstieg der μHbO_2 konnte in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin, nach Applikation von Dosis1 (0,001 ng/kg/min) und Dosis2 (0,01 ng/kg/min), beobachtet werden. Hier steigerte sich die Oxygenierung der gastralen Mukosa von $80 \pm 7 \%$ auf $87 \pm 4 \%$ nach Dosis1 respektive $87 \pm 6 \%$ nach Dosis2. [Vgl. Abb.4] Eine weitere Dosisescalation wie in Dosis3 (0,1 ng/kg/min) oder Dosis4 (1 ng/kg/min) vorgenommen, erzielte keinen weiteren positiven Effekt. Jedoch konnte beobachtet werden, dass sich nach Applikation der Dosis4 die Oxygenierung der gastralen Mukosa ($\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$) verglichen mit dem Ausgangswert der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin deutlich reduzierte. ($80 \pm 7 \%$ vs. $59 \pm 16 \%$). Eine vorherige Blockade des V1a-Rezeptors (Gruppe4 VB/Vasopressin) hob die nach Dosis1 und Dosis2 beschriebene Effekte auf. [Vgl. Abb.4]

Abbildung 4

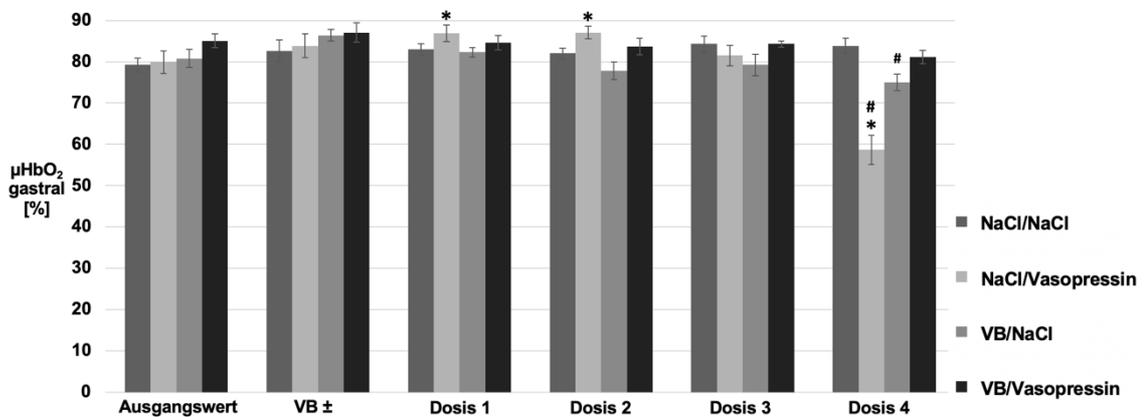


Abb.4 Mikrovaskulärer Blutfluss der gastralen Mikrozirkulation, aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, * $p < 0,05$ vs. Ausgangswert, # vs. Kontrollgruppe.

Der beschriebene Effekt auf die $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ konnte auch beim gastralen Fluss ($\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$) beobachtet werden. Hier konnte in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin ein Anstieg von 149 ± 79 aU im Ausgangswert auf 237 ± 78 aU nach Dosis1 und 221 ± 87 aU nach Dosis2 dargestellt werden. Nach Applikation der Dosis3 ergab sich keine signifikante Änderung des $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$. Der reduzierende Effekt der Dosis4 auf die $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ konnte ebenfalls beim $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ beobachtet werden. Hier zeigte sich verglichen mit der Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion

des $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ nach Applikation der Dosis4 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin (201 ± 109 aU Kontrollgruppe vs. 147 ± 77 aU nach Dosis4 Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin). [Vgl. Abb. 5] Ein Verlust dieses Effekts unter vorheriger V1a-Rezeptorblockade in der Versuchsgruppe VB/Vasopressin wie bei der $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ beobachtet, konnte beim $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ nicht beobachtet werden. [Vgl. Abb. 5] In der Versuchsgruppe VB/Vasopressin imponierten nach Dosis1 und Dosis2 signifikant erhöhte Werte beim $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ verglichen mit dem Ausgangswert (Ausgangswert 180 ± 106 aU, Dosis 1 272 ± 89 aU, Dosis2 278 ± 93 aU). Eine alleinige V1a-Rezeptorblockade in Versuchsgruppe VB/NaCl führte nach Applikation des V1a-Rezeptorantagonisten zu einer direkten Erhöhung des $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ verglichen mit dem Ausgangswerts 172 ± 79 aU vs. 246 ± 108 aU. Im weiteren Versuchsverlauf dieser Versuchsgruppe kam es jedoch zu keiner weiteren signifikanten Änderung. [Vgl. Abb. 5] Eine signifikante Beeinflussung der gastralen Flussgeschwindigkeit $\mu\text{velo}_{\text{gastral}}$ durch Vasopressin konnte nicht dargestellt werden. [Vgl. Tabelle 1]

Abbildung 5

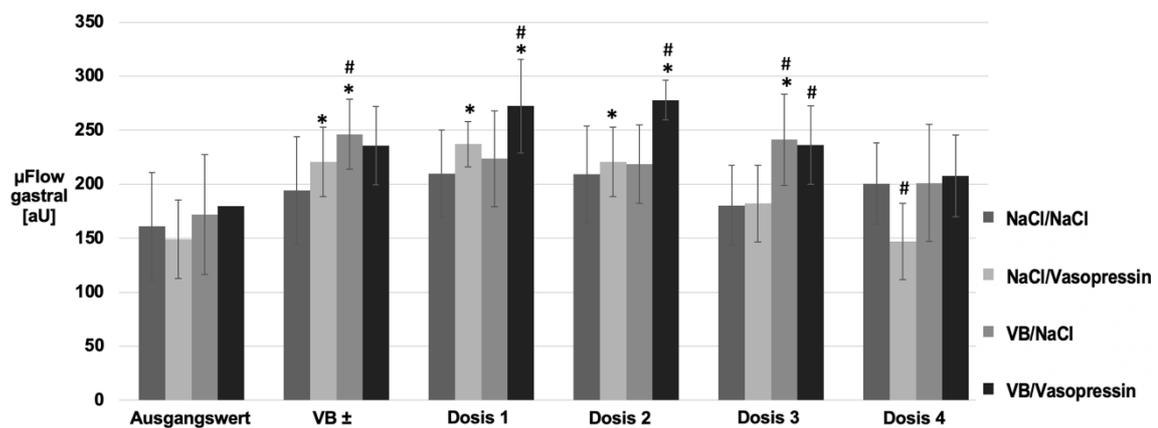


Abb.5 Mikrovaskulärer Blutfluss der gastralen Mikrozirkulation, aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, * $p < 0,05$ vs. Ausgangswert, # vs. Kontrollgruppe

Anders als bei der gastralen Mukosa konnte keine signifikante Änderung der oralen Mikrozirkulation nach der Applikation von Dosis1 und Dosis2 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin detektiert werden. Die bei diesen Konzentrationen erhobenen Werte blieben verglichen mit dem Ausgangswert der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin (83 ± 3 %) konstant (Dosis1 80 ± 4 % und Dosis2 79 ± 5 %). In der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin führte die Applikation der Dosis4 zu einer signifikanten Reduktion der $\mu\text{HbO}_{2\text{oral}}$. Verglichen mit dem eigenen Ausgangswert sowie verglichen mit der Kontrollgruppe konnte eine Reduktion von 83 ± 3 % (Ausgangswert Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin) bzw. 82 ± 3 %

(Ausgangswert Kontrollgruppe) auf 51 ± 5 % (Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin Dosis4) beobachtet werden. [Vgl. Abb.6.1]

Eine vorherige Blockade des V1a-Rezeptors hob den reduzierenden Effekt auf die orale μHbO_2 nach Applikation von Dosis4 übereinstimmend mit den Beobachtungen des Effektes auf die $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ auf. Nach V1a-Rezeptorblockade zeigte sich ein Anstieg der $\mu\text{HbO}_{2\text{oral}}$ in den Gruppen VB/NaCl sowie VB/Vasopressin im Vergleich mit dem Ausgangswert der Kontrollgruppe (82 ± 3 % vs. 87 ± 4 % VB/NaCl bzw. 85 ± 3 % VB/Vasopressin). [Vgl. Abb.6.1]

Eine signifikante Änderung des $\mu\text{flow}_{\text{oral}}$ zum Ausgangswert konnte nur nach Applikation von Dosis4 Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin beobachtet werden. (122 ± 49 aU Ausgangswert vs. 53 ± 25 aU Dosis4). Nach Dosis1 und Dosis2 imponierten keine signifikanten Änderungen. [Vgl. Abb.6.2]

Übereinstimmend mit den Beobachtungen eines ausbleibenden Effektes auf die $\mu\text{velo}_{\text{gastral}}$ konnte bei der $\mu\text{velo}_{\text{oral}}$ ebenfalls keine signifikanten Veränderungen dargestellt werden. [Vgl. Tabelle 1]

Abbildung 6.1

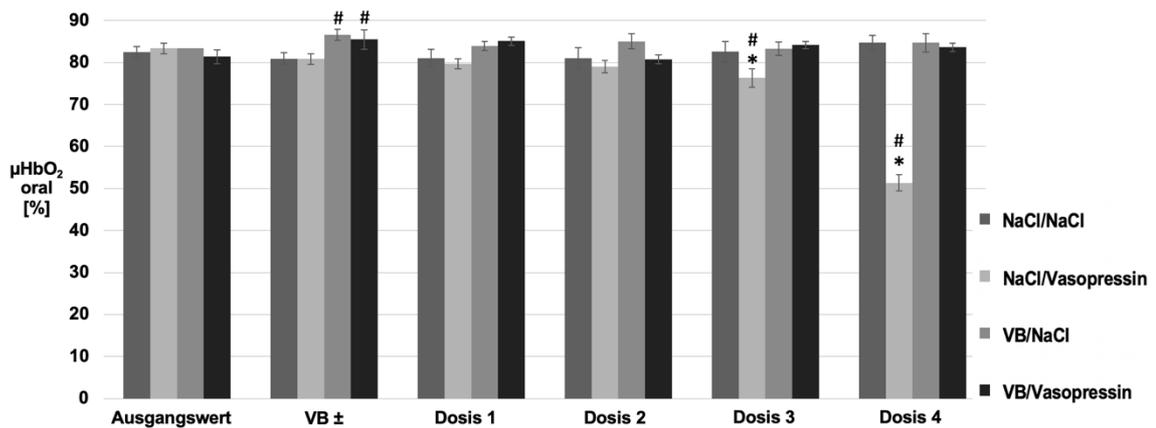


Abbildung 6.2

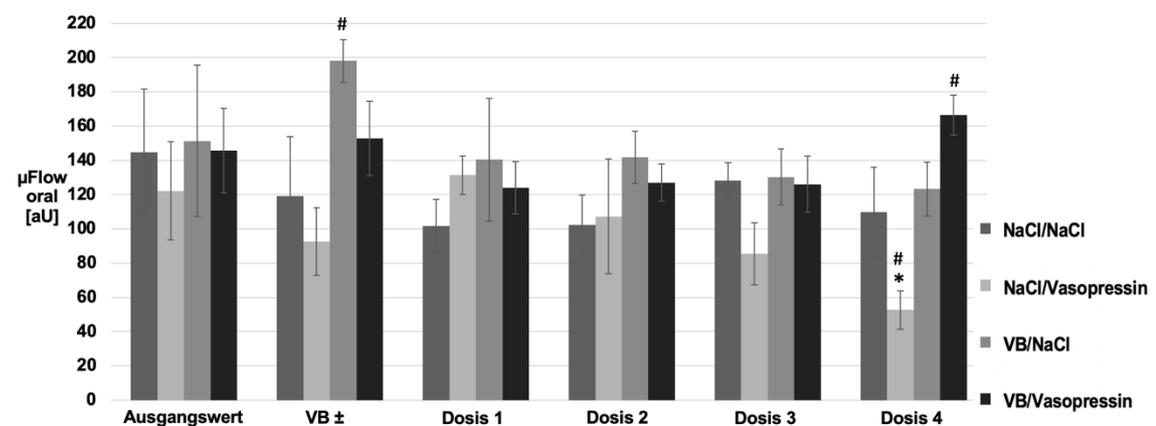


Abb 6.1 orale mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung Abb. 6.2 mikrovaskulärer Blutfluss der oralen Mukosa, aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, * $p < 0,05$ vs. Ausgangswert, # vs. Kontrollgruppe.

