



Aus dem  
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der  
Technischen Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. B. Gänsbacher

Angefertigt unter der Leitung von  
Dr. med. vet. C. Baumgartner und  
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. M. Stangassinger  
Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung,  
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Sonographische Darstellung des Einflusses der Injektionsnarkose-  
Methoden Propofol, Ketamin-Xylazin oder Medetomidin-  
Midazolam-Fentanyl auf die Vasoaktivität und Hämodynamik  
beim Kaninchen.**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Melanie Bollerhey  
aus Köln

München, 2005

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle  
Referent: Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger  
1. Korreferent: Univ.-Prof. Dr. H. Ammer  
2. Korreferent: Priv.-Doz. Dr. S. Reese

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

*für Timo*

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Schrifttum .....	3
2.1	Injektionsanästhetika der vorliegenden Studie.....	3
2.1.1	Propofol .....	3
2.1.1.1	Klinische Anwendung von Propofol beim Kaninchen .....	6
2.1.2	Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesie.....	8
2.1.2.1	Ketamin .....	8
2.1.2.2	Xylazin .....	11
2.1.2.3	Klinische Anwendung von Ketamin-Xylazin beim Kaninchen.....	14
2.1.3	Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie und ihre Antagonisierung durch Atipamezol, Flumazenil und Naloxon .....	15
2.1.3.1	Medetomidin .....	15
2.1.3.2	Atipamezol .....	17
2.1.3.3	Midazolam.....	19
2.1.3.4	Flumazenil.....	20
2.1.3.5	Fentanyl.....	22
2.1.3.6	Naloxon .....	23
2.1.3.7	Klinische Anwendung der Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie und ihre Antagonisierung beim Kaninchen.....	25
2.2	Ultraschallverfahren zur kardialen und vaskulären Diagnostik .....	26
2.2.1	Gefäßdiagnostik mit Hilfe farbkodierter Duplexsonographie.....	26
2.2.1.1	Eindimensionale Dopplerverfahren / spektrale Dopplerverfahren .....	28
2.2.1.2	Zweidimensionales Dopplerverfahren / Farbdoppler .....	29
2.2.1.3	Qualitative und quantitative Auswertung von PW-Dopplerkurven.....	30
2.2.2	Echokardiographie .....	32
2.2.2.1	Echokardiographische Verfahren .....	32
2.2.2.2	Fraktionelle Querdurchmesserverkürzung.....	33
2.3	Endotheliale Dysfunktion im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen.....	34
2.3.1	Endotheliale Dysfunktion .....	34
2.3.2	Indikationsgebiete für die endotheliale Funktionsprüfung.....	34
2.3.3	Endotheliale Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell.....	35
2.4	Anatomische und physiologische Grundlagen beim Kaninchen.....	37
2.4.1	A. carotis communis .....	37
2.4.2	Aorta abdominalis.....	38
2.4.3	Mikroskopische Gefäßanatomie beim Kaninchen .....	39
2.4.4	Herz.....	39
2.4.5	Physiologische Herz-Kreislauf-Werte des Kaninchens .....	41
3	Eigene Untersuchungen .....	42
3.1	Zielvorstellungen .....	42
3.2	Material und Methoden.....	44