Tabelle 1

Parameter	Versuchsgruppe	Ausgangswert 00:30h	± VB 01:00h	Dosis 1 01:30h	Dosis 2 02:00h	Dosis 3 02:30h	Dosis 4 03:00h
μHbO₂ oral [%]	NaCl/NaCl	82 ± 3	81 ± 5	81 ± 6	81 ± 6	83 ± 4	85 ± 5
	NaCl/Vasopressin	83 ± 3	81 ± 3	80 ± 4	79 ± 5	76 ± 5*#	51 ± 5*#
	VB/NaCl	83 ± 3	87 ± 4#	84 ± 4	85 ± 5	83 ± 4	85 ± 3
	VB/Vasopressin	81 ± 6	85 ± 3#§	85 ± 3§	81 ± 2	84 ± 2§	84 ± 2§
μflow oral [aU]	NaCl/NaCl	145 ± 85	119 ± 38	102 ± 43	102 ± 25	128 ± 64	110 ± 32
	NaCl/Vasopressin	122 ± 49	93 ± 27	131 ± 82	107 ± 44	85 ± 28	53 ± 25*#
	VB/NaCl	151 ± 30	198 ± 88#	140 ± 37	142 ± 40	130 ± 38	123 ± 23
	VB/Vasopressin	146 ± 53	153 ± 37	124 ± 27	127 ± 40	126 ± 29	166 ± 64#§
Velocity oral [aU]	NaCl/NaCl	25 ± 10	24 ± 8	21 ± 7	22 ± 4	24 ± 10	21 ± 4
	NaCl/Vasopressin	22 ± 6	19 ± 3	23 ± 8	21 ± 5	19 ± 3	16 ± 2
	VB/NaCl	26 ± 3	29 ± 9	25 ± 5	24 ± 5	24 ± 4	24 ± 3
	VB/Vasopressin	25 ± 7	25 ± 6	23 ± 5	25 ± 7	23 ± 3	26 ± 8
rHb oral [aU]	NaCl/NaCl	94 ± 10	90 ± 8	87 ± 10*	89 ± 6	88 ± 6	89 ± 6
	NaCl/Vasopressin	91 ± 3	88 ± 5	89 ± 6	89 ± 5	83 ± 5*	72 ± 9*#
	VB/NaCl	94 ± 6	95 ± 9	91 ± 6	92 ± 7	91 ± 6	88 ± 8
	VB/Vasopressin	95 ± 7	93 ± 6	91 ± 7	92 ± 7	91 ± 8§	94 ± 8§
μHbO₂ gastral [%]	NaCl/NaCl	79 ± 7	83 ± 3	83 ± 3	82 ± 5	84 ± 4	84 ± 5
	NaCl/Vasopressin	80 ± 7	84 ± 5	87 ± 4*	87 ± 6*	81 ± 9	59 ± 16*#
	VB/NaCl	81 ± 3	86 ± 3	82 ± 5	78 ± 6	79 ± 5	75 ± 6#
	VB/Vasopressin	85 ± 6	87 ± 4	85 ± 5	84 ± 2	84 ± 4	81 ± 4§
μflow gastral [aU]	NaCl/NaCl	161 ± 122	194 ± 99	210 ± 109	209 ± 91	180 ± 92	201 ± 109
	NaCl/Vasopressin	149 ± 79	221 ± 51*	237 ± 78*	221 ± 87*	182 ± 86	147 ± 77#
	VB/NaCl	172 ± 79	246 ± 108*#	224 ± 89	219 ± 103	241 ± 133*#	201 ± 91
	VB/Vasopressin	180 ± 106	236 ± 45	272 ± 89*#	278 ± 93*#	236 ± 73#	208 ± 44§
Velocity gastral [aU]	NaCl/NaCl	20 ± 8	20 ± 6	20 ± 5	20 ± 5	18 ± 5	20 ± 6
	NaCl/Vasopressin	19 ± 5	22 ± 3	23 ± 4	22 ± 5	20 ± 5	17 ± 4
	VB/NaCl	20 ± 5	23 ± 6	22 ± 5	22 ± 6	23 ± 8#	22 ± 7
	VB/Vasopressin	20 ± 6	20 ± 2	23 ± 4	23 ± 5	21 ± 4	21 ± 3§
rHb gastral [aU]	NaCl/NaCl	60 ± 9	58 ± 11	57 ± 10	57 ± 12	57 ± 10	56 ± 14
	NaCl/Vasopressin	54 ± 15	57 ± 12	57 ± 12	59 ± 13	56 ± 11	47 ± 14*#
	VB/NaCl	58 ± 6	59 ± 10	55 ± 10	55 ± 10	54 ± 11	51 ± 10*
	VB/Vasopressin	60 ± 13	60 ± 8	57 ± 8	59 ± 10	59 ± 13	57 ± 11§

Tab.1: Ergebnisse des Mikrozirkulationsmonitorings aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standartabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, *p<0,05 vs. Ausgangswert, # vs. Kontrollgruppe, § NaCl/Vasopressin vs. VB/Vasopressin 2-Way ANOVA + Bonferroni-Test.

Die mittels Weisslichtspektrofotometrie und Laser-Doppler Verschiebung erhobenen Ergebnisse [Vgl. 2.6] konnten auch in Teilen durch die Videomikroskopie [Vgl. 2.7] bestätigt werden.

So zeigte sich eine signifikante Änderung der *total vessel density* (TVD) der oralen Mukosa nach Applikation der Dosis 4 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe.

Hier konnte eine Reduktion von $18 \pm 2,7$ mm/mm² (Dosis4 Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin) im Vergleich zu $19 \pm 1,6$ mm/mm² (Ausgangswert Kontrollgruppe) beobachtet werden.

Gleiches konnte auch für die *perfused vessel density* (PVD) dargestellt werden.

Hier reduzierte sich die Anzahl der PVD von $11 \pm 2,2$ mm/mm² (Ausgangswert der Kontrollgruppe) auf $6 \pm 3,9$ mm/mm² (Dosis4 Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin). [Vgl. Abb.7.1]

Auch bei dem als ein Maß für die Flussqualität dienenden *microcirculatory flow index* (MFI) konnte eine Reduktion von $2,1 \pm 0,3$ nach Dosis4 (Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin) im Vergleich zum Ausgangswert ($2,9 \pm 0,3$) dargestellt werden. [Vgl. Abb.7.2]

Eine statistische Signifikanz in den anderen Versuchsdosen Dosis1-Dosis3 auf die mittels Videomikroskopie erhobenen Parameter in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin verglichen mit dem eigenen Ausgangswert ergaben sich nicht.

Wie auch beim MFI oder der TVD konnte der reduzierende Effekt von Vasopressin auf die *perfused vessel density* (PVD) nach Applikation der Dosis4 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin nach vorheriger Blockade des V1a-Rezeptors (Versuchsgruppe VB/Vasopressin) nicht mehr dargestellt werden. [Vgl. Abb.7.1]

Abbildung 7.1

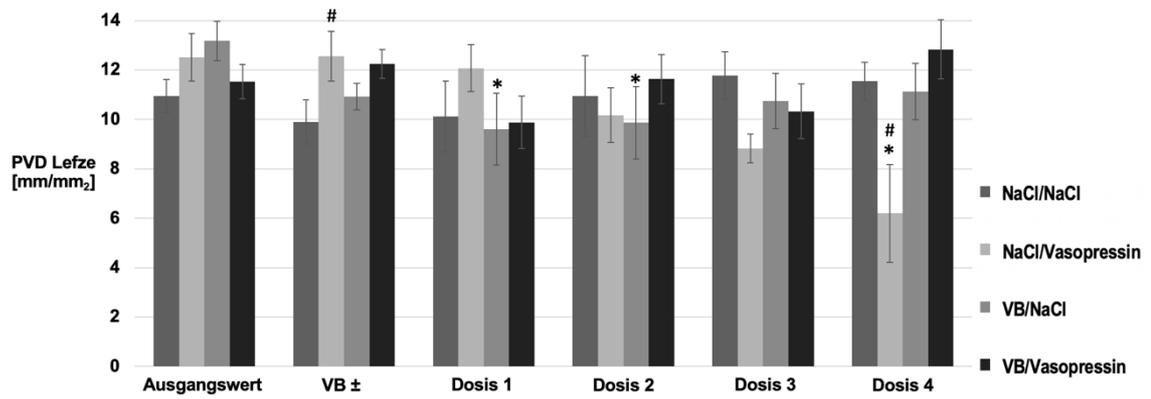


Abbildung 7.2

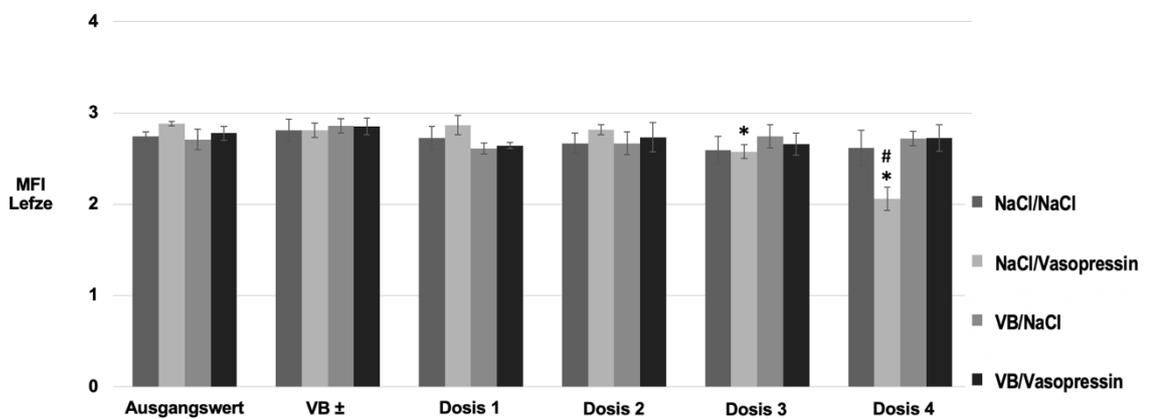


Abb. 7.1 *perfused vessel density*, Abb. 7.2 *microcirculatory flow index*, aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, * $p < 0,05$ vs. Ausgangswert bzw. # vs. Kontrollgruppe.

Tabelle 2

Parameter	Versuchsgruppe	Ausgangswert 00:30h	± VB 01:00h	Dosis 1 01:30h	Dosis 2 02:00h	Dosis 3 02:30h	Dosis 4 03:00h
TVD [mm/mm2]	NaCl/NaCl	19 ± 1,6	19 ± 2,1	20 ± 1,5	20 ± 1,0	20 ± 1,5	20 ± 2,1
	NaCl/Vasopressin	21 ± 1,3	20 ± 1,3	20 ± 2,1	20 ± 1,2	20 ± 2,2	18 ± 2,7 *
	VB/NaCl	20 ± 0,9	20 ± 1,9	19 ± 1,3 *	18 ± 1,3 **	19 ± 1,6	20 ± 1,3
	VB/Vasopressin	19 ± 1,1	19 ± 1,2	19 ± 1,8	20 ± 2,3	19 ± 1,6	20 ± 1,2
PVD [mm/mm2]	NaCl/NaCl	11 ± 2,2	10 ± 3,5	10 ± 4,0	11 ± 2,3	12 ± 1,9	12 ± 2,2
	NaCl/Vasopressin	13 ± 2,5	13 ± 2,3 #	12 ± 2,7	10 ± 1,4	9 ± 4,9	6 ± 3,9 **
	VB/NaCl	13 ± 1,3	11 ± 3,6	10 ± 3,6 *	10 ± 2,8 *	11 ± 2,8	11 ± 3,7
	VB/Vasopressin	12 ± 1,4	12 ± 2,6	10 ± 2,4	12 ± 2,7	10 ± 2,9	13 ± 3,8 §
PPV [%]	NaCl/NaCl	56 ± 8,9	49 ± 16,7	49 ± 19,2	53 ± 9,6	57 ± 8,8	56 ± 8,2
	NaCl/Vasopressin	61 ± 11,0	62 ± 8,0 #	60 ± 12,9	51 ± 8,1	43 ± 20,8	32 ± 14,6 **
	VB/NaCl	63 ± 5,9	52 ± 13,9	49 ± 17,8	52 ± 12,2	53 ± 12,6	54 ± 16,5
	VB/Vasopressin	59 ± 7,4	62 ± 9,5	49 ± 8,7	56 ± 8,5	53 ± 12,6	61 ± 14,7 §
APSI (Software)	NaCl/NaCl	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,7	3,0 ± 0,5	2,9 ± 0,3
	NaCl/Vasopressin	3,5 ± 1,0	3,8 ± 1,2 #	3,6 ± 1,2	3,0 ± 0,5	2,5 ± 0,7	2,7 ± 1,2
	VB/NaCl	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,8 ± 0,8	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,7
	VB/Vasopressin	3,3 ± 0,2	3,5 ± 0,7	2,9 ± 0,7	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,5	3,1 ± 0,6
MFI (Software)	NaCl/NaCl	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,4
	NaCl/Vasopressin	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,3	2,6 ± 0,4 *	2,1 ± 0,3 **
	VB/NaCl	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,3
	VB/Vasopressin	2,8 ± 0,2	2,9 ± 0,1	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,3 §