3.2.1	Versuchstiere und deren Haltungsbedingungen .....	44
3.2.2	Medikamente .....	45
3.2.3	Allgemeiner Versuchsplan .....	47
3.2.4	Versuchsgruppen .....	48
3.2.5	Versuchsverlauf .....	48
3.2.5.1	Versuchsvorbereitung und Nachsorge .....	48
3.2.5.2	Versuchsdurchführung .....	49
3.2.5.3	Erfassen der Messparameter .....	53
3.2.5.3.1	Erfassen sonographischen Messparameter der Gefäße und des Herzens .....	53
3.2.5.3.2	Erfassen weiterer Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter .....	61
3.2.6	Statistische Auswertung .....	63
3.3	Ergebnisse .....	65
3.3.1	Versuchsdurchführung .....	65
3.3.2	Ergebnisse der Propofol-Anästhesie .....	65
3.3.2.1	A. carotis communis unter PROP .....	66
3.3.2.2	Aorta abdominalis unter PROP .....	67
3.3.2.3	Echokardiographische Untersuchungen unter PROP .....	68
3.3.2.4	Ergebnisse des Herz-Kreislauf- und Atem-Monitorings unter PROP .....	69
3.3.3	Ergebnisse der KX-Anästhesie .....	73
3.3.3.1	A. carotis communis unter KX .....	73
3.3.3.2	Aorta abdominalis unter KX .....	74
3.3.3.3	Echokardiographische Untersuchungen unter KX .....	75
3.3.3.4	Ergebnisse des Herz-Kreislauf- und Atem-Monitorings unter KX .....	76
3.3.4	Ergebnisse der MMF-Anästhesie und ihrer Antagonisierung mit AFN .....	80
3.3.4.1	A. carotis communis unter MMF .....	80
3.3.4.2	Aorta abdominalis unter MMF .....	81
3.3.4.3	Echokardiographische Untersuchungen unter MMF .....	82
3.3.4.4	Ergebnisse des Herz-Kreislauf- und Atem-Monitorings unter MMF .....	83
3.3.5	Vergleich der Vorwerte der Anästhesie-Studie mit den Wachwerten der Diabetes-Studie .....	89
3.3.5.1	Gefäßdurchmesser der A. carotis communis .....	89
3.3.5.2	Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis .....	90
3.3.5.3	Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis .....	90
3.3.5.4	Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis .....	91
3.3.5.5	Herzfrequenz .....	91
3.3.5.6	Mittlerer Blutdruck (MAP) .....	92
4	Diskussion .....	94
4.1	Zielsetzung und Versuchsplanung .....	94
4.1.1	Vasoaktiver Einfluss der Anästhetika .....	94
4.1.2	Endotheliale Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell .....	95
4.1.3	Auswahl geeigneter Gefäße .....	96
4.1.4	Auswahl der Anästhetika und der Dosierungen .....	97

4.1.5	Überlegungen zum Narkosemanagement .....	100
4.1.6	Versuchstiere .....	100
4.1.7	Versuchsplan.....	101
4.1.8	Überlegungen zur Blutdruckmessung.....	102
4.1.9	Überlegungen zur plethysmographischen Amplitude .....	102
4.1.10	Vergleich der Vorwerte mit den „Wachwerten“ der Diabetes-Studie.....	103
4.2	Messergebnisse .....	103
4.2.1	Propofolanästhesie .....	103
4.2.1.1	Messparameter der Gefäßsonographie .....	103
4.2.1.2	Messparameter der Echokardiographie und des Herz-Kreislauf-Monitorings .....	105
4.2.2	Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesie.....	108
4.2.2.1	Messparameter der Gefäßsonographie .....	108
4.2.2.2	Messparameter der Echokardiographie und des Herz-Kreislauf-Monitorings .....	110
4.2.3	Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie .....	113
4.2.3.1	Messparameter der Gefäßsonographie .....	113
4.2.3.2	Messparameter der Echokardiographie und des Herz-Kreislauf-Monitorings .....	115
4.2.4	Die Antagonisierung durch Atipamezol-Flumazenil-Naloxon .....	117
4.3	Schlussbetrachtung und Ausblick .....	119
4.3.1	Vasoaktiver und hämodynamischer Einfluss der drei Anästhesieverfahren nach Bolusgabe im Vergleich.....	119
4.3.2	Die endotheliale Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell.....	121
5	Zusammenfassung .....	123
6	Summary .....	125
6	Literaturverzeichnis .....	127
7	Tabellenverzeichnis .....	146
8	Abbildungsverzeichnis.....	147
9	Abkürzungsverzeichnis.....	149
10	Anhang.....	151

## 1 EINLEITUNG

Die Ultraschalldiagnostik wird seit bereits über 30 Jahren in allen Fachgebieten der Veterinärmedizin mit zunehmendem Erfolg eingesetzt. Als vergleichsweise einfach anzuwendendes Verfahren ermöglicht sie einen nahezu vollständigen Zugang zu allen Organen und Geweben der Patienten und stellt darüber hinaus aufgrund einer fehlenden Invasivität ein beliebig oft wiederholbares Diagnostikum dar.

Der Einsatz der Ultraschalldiagnostik beim kleinen Haustier wird erstmals in den 60er Jahren im Zusammenhang mit der Ophthalmologie beschrieben. In den darauf folgenden Jahren fand die Sonographie darüber hinaus auch Anwendung im Rahmen der Trächtigkeitsuntersuchung sowie in Form der Echokardiographie zur kardialen Diagnostik bei Hund und Katze. Erst nach Entwicklung der zweidimensionalen Echtzeit-Sonographie Anfang der 80er Jahre begann sich auch die abdominelle Sonographie bei Hund und Katze zu etablieren. Mit der Einführung des gepulsten Dopplerverfahrens und der farbkodierten Doppleruntersuchung Anfang der 90er Jahre konnte die sonographische Diagnostik von Herzerkrankungen nochmals deutlich verbessert werden. Vor allem im letzten Jahrzehnt zeigt die Ultraschalldiagnostik in der Veterinärmedizin eine rasante Entwicklung auf und stellt im Hinblick auf die abdominale und kardiale Untersuchung inzwischen ein Routineverfahren dar.

Während die sonographische Untersuchung von Halsorganen und hirnversorgenden Gefäßen in der Humanmedizin seit bereits 25 Jahren etabliert ist, ergibt sich bei den kleinen Haustieren zum einen nur selten die Indikation für diese Untersuchung, zum anderen schränken die anatomischen und technisch bedingten Probleme die sonographische Untersuchung im Halsbereich ein. Das Kaninchen nimmt in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung ein.

Im Rahmen der Atheroskleroseforschung wird das Kaninchen bevorzugt als Versuchstier eingesetzt, da man bei dieser Tierart durch eine entsprechende Cholesterin-reiche Fütterung atherosklerotische Veränderungen induzieren kann, die den Veränderungen im Krankheitsprozess des Menschen entsprechen. Die sonographische Untersuchung von Gefäßen beim Kaninchen stellt daher eine in der Atheroskleroseforschung bereits etablierte Methode dar, die eine Visualisierung pathologischer Gefäßbefunde ermöglicht.

Neben der morphologischen Beurteilung atherosklerotischer Gefäße kann mit Hilfe der Sonographie auch eine bereits im Initialstadium der Atherosklerose auftretende endotheliale Dysfunktion der betroffenen Gefäße beim Menschen im Rahmen der Atherosklerosediagnostik anhand einer herabgesetzten Regulation des Gefäßtonus nachgewiesen werden. Auch beim Kaninchen kann eine sonographische Untersuchung atherosklerotischer Gefäße im Hinblick



auf ihre endotheliale Funktion erfolgen, allerdings erfordert die Untersuchung eine Allgemeinanästhesie der Tiere. Bislang liegen jedoch keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, inwieweit die Anästhetika einen sonographisch darstellbaren Einfluss auf die Regulation des Gefäßtonus ausüben und so die endotheliale Funktionsprüfung beim Kaninchen beeinträchtigen können.