Tab.2: Ergebnisse der Videomikroskopie aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, *p<0,05 vs. Ausgangswert, # vs. Kontrollgruppe, § NaCl/Vasopressin vs. VB/Vasopressin 2-Way ANOVA + Bonferroni-Test

3.2 Hämodynamik

Nach Applikation von Dosis1 und Dosis2 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie dem eigenen Ausgangswert keine Änderungen für das Sauerstoffangebot (DO_2), das Herzzeitvolumen (HZV), das Schlagvolumen (SV) und die Herzfrequenz (Hf) dargestellt werden. [Vgl. Tabelle 3] [Vgl. Abb.8]

Die Applikation von Dosis3 und Dosis4 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin führten hingegen zu einer signifikanten Änderung der Hämodynamik. [Vgl. Tabelle 3] [Vgl. Abb. 8]

So konnte in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin eine Reduktion des HZV im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe von 84 ± 4 ml/kg/min auf 78 ± 6 ml/kg/min nach Dosis3 bzw. auf 68 ± 6 ml/kg/min nach Dosis4 beobachtet werden.

Ebenfalls konnten in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin ähnliche Ergebnisse für das DO_2 erfasst werden. Hier reduzierte sich das DO_2 nach Applikation der Dosis4 verglichen mit dem Ausgangswert der Kontrollgruppe von $14 \pm 1,2$ ml/kg/min auf $11 \pm 1,3$ ml/kg/min (Dosis4 Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin). [Vgl. Abb. 8.4] [Vgl. 3.1]

Hinsichtlich des MAP sowie der Hf konnten im Vergleich zum eigenen Ausgangswert nach Applikation von Dosis3 und Dosis4 der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin ein Anstieg des MAP sowie ein Abfall der Hf beobachtet werden. [Vgl. Tabelle 3] [Vgl. Abb.8.2]

Für alle Versuchsdosen der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin konnte ein Anstieg des totalen peripheren Widerstands (SVR) im Vergleich zum eigenen Ausgangswert dargestellt werden. [Vgl. Abb. 8.3]

Eine vorherige V1a-Rezeptorblockade (Versuchsgruppen VB/Vasopressin und Versuchsgruppe VB/NaCl) führte hingegen zu einem signifikanten Abfall des SVR verglichen mit dem Ausgangswert der Kontrollgruppe. [Vgl. Abb. 8.3]

Abbildung 8 Hämodynamik

Abbildung 8.1

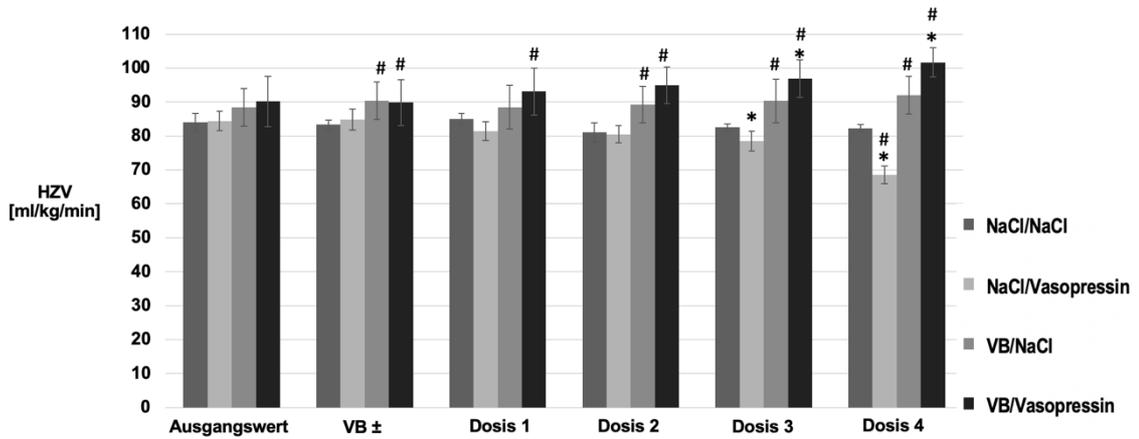


Abbildung 8.2

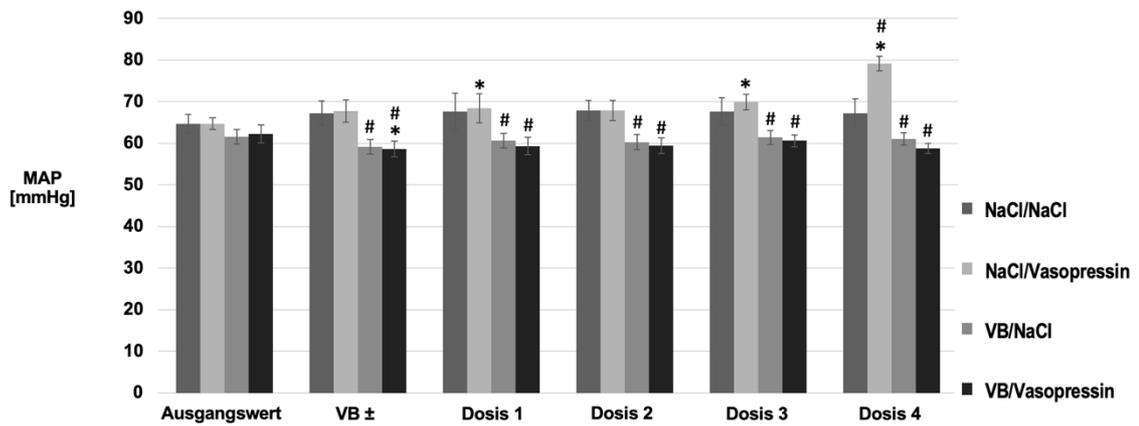


Abb. 8.1 Herzzeitvolumen, Abb. 8.2 mittlere arterieller Blutdruck, aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, * $p < 0,05$ vs. Ausgangswert bzw. # vs. Kontrollgruppe

Abbildung 8.3

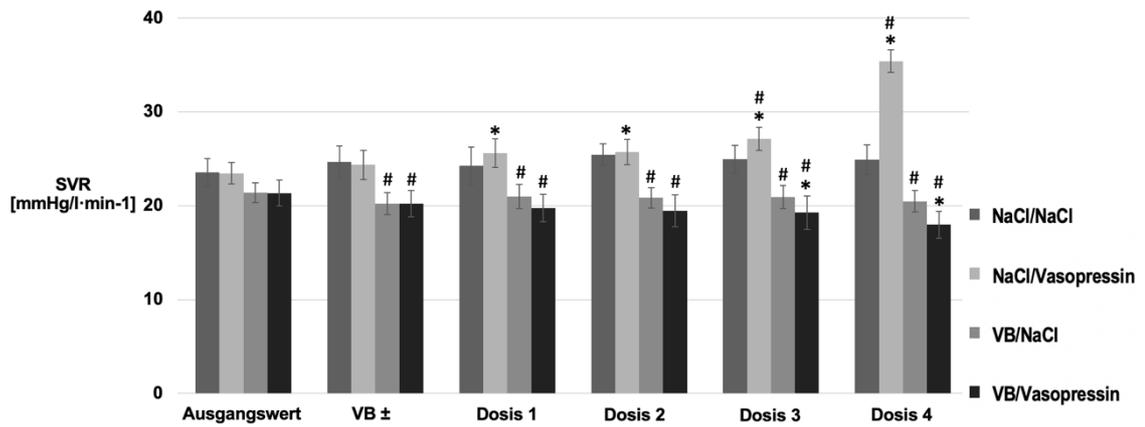


Abbildung 8.4

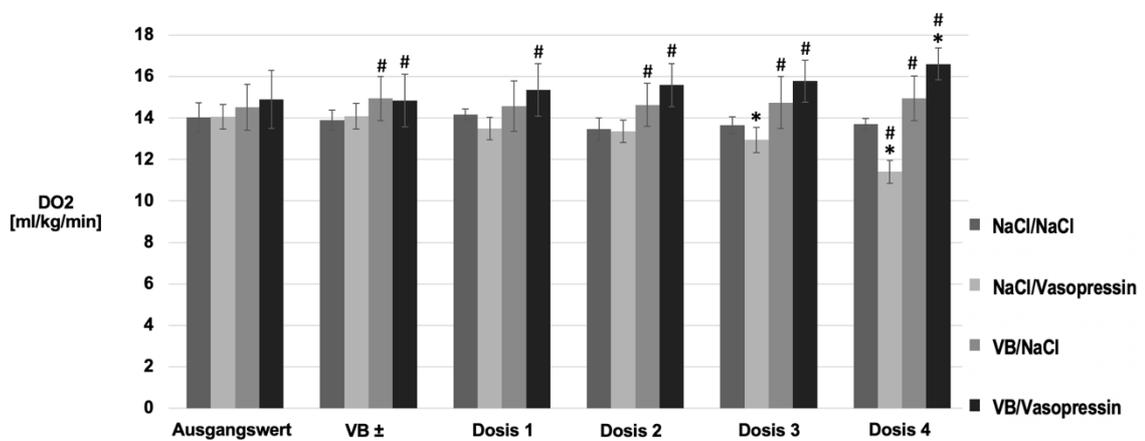


Abb. 8.3 systemischer vaskulärer Widerstand, Abb. 8.4 systemisches Sauerstoffangebot, aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, *p<0,05 vs. Ausgangswert bzw. # vs. Kontrollgruppe

Tabelle 3

Parameter	Versuchsgruppe	Ausgangswert 00:30h	± VB 01:00h	Dosis 1 01:30h	Dosis 2 02:00h	Dosis 3 02:30h	Dosis 4 03:00h
DO2 [ml/kg/min]	NaCl/NaCl	14 ± 1,2	14 ± 0,7	14 ± 1,4	13 ± 1,0	14 ± 0,7	14 ± 0,8
	NaCl/Vasopressin	14 ± 1,5	14 ± 1,3	13 ± 1,3	13 ± 1,5	13 ± 1,3*	11 ± 1,3**
	VB/NaCl	15 ± 2,6	15 ± 3,0#	15 ± 2,5	15 ± 3,1#	15 ± 2,6#	15 ± 3,1#
	VB/Vasopressin	15 ± 3,1	15 ± 3,1#	15 ± 2,5#§	16 ± 2,5#§	16 ± 1,9#§	17 ± 2,1**§
HZV [ml/kg/min]	NaCl/NaCl	84 ± 4	83 ± 4	85 ± 7	81 ± 2	83 ± 3	82 ± 3
	NaCl/Vasopressin	84 ± 8	85 ± 7	81 ± 6	80 ± 7	78 ± 6*	68 ± 6**
	VB/NaCl	88 ± 14	90 ± 16#	88 ± 13	89 ± 16#	90 ± 14#	92 ± 16#
	VB/Vasopressin	90 ± 17	90 ± 17#	93 ± 13#§	95 ± 14#§	97 ± 11**§	102 ± 12**§
SVR [mmHg·min/l]	NaCl/NaCl	24 ± 4	25 ± 5	24 ± 3	25 ± 4	25 ± 4	25 ± 4
	NaCl/Vasopressin	23 ± 4	24 ± 4	26 ± 3*	26 ± 3*	27 ± 3**	35 ± 6**
	VB/NaCl	21 ± 3	20 ± 3#	21 ± 3#	21 ± 3#	21 ± 3#	20 ± 3#
	VB/Vasopressin	21 ± 3	20 ± 4#§	20 ± 4#§	19 ± 4#§	19 ± 4**§	18 ± 4**§
SV [ml]	NaCl/NaCl	23 ± 3	23 ± 3	24 ± 3	23 ± 2	23 ± 3	23 ± 3
	NaCl/Vasopressin	23 ± 2	23 ± 2	23 ± 2	23 ± 2	22 ± 2	22 ± 2
	VB/NaCl	24 ± 3	25 ± 4#	24 ± 3	25 ± 4#	26 ± 4#	27 ± 4**
	VB/Vasopressin	24 ± 4	24 ± 4	26 ± 4#§	26 ± 4**§	27 ± 4**§	29 ± 4**§
MAP [mmHg]	NaCl/NaCl	65 ± 7	67 ± 11	68 ± 6	68 ± 8	68 ± 9	67 ± 8
	NaCl/Vasopressin	65 ± 6	68 ± 8	68 ± 6*	68 ± 5	70 ± 4*	79 ± 8**
	VB/NaCl	62 ± 4	59 ± 4#	61 ± 4#	60 ± 4#	61 ± 4#	61 ± 4#
	VB/Vasopressin	62 ± 5	59 ± 5**§	59 ± 5#§	59 ± 3#§	61 ± 3#§	59 ± 4#§
Hf [1/min]	NaCl/NaCl	121 ± 8	121 ± 6	118 ± 8	119 ± 7	119 ± 6	118 ± 6*
	NaCl/Vasopressin	120 ± 6	120 ± 7	120 ± 7	118 ± 6	116 ± 6*	104 ± 10**
	VB/NaCl	119 ± 4	120 ± 4	119 ± 4	117 ± 4	116 ± 5**	114 ± 6**
	VB/Vasopressin	122 ± 9	126 ± 6**§	120 ± 6	119 ± 7	118 ± 8*	117 ± 9*§
dPmax [mmHg/s]	NaCl/NaCl	437 ± 21	407 ± 30*	403 ± 40*	398 ± 37*	390 ± 35*	395 ± 52*
	NaCl/Vasopressin	447 ± 27	422 ± 32	420 ± 51	415 ± 52*	393 ± 59*	353 ± 43**
	VB/NaCl	425 ± 29	425 ± 43	425 ± 45	422 ± 52	428 ± 53#	422 ± 53
	VB/Vasopressin	450 ± 51	450 ± 72#	458 ± 56#§	468 ± 56#§	477 ± 74#§	503 ± 96**§

Tabelle 3: Ergebnisse der Hämodynamik aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, *p<0,05 vs. Ausgangswert bzw. # vs. Kontrollgruppe, § NaCl/Vasopressin vs. VB/Vasopressin 2-Way ANOVA + Bonferroni-Test

3.3 Blutgasanalyse

Bei den zu den Interventionszeitpunkten [Vgl. 2.11] durchgeführten Blutgasanalysen konnten in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin für die Parameter Sauerstoffsättigung (pO_2), Hämatokrit (Hkt), Hämoglobingehalt (Hb), pH-Wert (pH) sowie dem Lactatgehalt keine signifikanten Änderungen dargestellt werden. [Vgl. Tabelle 4]

In den Versuchsgruppen VB/NaCl sowie VB/Vasopressin konnte jedoch verglichen mit dem Ausgangswert der Kontrollgruppe ein bereits zu den jeweiligen Ausgangswerten der beiden Versuchsgruppen bestehende Erhöhung des Hkt und des Hb aufgezeichnet werden. [Vgl. Tabelle 4]

Tabelle 4

Parameter	Versuchsgruppe	Ausgangswert 00:30h	± VB 01:00h	Dosis 1 01:30h	Dosis 2 02:00h	Dosis 3 02:30h	Dosis 4 03:00h
pO ₂ [mmHg]	NaCl/NaCl	149 ± 6	152 ± 10	155 ± 6	153 ± 9	158 ± 7	159 ± 6*
	NaCl/Vasopressin	152 ± 7	156 ± 11	149 ± 4	154 ± 7	150 ± 5	153 ± 4
	VB/NaCl	152 ± 10	157 ± 13	155 ± 14	157 ± 10	159 ± 7	158 ± 6
	VB/Vasopressin	149 ± 9	150 ± 7	162 ± 7*§	163 ± 14**	158 ± 7	161 ± 9*
pCO ₂ [mmHg]	NaCl/NaCl	36 ± 2	36 ± 2	36 ± 2	37 ± 2	36 ± 2	38 ± 2*
	NaCl/Vasopressin	35 ± 1	36 ± 1	36 ± 1	37 ± 1*	37 ± 1*	37 ± 1
	VB/NaCl	36 ± 2	36 ± 1	36 ± 1	37 ± 2	37 ± 1	38 ± 2*
	VB/Vasopressin	36 ± 1	37 ± 2	37 ± 2	36 ± 1	37 ± 1	37 ± 1
SAT [%]	NaCl/NaCl	98 ± 0,2	98 ± 0,3	99 ± 0,2	98 ± 0,3	99 ± 0,2	99 ± 0,2
	NaCl/Vasopressin	99 ± 0,2	99 ± 0,3	98 ± 0,1	99 ± 0,2	98 ± 0,2	99 ± 0,1
	VB/NaCl	99 ± 0,3	99 ± 0,4	99 ± 0,4	99 ± 0,3	99 ± 0,2	99 ± 0,2
	VB/Vasopressin	98 ± 0,3	98 ± 0,3	99 ± 0,2	99 ± 0,4	99 ± 0,2	99 ± 0,2
Hkt [%]	NaCl/NaCl	37,9 ± 2,1	37,9 ± 2,0	37,8 ± 2,0	37,7 ± 2,1	37,5 ± 2,1	37,7 ± 2,1
	NaCl/Vasopressin	37,7 ± 1,2	37,6 ± 1,1	37,6 ± 1,2	37,5 ± 1,2	37,3 ± 1,1	37,6 ± 1,1
	VB/NaCl	37,2 ± 1,9#	37,3 ± 2,0#	37,2 ± 2,1#	37,0 ± 2,0#	36,8 ± 1,9**	36,6 ± 1,9**
	VB/Vasopressin	37,4 ± 1,7#	37,4 ± 1,7#	37,2 ± 1,8#§	37,0 ± 1,8**§	36,9 ± 1,8**§	36,9 ± 1,7**§
Hb [g/dl]	NaCl/NaCl	12,3 ± 0,7	12,3 ± 0,7	12,3 ± 0,6	12,2 ± 0,7	12,2 ± 0,7*	12,3 ± 0,7
	NaCl/Vasopressin	12,3 ± 0,4	12,2 ± 0,4	12,2 ± 0,4	12,2 ± 0,4	12,1 ± 0,4	12,2 ± 0,4
	VB/NaCl	12,1 ± 0,6#	12,1 ± 0,7#	12,1 ± 0,7#	12,0 ± 0,7#	12,0 ± 0,6#	11,9 ± 0,6**
	VB/Vasopressin	12,1 ± 0,6#	12,2 ± 0,5#	12,1 ± 0,6#§	12,0 ± 0,6**§	12,0 ± 0,7**§	12,0 ± 0,6**§
pH	NaCl/NaCl	7,38 ± 0,02	7,37 ± 0,02	7,36 ± 0,03*	7,36 ± 0,03*	7,36 ± 0,03*	7,35 ± 0,03*
	NaCl/Vasopressin	7,39 ± 0,01#	7,39 ± 0,02#	7,38 ± 0,01#	7,37 ± 0,02**	7,37 ± 0,01*	7,37 ± 0,01**
	VB/NaCl	7,37 ± 0,01	7,37 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,35 ± 0,03*	7,36 ± 0,02*	7,35 ± 0,02*
	VB/Vasopressin	7,39 ± 0,02	7,37 ± 0,02	7,37 ± 0,03*	7,36 ± 0,03*	7,35 ± 0,03*	7,36 ± 0,03*
HCO ₃ - [mmol/l]	NaCl/NaCl	20,5 ± 0,5	20,2 ± 0,6	20,1 ± 0,9	20,1 ± 0,7	20,0 ± 0,3	20,5 ± 0,3
	NaCl/Vasopressin	20,7 ± 0,6	21,0 ± 0,6#	20,8 ± 0,7#	20,8 ± 0,6#	20,8 ± 0,8#	20,5 ± 0,5
	VB/NaCl	20,4 ± 0,5	20,3 ± 0,4	20,2 ± 0,6	19,9 ± 1,0	20,0 ± 1,0	20,3 ± 1,1
	VB/Vasopressin	21,0 ± 1,1	20,9 ± 1,1#	20,5 ± 1,2	20,2 ± 1,4*	20,0 ± 1,4*	20,2 ± 1,3*
Laktat [mmol/l]	NaCl/NaCl	1,5 ± 0,9	1,9 ± 1,2*	2,2 ± 1,4	2,1 ± 1,2	2,0 ± 1,0	1,9 ± 0,8
	NaCl/Vasopressin	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,6#	1,3 ± 0,5#	1,3 ± 0,5#	1,3 ± 0,5#	1,3 ± 0,5
	VB/NaCl	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,3#	1,2 ± 0,5#	1,6 ± 1,1*	1,7 ± 1,1*	1,7 ± 0,9*
	VB/Vasopressin	0,9 ± 0,4#	1,1 ± 0,4#	1,6 ± 0,7*	2,0 ± 1,2*	2,2 ± 1,3**§	2,1 ± 1,2*

Tab. 4: Ergebnisse der Blutgasanalysen aller 4 Versuchsgruppen. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, *p<0,05 vs. Ausgangswert bzw. # vs. Kontrollgruppe, § NaCl/Vasopressin vs. VB/Vasopressin 2-Way ANOVA + Bonferroni-Test

3.4 Disaccharidbestimmung

Die als Marker für die Barrierefunktion bestimmten Disaccharide Sucrose und Xylose zeigten in den einzelnen Versuchsgruppen eine hohe Variabilität.

Die Sucrosekonzentration verzeichnete einen Anstieg über die Dauer des Versuchs, wobei lediglich der Vergleich zwischen der Konzentration Dosis4 der Versuchsgruppe VB/Vasopressin und der gemessenen Konzentration Dosis4 der Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz aufwies (197 ± 130 vs. 127 ± 115 rel.amount/ μ l plasma). [Vgl. Tab.9]

Für Xylose konnte eine Verminderung des Gehalts im Vergleich zwischen Ausgangswert und Dosis4 der Kontrollgruppe dargestellt werde (37 ± 13 vs. 27 ± 7 rel. amount/ μ l plasma). [Vgl. Tab.9]

Für die übrigen Gruppen ergaben sich keine signifikanten Änderungen

Tabelle 9

Parameter	Versuchsgruppe	Ausgangswert 00:30h			Dosis 4 03:00h		
Sucrose [rel. amount/ μ l plasma]	NaCl/NaCl	11	\pm	17	127	\pm	115
	NaCl/Vasopressin	7	\pm	3	103	\pm	113
	VB/NaCl	5	\pm	7	94	\pm	118
	VB/Vasopressin	10	\pm	9	197	\pm	130*
Xylose [rel. amount/ μ l plasma]	NaCl/NaCl	37	\pm	13	27	\pm	7*
	NaCl/Vasopressin	32	\pm	12	29	\pm	8
	VB/NaCl	30	\pm	5	30	\pm	4
	VB/Vasopressin	35	\pm	7	33	\pm	5

Tabelle 9.: Ergebnisse Sucrose sowie Xylose Bestimmung aller 4 Versuchsgruppen zum Zeitpunkt Ausgangswert sowie Dosis4. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, * $p < 0,05$ vs. Ausgangswert.