Obwohl der Einfluss der verschiedenen Injektionsanästhetika auf das Herz-Kreislaufsystem beim Kaninchen bereits in zahlreichen Studien untersucht worden ist, wurden bislang keine Untersuchungen an zentralen Gefäßen wie der A. carotis communis und der Aorta abdominalis durchgeführt, die die vasoaktive Wirkung der Anästhetika insbesondere nach Bolusgabe charakterisieren. Bolusgaben von Injektionsanästhetika können während einer bestehenden Allgemeinanästhesie im Falle eines Abflachens der Narkose zur Aufrechterhaltung eines ausreichend tiefen Anästhesiestadiums erforderlich sein. Die sonographische Darstellungstechnik ermöglicht in diesem Zusammenhang die direkte Evaluierung des Einflusses von Anästhetika-Bolusgaben auf die Regulierung bestimmter messbarer Gefäßparameter (Gefäßdurchmesser, maximale systolische und enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit). Die erhobenen Messparameter stehen in enger Korrelation zur kardiovaskulären Gesamtsituation, was insbesondere für die Anästhesie von Risikopatienten wichtig ist.

Im Rahmen einer experimentellen Studie soll also sonographisch der Einfluss von Anästhetika-Bolusgaben auf die Vasoaktivität der A. carotis communis und der Aorta abdominalis beim Kaninchen untersucht werden. Die Evaluierung des Einflusses dieser Bolusgaben ist zum einen für die Abgrenzung von Anästhetikaeffekten im Rahmen der endothelialen Funktionsprüfung von großer Bedeutung. Zum anderen ermöglicht die sonographische Evaluierung klinisch relevanter Bolusgaben dieser häufig verwendeten Anästhetika und Anästhetikakombinationen eine Beschreibung von direkten kardiovaskulären Wirkungen der Bolusgaben, wodurch ihr Einsatz, um eine Anästhesie bei Risikopatienten zu vertiefen oder zu verlängern, besser einschätzbar wird. Die Studie beabsichtigt keinen direkten Vergleich der untersuchten Anästhetika untereinander, da sie bezüglich ihres Wirkspektrums nicht als pharmakologisch äquipotent anzusehen sind, dennoch aber in der gewählten Dosierung eine gute Relaxation und Hypnose erzielen können. Die sonographischen Untersuchungen der Gefäße werden durch echokardiographische Untersuchungen und ein Herzkreislauf-Monitoring ergänzt.

## 2           SCHRIFTTUM

### 2.1           Injektionsanästhetika der vorliegenden Studie

#### 2.1.1       Propofol

Propofol besteht aus dem Alkylphenolderivat Disopropofol (2-6-Diisopropylphenol), das als 1%ige oder 2%ige Öl-in-Wasser-Emulsion im Handel erhältlich ist. Das Hypnotikum wird in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin zur Kurznarkose sowie zum Einleiten oder Aufrechterhalten einer Allgemeinanästhesie eingesetzt. Bei der Verwendung von Propofol muss die fehlende analgetische Potenz berücksichtigt und im Sinne einer „*Balanced Anesthesia*“ durch Kombination mit einem Analgetikum, wie z.B. Fentanyl, ausgeglichen werden (ERHARDT et al. 1988, ERHARDT 2004).

#### **Pharmakokinetik**

Propofol wird ausschließlich intravenös verabreicht, wobei die Injektion zu schmerzhaften Reaktionen führen kann (EBERT et al. 2002, LÖSCHER 2003, ERHARDT et al. 2004). Die Plasmaeiweißbindung von Propofol ist mit 98 % sehr hoch (LARSEN 2002a). Das pharmakologische Profil entspricht dem eines offenen Drei-Kompartiment-Modells (EBERT et al. 2002), wobei man eine schnelle Verteilungsphase der Substanz aus dem Blut in das Gewebe, eine rasche metabolische Eliminationsphase aus dem Blut und eine langsame Rückverteilungsphase aus minderdurchbluteten Geweben (z.B. Fettgewebe) in das Blut unterscheidet (COCKSHOTT 1985). Die Halbwertszeit der Verteilungsphase wird von ADAM et al. (1980) beim Kaninchen bei einer Dosierung von 15 mg/kg mit  $1,9 \pm 0,3$  Minuten und die Eliminationshalbwertszeit beim Kaninchen mit  $16 \pm 1$  Minuten angegeben. Der Wirkungseintritt erfolgt bereits nach 45 bis 60 Sekunden und hält für 5 bis 10 Minuten an. Eine vollständige Erholung tritt innerhalb von 20 bis 40 Minuten ein (EBERT et al. 2002). Kumulative Wirkungen können nicht beobachtet werden (COCKSHOTT 1985, BELLER et al. 1988). Der schnelle Wirkungseintritt erklärt sich aus der hohen Lipophilie der Substanz, die eine schnelle Penetration der Blut-Hirn-Schranke und Verteilung im ZNS ermöglicht. Die kurze Wirkungs-dauer ist ebenfalls auf die hohe Lipophilie zurückzuführen, da sie zu einer raschen Umvertei-