3.5 Vasopressinplasmakonzentration

Die gemessenen Vasopressinplasmaspiegel in der Kontrollgruppe unterlagen keiner signifikanten Änderung. In der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin konnte ein signifikanter Anstieg der Vasopressinkonzentration verglichen mit der Kontrollgruppe sowie dem eigenen Ausgangswert nach Applikation der Dosis4 festgestellt werden. (Kontrollgruppe: Ausgangswert $19,6 \pm 6,3$ ng/ml, Dosis4 $23,2 \pm 5,6$ ng/ml vs. Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin, Ausgangswert $18,1 \pm 6,1$ ng/ml, Dosis4 $115,4 \pm 19,2$ ng/ml). [Vgl. Tab.10]

Tabelle 10

Parameter	Versuchsgruppe	Ausgangswert 00:30h	± VB 01:00h	Dosis 1 01:30h	Dosis 2 02:00h	Dosis 3 02:30h	Dosis 4 03:00h
ADH [ng/ml] n = 5	NaCl/NaCl	19,6 ± 6,3	±	21,4 ± 7,4	24,2 ± 9,0	14,9 ± 5,7	23,2 ± 5,6
	NaCl/Vasopressin	18,1 ± 6,1	±	17,5 ± 5,4	20,4 ± 5,8	22,2 ± 5,6	115,4 ± 19.2*#
	VB/NaCl	±	±	±	±	±	±
	VB/Vasopressin	±	±	±	±	±	±

Tabelle 10: Ergebnisse der Vasopressinplasmakonzentrationen der Versuchsgruppen NaCl/NaCl sowie NaCl/Vasopressin. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, 2-Way-ANOVA+ Dunnett-Test, *p<0,05 vs. Ausgangswert bzw. # vs. Kontrollgruppe

4 Diskussion

4.1 Zentral Aussagen dieser Arbeit

1. Vasopressin in subklinischer Konzentration ist in der Lage die gastrale Mikrozirkulation zu modulieren.
2. Da der beobachtete Effekt auf die gastrale Mikrozirkulation bei der oralen Mikrozirkulation nicht nachweisbar ist kann von einer regionalspezifischen Wirkung von Vasopressin in subklinischer Konzentration ausgegangen werden.
3. Ein Ausbleiben der beobachteten Effekte von Vasopressin auf die gastrale mikrozirkulatorische Oxygenierung nach vorheriger V1a-Rezeptorblockade bestätigt die These, dass diese Effekte über den V1a-Rezeptor vermittelt werden.
4. Die Modulation des gastralen mikrovaskulären Blutflusses nach Applikation von Vasopressin in subklinischer Konzentration erfolgt unabhängig vom V1a- Rezeptor.

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Versuchsaufbau und Durchführung

Die gewonnenen Ergebnisse dieser Studie ermöglichen eine Beantwortung der Fragestellung nur wenn diese rein als Ergebnisse der Interventionen zu werten sind. Daher muss sichergestellt sein, dass exogene und endogene Einflüsse auf die gewonnenen Daten auszuschließen sind.

Da Vasopressin in der Modulation der Stressantwort des Körpers eine entscheidende Rolle spielt [61], ist ein behutsamer Umgang mit den Tieren vor den Versuchen essenziell. Durch das vorher durchgeführte Training sowie die gewählten Rahmenbedingungen kann dieser Einfluss minimiert werden.

Die Einflussnahme von zyklischer Variabilität in der Ausschüttung von Sexualhormonen auf die zu untersuchenden Parameter, wurde durch den alleinigen Einschluss von kastrierten Hündinnen als Versuchstiere ausgeschlossen [62], [63].

Hinsichtlich des erstellten Versuchsprotokolls muss sichergestellt sein, dass die im Sinne der Fragestellung gewonnenen Daten sicher den einzelnen Versuchsdosen Vasopressin zuzuordnen sind und Summationseffekte oder eine inadäquate V1a-Rezeptorblockade keinen Einfluss auf die Messergebnisse nehmen. Eine Beeinflussung der Messergebnisse auf Grund eines Medikamentenüberhangs der Vorversuche konnte mittels adäquatem zeitlichen Abstand zwischen den Versuchen eines Tieres gewährleistet werden [64].

Auf Grund der Halbwertszeit des verwendeten Vasopressins von 5,2 min [65] sowie der kontinuierlichen i.v. Applikation über 30 min kann bei den erhobenen Werten am Ende jedes Interventionszeitraumes von Effekten unter *steady-state* Bedingungen ausgegangen werden. Der gewählte Infusionszeitraum ermöglicht, berechnet nach den Grundsetzen der Pharmakokinetik sowie Pharmakodynamik, eine Infusionsdauer von >5 Halbwertszeiten und somit ein Erreichen der *steady-state* Konzentration der jeweiligen Versuchsdosis Vasopressin von >97% [66]. [Vgl. 2.11] Die adäquate V1a-Rezeptorblockade wurde im Anschluss an jeden Versuch geprüft und aufgezeichnet.

Zudem erlaubt die Halbwertszeit sowie die Dosierung des verwendeten V1a Rezeptorantagonisten die Annahme einer suffizienten Blockade über die gesamte Versuchsdauer. [Vgl.2.9]

4.2.2 Mikrozirkulationsmonitoring

Die Eignung der verwendeten Messmethoden sowie Messorte zur Darstellung der Mikrozirkulation konnten bereits in anderen Studien gezeigt werden [67], [68]. Des Weiteren konnten in vorangegangenen Studien dieser Arbeitsgruppe vergleichbare Ausgangswerte mit den erhobenen Ausgangswerten dieser Studie generiert werden [69], [70]. Die Auswertung der Videomikroskopie erfolgte standardisiert durch den gleichen Untersucher sowie nach aktuellen Empfehlungen eines Expertenkonsens [50]. Somit können die erhobenen Daten als valide angesehen und die beobachteten Effekte als jeweils interventionsabhängig bewertet werden.

Jedoch ist bei der Beurteilung zu beachten, dass technisch bedingt jeweils lediglich ein Ausschnitt der Gesamtmikrozirkulation des Beobachtungsortes bewertet werden kann. Regionale Unterschiede an den untersuchten Gebieten sind demnach nicht vollständig auszuschließen.

Die Literatur beschreibt allerdings eine zunehmende Heterogenität der lokalen Mikrozirkulation vor allem unter pathologischen Bedingungen. [71] Dies könne auf eine Zunahme des beobachteten Effekts unter pathologischen Bedingungen hindeuten.

4.2.3 Barrierefunktion

Die Messungen der Disaccharidspiegel im venösen Blut zeigen eine erhebliche intra- und interindividuelle Variabilität. Ein teilweise erheblicher Reflux über die einliegende Magensonde könnte die effektiv applizierte Menge der Zuckerlösung in unterschiedlichem Ausmaß reduziert haben und somit zu einer unterschiedlichen Resorption beigetragen haben. Darüber hinaus können hochosmolare Lösungen zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität beitragen unabhängig von einer pathologischen Störung der Darmbarriere [72]. Eine verlässliche Interpretation der gastrointestinalen Barrierefunktion anhand der hier erhobenen Daten erscheint daher nur eingeschränkt möglich zu sein.

4.2.4 Studiendesign und Statistik

Das *cross-over*-Design dieser Studie ermöglicht die Darstellung signifikanter Unterschiede trotz kleiner Stichprobengröße, da jedes Tier als seine eigene Kontrolle diene.

Im Vorfeld durchgeführte Power-Analysen konnten zeigen, dass auch bei einer geringen Versuchstierzahl von $n=6$ statistisch signifikante Ergebnisse generiert werden können.

5 Ergebnissdiskussion

5.1 Mikrozirkulation

Eines der Ziele dieser Studie war es den Einfluss von unterschiedlichen Dosen Vasopressin auf die Mikrozirkulation zu untersuchen.

Die gewonnenen Daten zeigen, dass Vasopressin in subklinischer Konzentration (Dosis1+2) in der Lage ist die $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ sowie den $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ zu modulieren.

Die Modulation des $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ könnte, da der größte Teil des Blutvolumens postkapillär zu finden ist und die gemessene Konzentration als postkapilläre Oxygenierung verstanden werden können, entweder auf ein erhöhtes Sauerstoffangebot oder einen verminderten Verbrauch zurückzuführen sein.[1]

Nach der Applikation von Dosis1 und Dosis2 in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin, könnte man von einer erhöhten lokalen Sauerstoffversorgung im Mikrozirkulationsbereich durch einen ebenfalls gesteigerten $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ ausgehen, was auf eine Umverteilung von Blutvolumina hindeuten würde.

Da jedoch nach vorheriger V1a-Rezeptorblockade der Effekt auf den $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ jedoch nicht auf den $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ aufgehoben ist scheint dies nicht die alleinige Erklärung für die Vasopressin vermittelte gesteigerte $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ zu sein.[1]

Pawlik et. al. beschreiben in ihrer Studie eine Reduktion des gastrointestinalen Sauerstoffverbrauchs nach Applikation von Vasopressin, welcher bereits in Dosisbereichen auftritt, die die Perfusion noch nicht beeinflussen.[73]

Mehrere Studien legen zudem nahe, dass Vasopressin in der Lage ist, in den Stoffwechsel von Mitochondrien der Rattenleber einzuwirken und diesen zu modulieren, was eine Änderung des Sauerstoffverbrauchs bewirken könnte. [74], [75]

Möglicherweise resultiert dieser Effekt aus einer Modulation der energieverbrauchenden Transportproteine des Magendarmtrakts und somit einem geänderten Energiebedarf. [76], [77]

Zudem kann Vasopressin auch über eine vermehrte lokale NO-Produktion den mitochondrialen Sauerstoffverbrauch modulieren. NO diffundiert physiologisch in das parenchymale Gewebe, wo es den mitochondrialen Stoffwechsel über eine Bindung an die Cytochrom-C Oxidase hemmt und somit den Sauerstoffverbrauch reduziert. [78], [79]

Studien zeigen eine Interaktion von NO und Vasopressin, wobei NO die Vasopressinfreisetzung inhibiert. [80]–[82]

Zhang et al. konnten bereits eine Beteiligung von NO im Sinne einer *Feedback*-Hemmung bei einer Angiotensin-2 induzierten vermehrten Freisetzung von Vasopressin mRNA darstellen.[83]

Sollten diese beobachteten Effekte der Interaktion von NO und Vasopressin über den V1a- Rezeptor vermittelt werden, würde dies den beobachteten Effekt auf die $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ in dieser Studie erklären.

Da nach vorheriger V1a-Rezeptorblockade lediglich der modulierende Effekt von Dosis1 und Dosis2 auf die $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$ nicht jedoch auf die $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ aufgehoben wurde scheint der $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ anders als die μHbO_2 nicht über den V1a-Rezeptor beeinflusst zu werden.

Eine mögliche Erklärung des beobachteten Effekts wäre eine Vasopressin vermittelte Aktivierung eines nicht Vasopressinrezeptors.

Altura et. al. konnten beispielsweise in ihrer Arbeit zeigen, dass Vasopressin ebenfalls am Oxytocin-Rezeptor bindet und dass dieser Eigenschaften auf die glatten Muskelzellen des Endothels haben kann [84].

Da Vasopressin jedoch einer der stärksten Trigger für eine ACTH Ausschüttung ist, kommen für den beobachteten Effekt auf den $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$ grade nach einer Erhöhung der endogenen Vasopressinspiegel durch exogene Zufuhr prinzipiell sämtliche ACTH beeinflussten Rezeptoren in Betracht [85]

Eine Dosissteigerung auf 1ng/kg/min (Dosis4, Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin) führte zu einer signifikanten Reduktion von $\mu\text{HbO}_{2\text{gastral}}$, $\mu\text{HbO}_{2\text{oral}}$, sowie des $\mu\text{flow}_{\text{gastral}}$.

Wahrscheinlich wird dieser Effekt durch die bekannten vasokonstriktorisches Effekt von Vasopressin mit einer daraus resultierenden Erhöhung der Nachlast und somit Reduktion des HZV beziehungsweise SV erzielt.[1]

Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit den Beobachtungen von unter anderem Guzman, Krejci und Zhang, welche eine Vasopressin vermittelte Reduzierung der Perfusion des Splanchnikusgebiets unter physiologischen sowie septischen Bedingungen beschreiben [86]–[88]. Obwohl statistisch signifikant, sollte man diese Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich des gesteigerten μHbO_2 nicht überbewerten, da die Gesamtzunahme der mikrozirkulatorischen Sauerstoffversorgung des Magens eher gering ist. [1]

Jedoch könnte dieser Effekt unter pathologischen Kreislaufbedingungen wie beispielsweise dem septischen Schock mit begleitender Hypotension, wenn dem Vasopressinsystem eine größere Bedeutung zukommt, eine deutlich größere Rolle spielen. [10]

5.2 Regionalspezifität

Das Ausbleiben eines Effekts von Vasopressin in subklinischer Konzentration auf die orale Mikrozirkulation lässt die Annahme zu, dass der gastral beobachtete Effekt regionalspezifisch ist. Ursächlich hierfür könnten die bereits von Bennett et.al. beschriebenen regionalspezifischen unterschiedlichen Auswirkungen von Vasopressin auf den Gefäßtonus sein. So konnte eine vermehrte Vasokonstriktion an den Magen-Darm-Trakt versorgenden Gefäßen im Vergleich zu den Nierengefäßen dargestellt werden [89].

Ähnliches beschrieben auch Asfar et al. in ihrer Studie. Sie zeigten, dass die vasokonstriktive Wirkung nicht in jedem Organ gleich ist [90].

Dieser Effekt könnte zum einen durch die unterschiedlichen Vasopressin Rezeptordichten in den unterschiedlichen Organen bedingt sein zum anderen aber auch durch die unterschiedlichen Anteile der Organe und Organsysteme an der Gesamtblutversorgung [91].

5.3 Hämodynamik

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Vasopressin in klinischer Dosierung (Dosis4) Einfluss auf die Hämodynamik nehmen kann. So kam es in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin unter anderem zu einer signifikanten Reduktion des DO₂ sowie HZV bei gleichzeitigem Anstieg des SVR und MAP.

Dieser Effekt spiegeln die bekannte über den V1a-Rezeptor vermittelte systemische Vasokonstriktion wieder [92]. Nach vorheriger V1a-Rezeptorblockade in der Versuchsgruppe VB/Vasopressin konnte der Effekt von Vasopressin in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin nicht mehr dargestellt werden.

Hier reduzierte sich der SVR sowie der MAP bei gleichzeitiger Steigerung von DO₂ und HZV im Vergleich zum eigenen Ausgangswert. Ursächlich hierfür könnte eine vermehrte V2- Rezeptoraktivierung nach V1a-Rezeptorblockade und somit vermehrt vorliegendem ungebundenen Vasopressin sein. Vor allem nach Erhöhung des Vasopressinplasmaspiegels durch die exogene Zufuhr von Vasopressin.[1]

Vasopressin vermittelt seine Effekte gleichermaßen am V1a-Rezeptor und V2- Rezeptor, wobei es an beiden mit gleicher Affinität bindet [93].

Studien belegen, dass selektive Vasopressin-2-Rezeptoragonisten in der Lage sind im Hundemodell den SVR zu reduzieren [94].

Verstärkt werden könnte dieser Effekt des V2-Rezeptors auf Grund der fehlenden antagonistischen Wirkung des V1a-Rezeptors auf die via V2-Rezeptor vermittelten Effekte. Unter physiologischen

Bedingungen erfolgte bei Vasopressinfreisetzung nach Aktivierung der V2-Rezeptoren über die auf Grund ihrer höheren Reizschwelle später aktivierten V1a-Rezeptoren eine *Feedback*- Hemmung [95].

5.4 Vasopressinplasmakonzentration

In der Kontrollgruppe sowie der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin dieser Studie erfolgte die Bestimmung der Vasopressin-Plasmakonzentrationen.

In der Kontrollgruppe kam es zu keinen signifikanten Änderungen. Lediglich in der Versuchsgruppe NaCl/Vasopressin war nach Applikation der Dosis⁴ ein signifikanter Anstieg des Vasopressinplasmaspiegels darstellbar.

Dies ist insofern überraschend, als dass der nach exogener Vasopressinapplikation (Dosis¹⁺²) beobachtete signifikant steigernde Effekte auf die μHbO_2 sowie μflow zu keiner messbaren Änderung der Vasopressinplasmakonzentration führt. [1]

Auffällig ist jedoch ein im Vergleich zu physiologischen Bedingungen beim Hund deutlich erhöhter Vasopressin Ausgangs-Plasmaspiegel. Dieser liegt physiologisch bei ca. 2,7 ng/l [96].

Die von Malayan et al. erhobenen Werte wurden jedoch am wachen Hund gewonnen, sodass auf Grund vergleichbarer Vasopressinkonzentrationen dieser Studie mit Studie von Vollmer et. al. die Vermutung nahe liegt, dass die Narkose bzw. das Anästhesieregime einen Einfluss auf die Vasopressinplasmaspiegel hat [2].

In der Studie von Vollmer et. al. sowie auch der von uns durchgeführten Studie erfolgte die Anästhesie der Tiere mittels Sevofluran. Studien beschreiben eine Erhöhung des Vasopressinplasmaspiegels unter kontinuierlicher Sevofuranapplikation [97].

Daher könnten die detektierten erhöhten Ausgangs-Vasopressinplasmaspiegel den zu erwartenden geringen Anstieg der Vasopressinkonzentration nach exogener Vasopressinapplikation in subklinischer Konzentration (Dosis¹⁺²) überlagern. Gleichzeitig würde die Sevofluran bedingte Elevation des Vasopressinplasmaspiegels auch die im Vergleich zu Malayan et. al detektierten erhöhten Ausgangsspiegel erklären.

5.5 Klinische Relevanz

Das Aufrechterhalten der physiologischen Barrierefunktion der Magen-Darm Mukosa verhindert eine Translokation von Pathogenen des Magen-Darm-Trakts. Ein Zusammenbruch dieser natürlichen Barrierefunktion kann schwere Erkrankungen wie Sepsis und Schock zur Folge haben [21].

Eine gesteigerte mikrozirkulatorische Oxygenierung wie nach Applikation von Vasopressin in subklinischer Konzentration in dieser Studie dargestellt, könnte somit einen protektiven Effekt auf andere Organe wie z.B. die Lunge haben [18].

Eine Limitation im Hinblick auf die Aussagekraft und die Übertragbarkeit der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse besteht in der Verwendung von anästhesierten, jedoch klinisch gesunden Tieren.

Studien legen nahe, dass die Vasopressinwirkung auf Mikro- und Makrozirkulation vom Zustand des Gesamtkreislaufs abhängig ist [98]–[100].

Sun. et al. konnten in ihrer Studie an Schafen im septischen Schock eine Verminderung des Anstiegs der Lactat Konzentration sowie ein verlängertes Überleben nach Vasopressin- oder kombinierten Vasopressin- plus Noradrenalingabe darstellen [101]. Bei gesunden, anästhesierten Schweinen hingegen führten aufsteigende Dosen von Vasopressin aufgrund einer Verringerung des mikrovaskulären Blutflusses zu einer starken Beeinträchtigung der mikrozirkulären Sauerstoffversorgung sowie des mukosalen DO_2 [102].

Diese Beobachtungen geben ebenfalls Hinweise darauf, dass sich die Vasopressinwirkung in klinisch üblicher Dosierung im physiologischen, wie im pathologischen Zustand unterscheidet.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Vasopressinapplikation in subklinischer Konzentration (Dosis1+2) der vorliegenden Studie mit Sorgfalt zu interpretieren. Um die Übertragbarkeit der in dieser Studie gewonnen Ergebnisse zu prüfen sind weiteren Forschungen vor allem unter pathologischen Kreislaufzuständen wie beispielsweise dem septischen Schock nötig.[1]

5.6 Schlussfolgerung

Vasopressin entfaltet seine Wirkung auf die Mikrozirkulation dosisabhängig und regionalspezifisch. In den klinisch eingesetzten Konzentrationen von bis zu 0,7ng/kg/min (entspricht ca.0,03U/min) bewirkt Vasopressin eine drastische Reduktion der Mikrozirkulation der oralen und gastralen Mukosa sowie eine Modulation der Hämodynamik. Dem gegenüber stehen subklinische Konzentrationen von 0,001ng/kg/min- 0,1ng/kg/min, welche ohne Einfluss auf die Hämodynamik zu nehmen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der gastralen Mikrozirkulation führen. Dieser Effekt ist bei der oralen Mikrozirkulation nicht nachzuweisen, was den Schluss zulässt, dass der Effekt regionalspezifisch ist.

Eine vorherige Blockade des V1a-Rezeptors hebt die beobachteten Effekte auf die μHbO_2 auf. Daher ist davon auszugehen, dass dieser Effekt über den V1a-Rezeptor vermittelt wird.[1]

Die in dieser Studie gewonnen Ergebnisse könnten einen neuen Ansatzpunkt in der frühen Behandlung von Schockzuständen aufzeigen.

Eine gesteigerte mikrozirkulatorische Oxygenierung der gastralen Mukosa, wie nach Applikation von Vasopressin in subklinischer Konzentration beobachtet, könnte eine Translokation von Darmpathogenen reduzieren und somit das Entstehen bzw. Fortschreiten von Erkrankungen, wie beispielsweise die von Magnotti et al beschriebene akute Lungenschädigung verhindern bzw. reduzieren. Weitere Versuche und klinische Studien gerade in Hinblick auf die Übertragbarkeit auf pathologische Bedingungen sind jedoch von Nöten um die hier gewonnen Erkenntnisse zu validieren.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] R. Truse u. a., „Exogenous vasopressin dose-dependently modulates gastric microcirculatory oxygenation in dogs via V1A receptor“, *Crit. Care*, Bd. 23, Nr. 1, S. 353, Dez. 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2643-y.
- [2] C. Vollmer, I. Schwartges, S. Naber, C. Beck, I. Bauer, und O. Picker, „Vasopressin V1A receptors mediate the increase in gastric mucosal oxygenation during hypercapnia“, *J. Endocrinol.*, Bd. 217, Nr. 1, S. 59–67, Apr. 2013, doi: 10.1530/JOE-12-0526.
- [3] M. O. Maybauer, D. M. Maybauer, P. Enkhbaatar, und D. L. Traber, „Physiology of the vasopressin receptors“, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, Bd. 22, Nr. 2, S. 253–263, Juni 2008.
- [4] R. W. Schrier, T. Berl, und R. J. Anderson, „Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release“, *Am. J. Physiol.*, Bd. 236, Nr. 4, S. F321–332, Apr. 1979, doi: 10.1152/ajprenal.1979.236.4.F321.
- [5] H. K. Caldwell, H.-J. Lee, A. H. Macbeth, und W. S. Young, „Vasopressin: Behavioral roles of an “original” neuropeptide“, *Prog. Neurobiol.*, Bd. 84, Nr. 1, S. 1–24, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.10.007.
- [6] J. Perucca, D. G. Bichet, P. Bardoux, N. Bouby, und L. Bankir, „Sodium Excretion in Response to Vasopressin and Selective Vasopressin Receptor Antagonists“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 19, Nr. 9, S. 1721–1731, Sep. 2008, doi: 10.1681/ASN.2008010021.
- [7] B. F. Palmer, „Vasopressin Receptor Antagonists“, *Curr. Hypertens. Rep.*, Bd. 17, Nr. 1, S. 1, Jan. 2015, doi: 10.1007/s11906-014-0510-4.
- [8] T. Tagawa u. a., „Vasodilatory effect of arginine vasopressin is mediated by nitric oxide in human forearm vessels.“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 92, Nr. 3, S. 1483–1490, Sep. 1993, doi: 10.1172/JCI116726.
- [9] L. Bankir, D. G. Bichet, und N. G. Morgenthaler, „Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation“, *J. Intern. Med.*, Bd. 282, Nr. 4, S. 284–297, Okt. 2017, doi: 10.1111/joim.12645.
- [10] D. W. Landry u. a., „Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock“., *Crit. Care Med.*, Bd. 25, Nr. 8, Art. Nr. 8, Aug. 1997, doi: 10.1097/00003246-199708000-00012.
- [11] J. A. Russell u. a., „Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 358, Nr. 9, S. 877–887, Feb. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa067373.
- [12] J. A. Russell und K. R. Walley, „Vasopressin and Its Immune Effects in Septic Shock“, *J. Innate Immun.*, Bd. 2, Nr. 5, S. 446–460, 2010, doi: 10.1159/000318531.
- [13] R. P. Dellinger u. a., „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for

Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012“, Intensive Care Med., Bd. 39, Nr. 2, S. 165–228, Feb. 2013, doi: 10.1007/s00134-012-2769-8.

[14] S. Klinzing, M. Simon, K. Reinhart, D. L. Bredle, und A. Meier-Hellmann, „High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock“: Crit. Care Med., Bd. 31, Nr. 11, S. 2646–2650, Nov. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000094260.05266.F4.

[15] G. Capurso u. a., „Role of the Gut Barrier in Acute Pancreatitis“: J. Clin. Gastroenterol., Bd. 46, S. S46–S51, Okt. 2012, doi: 10.1097/MCG.0b013e3182652096.

[16] G. M. Balestra, M. Legrand, und C. Ince, „Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath“: Curr. Opin. Anaesthesiol., Bd. 22, Nr. 2, S. 184–190, Apr. 2009, doi: 10.1097/ACO.0b013e328328d31a.