lung der Substanz aus ZNS und Blut in inaktive Gewebedepots von Muskel- und Fettgeweben führt (SMITH et al. 1994).

Die rasche Metabolisierung erfolgt in der Leber und führt über Glukoronidierung und Sulfatierung zur Bildung inaktiver, wasserlöslicher Metabolite, die fast vollständig über die Nieren und nur zu einem sehr geringen Teil auch über den Darm ausgeschieden werden (SIMONS et al. 1985).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

In Studien bei verschiedenen Tierarten wird nach Propofolapplikation sowohl eine Zunahme der Herzfrequenz (AL-KHUDHAIRI et al. 1982, BLAKE et al. 1988, DOURSOUT et al. 2002), eine Abnahme der Herzfrequenz (BRÜSSEL et al. 1989, TRAMER et al. 1997) als auch eine weitgehend unveränderte Herzfrequenz (WILLIAMS et al. 1986) beobachtet. Diese widersprüchlichen Angaben lassen sich zumindest teilweise auf speziesspezifische Unterschiede zurückführen (WOUTERS et al. 1995). BLAKE et al. (1988) können beim Kaninchen eine sich proportional zur Dosierung verhaltende Zunahme der Herzfrequenz feststellen.

Eine weitere Wirkung von Propofol auf den Herzkreislaufapparat äußert sich in einem markanten Blutdruckabfall (CLAEYS et al. 1988, EBERT et al. 1992), dessen Ursache in der Literatur unterschiedlich diskutiert wird. Einen Erklärungsansatz für die eintretende Hypotension bietet die sympatholytische Wirkung des Propofol (DEEGAN et al. 1991). Der herabgesetzte Sympathikotonus bewirkt über eine Abnahme der Inotropie (BRÜSSEL et al. 1989, PAGEL und WALTIER 1993, WOUTERS et al. 1995) und der Chronotropie (TRAMER et al. 1997) eine verminderte Herzauswurfleistung (BRÜSSEL et al. 1989) und ein vermindertes Herzzeitvolumen (NAKAMURA et al. 1992). GAUSS et al. (1991) können im Rahmen echokardiographischer Untersuchungen eine Einflussnahme von Propofol auf die linksventrikuläre Verkürzungsfraction und den Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole ausschließen und erklären diese Beobachtungen durch die gleichzeitig negativ-inotrope und Nachlast-reduzierende Eigenschaft von Propofol.

Des Weiteren kommt es durch die verminderte sympathische vasokonstriktorische Nervenaktivität zu einer Reduzierung des venösen und arteriellen Gefäßtonus und dadurch zu einem Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes, der in verschiedenen Studien beschrieben wird (CLAEYS et al. 1988, PAGEL und WALTIER 1993, WOUTERS et al. 1995). Den Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes erklären sich BLAKE et al. (1988) durch einen Einfluss

von Propofol auf die Barorezeptorfunktion. Während die Barorezeptorsensitivität scheinbar nicht beeinträchtigt wird (CULLEN et al. 1987, SAMAIN et al. 1989), kommt es durch Propofol zu einer anhaltenden Zurückstellung des Barorezeptorreflexes. Die verminderte Barorezeptorkontrolle wird auch als Grund dafür angeführt, dass es trotz des deutlichen Blutdruckabfalls nicht zu einer reflektorischen Erhöhung der Herzfrequenz kommt (CULLEN et al. 1987, ROCCHICCIOLI et al. 1989, SAMAIN et al. 1989).