[17] Z. Y. Sheng, Y. L. Dong, und X. H. Wang, „Bacterial translocation and multiple system organ failure in bowel ischemia and reperfusion“, Chin. Med. J. (Engl.), Bd. 104, Nr. 11, S. 897–903, Nov. 1991.

[18] L. J. Magnotti, J. S. Upperman, D.-Z. Xu, Q. Lu, und E. A. Deitch, „Gut-Derived Mesenteric Lymph but not Portal Blood Increases Endothelial Cell Permeability and Promotes Lung Injury After Hemorrhagic Shock“: Ann. Surg., Bd. 228, Nr. 4, S. 518–527, Okt. 1998, doi: 10.1097/00000658-199810000-00008.

[19] E. Deitch A., „Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review“, Front. Biosci., Bd. 11, Nr. 1, S. 520, 2006, doi: 10.2741/1816.

[20] M. Senthil, M. Brown, D.-Z. Xu, Q. Lu, E. Feketeova, und E. A. Deitch, „Gut-Lymph Hypothesis of Systemic Inflammatory Response Syndrome/Multiple-Organ Dysfunction Syndrome: Validating Studies in a Porcine Model“: J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care, Bd. 60, Nr. 5, S. 958–967, Mai 2006, doi: 10.1097/01.ta.0000215500.00018.47.

[21] E. A. Deitch, D.-Z. Xu, und Q. Lu, „Gut lymph hypothesis of early shock and trauma-induced multiple organ dysfunction syndrome: A new look at gut origin sepsis“, J. Organ Dysfunct., Bd. 2, Nr. 2, S. 70–79, Jan. 2006, doi: 10.1080/17471060600551772.

[22] S. Schöneborn u. a., „Vasopressin V1A receptors mediate the stabilization of intestinal mucosal oxygenation during hypercapnia in septic rats“, Microvasc. Res., Bd. 106, S. 24–30, Juli 2016, doi: 10.1016/j.mvr.2016.03.002.

[23] H. Raff, J. Shinsako, L. C. Keil, und M. F. Dallman, „Vasopressin, ACTH, and corticosteroids during hypercapnia and graded hypoxia in dogs“, Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab., Bd. 244, Nr. 5, S. E453–E458, Mai 1983, doi: 10.1152/ajpendo.1983.244.5.E453.

[24] H.-J. Ehrlein und J. Pröve, „EFFECT OF VISCOSITY OF TEST MEALS ON GASTRIC

- EMPTYING IN DOGS“, Q. J. Exp. Physiol., Bd. 67, Nr. 3, S. 419–425, Juli 1982, doi: 10.1113/expphysiol.1982.sp002657.
- [25] E. C. van Leersum, „Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren“, Pflüg. Arch. Für Gesamte Physiol. Menschen Tiere, Bd. 142, Nr. 7–8, S. 377–395, Okt. 1911, doi: 10.1007/BF01849124.
- [26] S. Boveri, J. C. Brearley, und A. H. Dugdale, „The effect of body condition on propofol requirement in dogs“, Vet. Anaesth. Analg., Bd. 40, Nr. 5, S. 449–454, Sep. 2013, doi: 10.1111/vaa.12034.
- [27] A. H. Dugdale, W. A. Adams, und R. S. Jones, „The clinical use of the neuromuscular blocking agent rocuronium in dogs“, Vet. Anaesth. Analg., Bd. 29, Nr. 1, S. 49–53, Jan. 2002, doi: 10.1046/j.1467-2987.2001.00057.x.
- [28] V. De Monte u. a., „Respiratory effects of low versus high tidal volume with or without positive end-expiratory pressure in anesthetized dogs with healthy lungs“, Am. J. Vet. Res., Bd. 79, Nr. 5, S. 496–504, Mai 2018, doi: 10.2460/ajvr.79.5.496.
- [29] P. A. Donati, G. Plotnikow, G. Benavides, G. Belerenian, M. Jensen, und L. Londoño, „Tidal volume in mechanically ventilated dogs: can human strategies be extrapolated to veterinary patients?“, J. Vet. Sci., Bd. 20, Nr. 3, S. e21, 2019, doi: 10.4142/jvs.2019.20.e21.
- [30] J. V. Mogensen, E. Jensen, M. Werner, und H. K. Nielsen, „Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function“, Acta Anaesthesiol. Scand., Bd. 32, Nr. 1, S. 45–48, Jan. 1988, doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02686.x.
- [31] G. S. Murphy, „Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period“, Anesth. Analg., Bd. 126, Nr. 2, S. 464–468, Feb. 2018, doi: 10.1213/ANE.0000000000002387.
- [32] I. Adembesa, V. Mung'ayi, Z. Premji, und D. Kanya, „A randomized control trial comparing train of four ratio > 0.9 to clinical assessment of return of neuromuscular function before endotracheal extubation on critical respiratory events in adult patients undergoing elective surgery at a tertiary hospital in“, Afr. Health Sci., Bd. 18, Nr. 3, S. 807, Aug. 2018, doi: 10.4314/ahs.v18i3.40.
- [33] T. Fuchs-Buder, J.-U. Schreiber, und C. Meistelman, „Monitoring neuromuscular block: an update“, Anaesthesia, Bd. 64, S. 82–89, März 2009, doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05874.x.
- [34] A. Shafik, A. A. Shafik, I. A. Shafik, und O. El Sibai, „Effect of Severe Stress on the Gastric Motor Activity: Canine Study of Mechanism of Action“, Am. J. Med. Sci., Bd. 337, Nr. 3, S. 173–175, März 2009, doi: 10.1097/MAJ.0b013e318184578d.
- [35] H. T. Hammel, C. H. Wyndham, und J. D. Hardy, „Heat Production and Heat Loss in the Dog at 8–36°C Environmental Temperature“, Am. J. Physiol.-Leg. Content, Bd. 194, Nr. 1, S. 99–108, Juli 1958, doi: 10.1152/ajplegacy.1958.194.1.99.

- [36] B. Hellstrom und H. Hammel, „Some characteristics of temperature regulation in the unanesthetized dog“, *Am. J. Physiol.-Leg. Content*, Bd. 213, Nr. 2, S. 547–556, Aug. 1967, doi: 10.1152/ajplegacy.1967.213.2.547.
- [37] R. M. Hardy, „General Physical Examination of the Canine Patient“, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, Bd. 11, Nr. 3, S. 453–467, Aug. 1981, doi: 10.1016/S0195-5616(81)50052-0.
- [38] B. Lamia, H. K. Kim, D. A. Severyn, und M. R. Pinsky, „Cross-comparisons of trending accuracies of continuous cardiac-output measurements: pulse contour analysis, bioreactance, and pulmonary-artery catheter“, *J. Clin. Monit. Comput.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 33–43, Feb. 2018, doi: 10.1007/s10877-017-9983-4.
- [39] J. M. Read, „A clinical interpretation of pulse pressure“, *Am. Heart J.*, Bd. 2, Nr. 5, S. 541–547, Juni 1927, doi: 10.1016/S0002-8703(27)90332-9.
- [40] A. Lücker, B. Weber, und P. Jenny, „A dynamic model of oxygen transport from capillaries to tissue with moving red blood cells“, *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, Bd. 308, Nr. 3, S. H206–H216, Feb. 2015, doi: 10.1152/ajpheart.00447.2014.
- [41] M. Miranda, M. Balarini, D. Caixeta, und E. Bouskela, „Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies“, *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, Bd. 311, Nr. 1, S. H24–H35, Juli 2016, doi: 10.1152/ajpheart.00034.2016.
- [42] A. Krug, „Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes: Methode des sogenannten O2C (oxygen to see)“, *Phlebologie*, Bd. 35, Nr. 06, S. 300–312, 2006, doi: 10.1055/s-0037-1622158.
- [43] F. Hölzle, A. Rau, S. Swaid, D. J. Loeffelbein, D. Nolte, und K.-D. Wolff, „Simultanes nichtinvasives Monitoring mit Laser-Doppler-Flussmessung und Gewebespektrometrie bei fasziokutanen Radialislappen und osteokutanen Fibulatransplantaten“, *Mund. Kiefer. Gesichtschir.*, Bd. 9, Nr. 5, S. 290–299, Sep. 2005, doi: 10.1007/s10006-005-0636-2.
- [44] F. Hölzle u. a., „Assessment of the perfusion and morbidity of the buccal mucosal donor site for grafting of urethral strictures“, *J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, Bd. 40, Nr. 1, S. 47–50, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.jcms.2010.12.004.
- [45] J. Rothenberger, A. Amr, J. Schiefer, H.-E. Schaller, und A. Rahmanian-Schwarz, „A quantitative analysis of the venous outflow of the deep inferior epigastric flap (DIEP) based on the perforator veins and the efficiency of superficial inferior epigastric vein (SIEV) supercharging“, *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, Bd. 66, Nr. 1, S. 67–72, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.bjps.2012.08.020.
- [46] O. Barry, Y. Wang, und G. Wahl, „Determination of baseline alveolar mucosa perfusion parameters using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry in healthy adults“, *Acta*

Odontol. Scand., S. 1–7, Juli 2019, doi: 10.1080/00016357.2019.1645353.

- [47] C. Ince u. a., „Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine“, *Intensive Care Med.*, Bd. 44, Nr. 3, S. 281–299, März 2018, doi: 10.1007/s00134-018-5070-7.
- [48] G. Aykut, G. Veenstra, C. Scorcella, C. Ince, und C. Boerma, „Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation“, *Intensive Care Med. Exp.*, Bd. 3, Nr. 1, S. 4, Dez. 2015, doi: 10.1186/s40635-015-0040-7.
- [49] A. Pries, „Physiologische Grundlagen der Mikrozirkulation: vaskuläre Adaptation“, *Klin. Monatsblätter Für Augenheilkd.*, Bd. 232, Nr. 02, S. 127–132, Feb. 2015, doi: 10.1055/s-0034-1383394.
- [50] D. De Backer u. a., „How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference“, *Crit. Care*, Bd. 11, Nr. 5, S. R101, 2007, doi: 10.1186/cc6118.
- [51] M. J. Massey und N. I. Shapiro, „A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis“, *Crit. Care*, Bd. 20, Nr. 1, S. 35, Dez. 2015, doi: 10.1186/s13054-016-1213-9.
- [52] J. E. Riby, T. Fujisawa, und N. Kretchmer, „Fructose absorption“, *Am. J. Clin. Nutr.*, Bd. 58, Nr. 5, S. 748S–753S, Nov. 1993, doi: 10.1093/ajcn/58.5.748S.
- [53] M. Hewetson u. a., „Sucrose Concentration in Blood: A New Method for Assessment of Gastric Permeability in Horses with Gastric Ulceration“, *J. Vet. Intern. Med.*, Bd. 20, Nr. 2, S. 388–394, März 2006, doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02873.x.
- [54] S. Köst, K. Keinert, und F.-H. Glaser, „D-Xylose-Resorptionstest als Methode zur Erfassung der Strahlenreaktion des Darms“, *Strahlenther. Onkol.*, Bd. 174, Nr. 9, S. 462–467, Sep. 1998, doi: 10.1007/BF03038624.
- [55] J. B. Meddings, L. R. Sutherland, N. I. Byles, und J. L. Wallace, „Sucrose: A novel permeability marker for gastroduodenal disease“, *Gastroenterology*, Bd. 104, Nr. 6, S. 1619–1626, Juni 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)90637-R.
- [56] N. Cibicek, L. Cibicková, P. Kohout, und P. Zd’ánský, „[Use of sucrose permeability test (SaLM) for detection of lesions of upper gastrointestinal tract mucosa in upper dyspepsia patients-a pilot study]“, *Acta Medica (Hradec Kralove) Suppl.*, Bd. 47, Nr. 1, S. 23–28, 2004.
- [57] S. Li, W.-C. Wu, C.-Y. He, Z. Han, D.-Y. Jin, und L. Wang, „Change of intestinal mucosa barrier function in the progress of non-alcoholic steatohepatitis in rats“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 14, Nr. 20, S. 3254–3258, Mai 2008, doi: 10.3748/wjg.14.3254.
- [58] Y.-B. Wang, „Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 17, Nr. 5, S. 657, 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i5.657.
- [59] O. Fiehn und T. Kind, „Metabolite profiling in blood plasma“, *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ,

Bd. 358, S. 3–17, 2007, doi: 10.1007/978-1-59745-244-1_1.

[60] M. Kruszynski, B. Lammek, M. Manning, J. Seto, J. Haldar, und W. H. Sawyer, „[1-(.beta.-mercapto-.beta.,.beta.-cyclopentamethylenepropionic acid),2-(O-methyl)tyrosine]arginine-vasopressin and [1-(.beta.-mercapto-.beta.,.beta.-cyclopentamethylenepropionic acid)]arginine-vasopressin, two highly potent antagonists of the vasopressor response to arginine-vasopressin“, *J. Med. Chem.*, Bd. 23, Nr. 4, S. 364–368, Apr. 1980, doi: 10.1021/jm00178a003.

[61] A. T. Ramos, S. Tufik, und L. R. P. Troncone, „Control of Stress-Induced ACTH Secretion by Vasopressin and CRH: Additional Evidence“, *Neuropsychobiology*, Bd. 73, Nr. 3, S. 184–190, 2016, doi: 10.1159/000445480.

[62] Y. Terashima, K. Kondo, und Y. Oiso, „Administration of oxytocin affects vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 gene expression in the rat“, *Life Sci.*, Bd. 64, Nr. 16, S. 1447–1453, März 1999, doi: 10.1016/S0024-3205(99)00078-8.

[63] T. Takahashi, M. Kawashima, M. Kamiyoshi, und K. Tanaka, „Arginine vasotocin receptor binding in the hen uterus (shell gland) before and after oviposition“, *Eur. J. Endocrinol.*, Bd. 130, Nr. 4, S. 366–372, Apr. 1994, doi: 10.1530/eje.0.1300366.

[64] T. Theodorou, P. Hales, P. Gillespie, und B. Robertson, „Total Intravenous versus Inhalational Anaesthesia for Colonoscopy: A Prospective Study of Clinical Recovery and Psychomotor Function“, *Anaesth. Intensive Care*, Bd. 29, Nr. 2, S. 124–136, Apr. 2001, doi: 10.1177/0310057X0102900206.

[65] M. L. Errington und M. R. E Silva, „Vasopressin clearance and secretion during haemorrhage in normal dogs and in dogs with experimental diabetes insipidus“, *J. Physiol.*, Bd. 227, Nr. 2, S. 395–418, Dez. 1972, doi: 10.1113/jphysiol.1972.sp010039.

[66] F. H. Dost, „Was ist Pharmakokinetik?“, *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, Bd. 92, Nr. 06, S. 264–268, Feb. 1967, doi: 10.1055/s-0028-1103663.

[67] S. Hutchings, S. Watts, und E. Kirkman, „The Cytocam video microscope. A new method for visualising the microcirculation using Incident Dark Field technology“, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, Bd. 62, Nr. 3, S. 261–271, Apr. 2016, doi: 10.3233/CH-152013.

[68] I. Ocak, A. Kara, und C. Ince, „Monitoring microcirculation“, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, Bd. 30, Nr. 4, S. 407–418, Dez. 2016, doi: 10.1016/j.bpa.2016.10.008.

[69] R. Truse u. a., „Effect of Topical Iloprost and Nitroglycerin on Gastric Microcirculation and Barrier Function during Hemorrhagic Shock in Dogs“, *J. Vasc. Res.*, Bd. 54, Nr. 2, Art. Nr. 2, 2017, doi: 10.1159/000464262.

[70] C. Vollmer, S. Weiß, C. Beck, I. Bauer, und O. Picker, „Hypothermia improves oral and gastric mucosal oxygenation during hypoxic challenges“, *Br. J. Anaesth.*, Bd. 113, Nr. 3, S. 433–

442, Sep. 2014, doi: 10.1093/bja/aet462.

[71] R. M. Bateman und K. R. Walley, „[No title found]“, *Crit. Care*, Bd. 9, Nr. Suppl 4, S. S27, 2005, doi: 10.1186/cc3756.

[72] J. R. Pappenheimer und K. Z. Reiss, „Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat“, *J. Membr. Biol.*, Bd. 100, Nr. 1, S. 123–136, Dez. 1987, doi: 10.1007/BF02209145.

[73] W. Pawlik, A. P. Shepherd, und E. D. Jacobson, „Effect of vasoactive agents on intestinal oxygen consumption and blood flow in dogs.“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 56, Nr. 2, S. 484–490, Aug. 1975, doi: 10.1172/JCI108115.

[74] F. Assimacopoulos-Jeannet, J. G. McCormack, und B. Jeanrenaud, „Vasopressin and/or glucagon rapidly increases mitochondrial calcium and oxidative enzyme activities in the perfused rat liver“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 261, Nr. 19, S. 8799–8804, Juli 1986.

[75] G. C. Brown, P. L. Lakin-Thomas, und M. D. Brand, „Control of respiration and oxidative phosphorylation in isolated rat liver cells“, *Eur. J. Biochem.*, Bd. 192, Nr. 2, S. 355–362, Sep. 1990, doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19234.x.

[76] K. H. Soergel, G. E. Whalen, J. A. Harris, und J. E. Geenen, „Effect of antidiuretic hormone on human small intestinal water and solute transport“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 47, Nr. 5, S. 1071–1082, Mai 1968, doi: 10.1172/JCI105797.

[77] M. Wittner u. a., „Differential effects of ADH on sodium, chloride, potassium, calcium and magnesium transport in cortical and medullary thick ascending limbs of mouse nephron“, *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.*, Bd. 412, Nr. 5, S. 516–523, Okt. 1988, doi: 10.1007/BF00582541.

[78] M. Brunori, A. Giuffrè, P. Sarti, G. Stubauer, und M. T. Wilson, „Nitric oxide and cellular respiration“, *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, Bd. 56, Nr. 7–8, S. 549–557, Nov. 1999, doi: 10.1007/s000180050452.

[79] P. S. Brookes u. a., „Control of Mitochondrial Respiration by NO., Effects of Low Oxygen and Respiratory State“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 278, Nr. 34, S. 31603–31609, Aug. 2003, doi: 10.1074/jbc.M211784200.

[80] Q.-S. Liu, Y.-S. Jia, und G. Ju, „Nitric Oxide Inhibits Neuronal Activity in the Supraoptic Nucleus of the Rat Hypothalamic Slices“, *Brain Res. Bull.*, Bd. 43, Nr. 2, S. 121–125, 1997, doi: 10.1016/S0361-9230(96)00209-2.

[81] N. Maaloud, V. Grange-Messent, D. Raison, und H. Hardin-Pouzet, „Noradrenergic regulation in mouse supraoptic nucleus involves a nitric oxide pathway only to regulate arginine-vasopressin expression and not oxytocin expression“, *J. Neurosci. Res.*, Bd. 85, Nr. 13, S. 2991–2999, Okt. 2007, doi: 10.1002/jnr.21394.

- [82] N. G. Moss, T. E. Kopple, und W. J. Arendshorst, „Renal vasoconstriction by vasopressin V_{1a} receptors is modulated by nitric oxide, prostanoids, and superoxide but not the ADP ribosyl cyclase CD38“, *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.*, Bd. 306, Nr. 10, S. F1143–F1154, Mai 2014, doi: 10.1152/ajprenal.00664.2013.
- [83] L. Zhang, M. Tong, M. Xiao, L. Li, und J. Ding, „Nitric oxide mediates feedback inhibition in angiotensin II-induced upregulation of vasopressin mRNA“, *Peptides*, Bd. 30, Nr. 5, S. 913–917, Mai 2009, doi: 10.1016/j.peptides.2009.01.024.
- [84] B. M. Altura und B. T. Altura, „Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle“, *Fed. Proc.*, Bd. 43, Nr. 1, S. 80–86, Jan. 1984.
- [85] D. F. Swaab, A.-M. Bao, und P. J. Lucassen, „The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration“, *Ageing Res. Rev.*, Bd. 4, Nr. 2, S. 141–194, Mai 2005, doi: 10.1016/j.arr.2005.03.003.
- [86] J. A. Guzman, A. E. Rosado, und J. A. Kruse, „Vasopressin vs. norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects“, *J. Appl. Physiol.*, Bd. 95, Nr. 2, S. 803–809, Aug. 2003, doi: 10.1152/jappphysiol.00017.2003.
- [87] V. Krejci, L. B. Hildebrand, S. M. Jakob, J. Takala, und G. H. Sigurdsson, „Vasopressin in septic shock: effects on pancreatic, renal, and hepatic blood flow“, *Crit. Care*, Bd. 11, Nr. 6, S. R129, 2007, doi: 10.1186/cc6197.
- [88] W. Zhang, T. Shibamoto, Y. Kuda, S. Shinomiya, und Y. Kurata, „The responses of the hepatic and splanchnic vascular beds to vasopressin in rats“, *Biomed. Res.*, Bd. 33, Nr. 2, S. 83–88, 2012, doi: 10.2220/biomedres.33.83.
- [89] T. Bennett, R. P. Mahajan, J. E. March, P. A. Kemp, und S. M. Gardiner, „Regional and temporal changes in cardiovascular responses to norepinephrine and vasopressin during continuous infusion of lipopolysaccharide in conscious rats“, *Br. J. Anaesth.*, Bd. 93, Nr. 3, S. 400–407, Sep. 2004, doi: 10.1093/bja/aeh214.
- [90] P. Asfar, P. Radermacher, und B. Hauser, „Vasopressin and splanchnic blood flow: vasoconstriction does not equal vasoconstriction in every organ“, *Intensive Care Med.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 21–23, Jan. 2006, doi: 10.1007/s00134-005-2867-y.
- [91] W. T. Stott, M. D. Dryzga, und J. C. Ramsey, „Blood-flow distribution in the mouse“, *J. Appl. Toxicol.*, Bd. 3, Nr. 6, S. 310–312, Dez. 1983, doi: 10.1002/jat.2550030607.
- [92] T. A. Treschan und J. Peters, „The Vasopressin System: Physiology and Clinical Strategies“, *Anesthesiology*, Bd. 105, Nr. 3, S. 599–612, Sep. 2006, doi: 10.1097/00000542-200609000-00026.
- [93] K. Jamil, S. C. Pappas, und K. Devarakonda, „In vitro binding and receptor-mediated

activity of terlipressin at vasopressin receptors V₁ and V₂“, J. Exp. Pharmacol., Bd. Volume 10, S. 1–7, Dez. 2017, doi: 10.2147/JEP.S146034.

[94] J. F. Liard, „Characterization of acute hemodynamic effects of antidiuretic agonists in conscious dogs“, J. Cardiovasc. Pharmacol., Bd. 11, Nr. 2, S. 174–180, Feb. 1988.

[95] L. Bankir, „Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects“, Cardiovasc. Res., Bd. 51, Nr. 3, S. 372–390, Aug. 2001, doi: 10.1016/S0008-6363(01)00328-5.

[96] S. A. Malayan, D. J. Ramsay, L. C. Keil, und I. A. Reid, „Effects of Increases in Plasma Vasopressin Concentration on Plasma Renin Activity, Blood Pressure, Heart Rate, and Plasma Corticosteroid Concentration in Conscious Dogs*“, Endocrinology, Bd. 107, Nr. 6, S. 1899–1904, Dez. 1980, doi: 10.1210/endo-107-6-1899.

[97] K. Morita u. a., „Sevoflurane anaesthesia causes a transient decrease in aquaporin-2 and impairment of urine concentration“, Br. J. Anaesth., Bd. 83, Nr. 5, S. 734–739, Nov. 1999, doi: 10.1093/bja/83.5.734.

[98] J. R. Ledsome, „Atrial receptors, vasopressin and blood volume in the dog“, Life Sci., Bd. 36, Nr. 14, S. 1315–1330, Apr. 1985, doi: 10.1016/0024-3205(85)90036-0.

[99] P. H. Baylis, „3 Regulation of vasopressin secretion“, Baillières Clin. Endocrinol. Metab., Bd. 3, Nr. 2, S. 313–330, Aug. 1989, doi: 10.1016/S0950-351X(89)80006-0.

[100] E. A. Zalyapin u. a., „Effects of the renal medullary pH and ionic environment on vasopressin binding and signaling“, Kidney Int., Bd. 74, Nr. 12, S. 1557–1567, Dez. 2008, doi: 10.1038/ki.2008.412.

[101] Q. Sun u. a., „Low-Dose Vasopressin in the Treatment of Septic Shock in Sheep“, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Bd. 168, Nr. 4, S. 481–486, Aug. 2003, doi: 10.1164/rccm.200205-447OC.

[102] H. Knotzer u. a., „Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension“, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., Bd. 289, Nr. 1, S. H168-173, Juli 2005, doi: 10.1152/ajpheart.01235.2004.