Während ROBINSON et al. (1997) die Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes vorrangig auf die Hemmung des Sympathikus zurückführen, sehen andere Autoren in einem direkten vasodilatativen Effekt von Propofol eine weitere (GOODCHILD und SERRAO 1989, EBERT et al. 1992) bzw. sogar die vorrangige Ursache für das Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes (SELLGREN et al. 1994).

GOODCHILD und SERRAO (1989) konnten in einer Studie an Hunden über die Messung des zentralen Venendruckes, des arteriellen Blutdruckes und des peripheren Gefäßwiderstandes einen vasodilatativen Effekt von Propofol an Venen und in höheren Konzentrationen auch an Arteriolen nachweisen. Durch die Venendilatation kommt es zu einem Absinken der Vorlast und daraus resultierend zu einer verminderten Herzauswurfrate und einem Blutdruckabfall. Auch GACAR et al. (1995) postulieren aufgrund einer von ihnen durchgeführten In-vitro-Studie an Koronararterien vom Rind für hohe Propofolkonzentrationen eine vasodilatative Wirkung.

In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen können auch NAKAMURA et al. (1992) in einer In-vitro-Studie an verschiedenen Arterien des Hundes eine vasodilatative Wirkung durch hohe Propofolkonzentrationen beobachten, während sie dagegen für klinisch relevante Propofolkonzentrationen eine vasokonstriktorische Wirkung nachweisen können. SELLGREN et al. (1994) räumen ein, dass die Vasodilatation durch Propofol eventuell auf die Gefäße der Skelettmuskulatur beschränkt ist, da sie keinen Anstieg der Durchblutung der Haut feststellen können.

Der Wirkungsmechanismus der Vasodilatation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während PETROS et al. (1993) und GACAR et al. (1995) einen endothelabhängigen Prozess vermuten, der auf einer gesteigerten Stickstoffoxid-Bildung durch Propofol beruht, können CHANG und DAVIS (1993) und YAMANOUE et al. (1994) in In-vitro-Studien auch eine Vasodilatation an Gefäßen nachweisen, an denen das Endothel entfernt worden ist. Die von

ihnen beobachtete Vasodilatation wird mit einem durch Propofol gesteigerten spannungsabhängigen (CHANG und DAVIS 1993) bzw. auch rezeptorgesteuerten (YAMANOUE et al. 1994) Einstrom von extrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$  erzielt. PARK et al. (1992) stellten ebenfalls, sowohl bei intakten Gefäßen als auch bei Gefäßen ohne Endothel, eine vasodilatative Wirkung von Propofol fest, die an den Gefäßen mit intaktem Endothel nach einiger Zeit allerdings abnahm. Dieses Phänomen erklären sie sich durch eine hemmende Wirkung von Propofol auf die Bildung von Stickstoffoxid. Diese Vermutung wird durch eine Studie von DOURSOUT et al. (2002) verstärkt, in der eine hemmende Wirkung von Propofol auf die Bildung von Stickstoffoxid postuliert wird, während der Lösungsvermittler des Propofol (Intralipid) die Stickstoffoxidsynthese zu stimulieren scheint.

DOURSOUT et al. (2002) konnten in ihren Untersuchungen außerdem darlegen, dass der Einfluss von Stickstoffoxid auf die lokale Zirkulation von der Art des Gefäßes abhängig ist. Während es nur eine untergeordnete Rolle bei der Regulation des Koronarblutflusses zu spielen scheint, nimmt er bei der Regulation des Karotiden-Blutflusses eine wichtige Rolle ein.

An den zerebralen Gefäßen bewirkt Propofol eine Vasokonstriktion und Abnahme des Blutflusses (STEPHAN et al. 1987, SMITH et al. 1994).

### **2.1.1.1 Klinische Anwendung von Propofol beim Kaninchen**

Propofol kann beim Kaninchen zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie, zur Erzielung einer Kurznarkose oder mit Hilfe einer Dauertropfinfusion zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewendet werden. Da Propofol keinen kumulativen Effekt aufweist, kann es beliebig oft nachdosiert werden (HENKE et al. 2003, HABERSTROH und HENKE 2004). Während bei den meisten Tierspezies eine Blutkonzentration von 1 - 4  $\mu\text{g/ml}$  eine wirksame Bewusstlosigkeit hervorruft, scheint das Kaninchen etwas unempfindlicher zu sein, da in der Aufwachphase noch 7,2  $\mu\text{g/ml}$  im Blut festgestellt werden können (ADAM et al. 1980).

Die Propofolanästhesie beim Kaninchen ist durch eine rasche Einleitungsphase, tiefe Hypnose und ein schnelles und exzitationsfreies Erwachen gekennzeichnet (HENKE und ERHARDT 1998, HABERSTROH und HENKE 2004). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die in der Literatur vorgeschlagenen Propofoldosierungen beim Kaninchen.

## SCHRIFTTUM

---

**Tabelle 1:** Dosierungsvorschläge für Propofol beim Kaninchen

Quelle	Dosierung
ADAM et al. (1980)	7,5 mg/kg i.v. 15,0 mg/kg i.v.
SEDGWICK et al. (1992), HÖNIG (1993)	8,0 - 15,0 mg/kg i.v. für Kurz- und Einleitungsanästhesien mit einer Gesamtdauer bis 45 Minuten 1,5 mg/kg/min als Dauertropf i.v. für Langzeitanästhesie (in Kombination mit Halothan- oder Isofluranarkose)
HENKE et al. (2003)	8,0 - 15,0 mg/kg i.v. 1,55 mg/kg/min als Dauertropfinfusion i.v.
HABERSTROH und HENKE (2004)	8,0 – 15,0 mg/kg i.v. 0,5 – 1,0 - 1,5 mg/kg/min als Dauertropfinfusion i.v.

### 2.1.2 Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesie

#### 2.1.2.1 Ketamin

Ketamin (2-(o-chlorophenyl)-2-(methyldamino)cyclohexanon) ist ein Abkömmling des Phencyclidin. Es liegt als wasserlösliches, weißes, kristallines Pulver vor und ist durch eine hohe Lipidlöslichkeit gekennzeichnet. Es wird in der Regel in Form eines razematischen Hydrochlorids als wässrige Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 im Handel angeboten (WRIGHT 1982).

#### Pharmakokinetik

Ketamin kann intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht werden (FLECKNELL 1996a), aufgrund des sauren pH-Wertes der Lösung können intramuskuläre Injektionen allerdings schmerzhaft sein (WRIGHT 1982).

Die Biotransformation von Ketamin verläuft nach dem Prinzip eines offenen Zweikompartimentsystems, wobei Serum und Gehirn den einen Pool und die übrigen Gewebe den anderen darstellen. Man differenziert in diesem Modell eine rasche Umverteilungsphase von einer langsamen Eliminationsphase (WHITE et al. 1982).

Ketamin wird beim Menschen und vielen Tierarten in der Leber zu den Hauptmetaboliten Norketamin und Dehydronorketamin verstoffwechselt; die konjugierten Metaboliten werden über Harn und Kot ausgeschieden (WHITE et al. 1982, LARSEN 2002a). Bei der Ratte und der Katze werden große Teile des Ketamin dagegen unmetabolisiert über die Niere ausgeschieden (WRIGHT 1982). Die Eliminationshalbwertszeit wird für Hund und Katze mit ca. einer Stunde angegeben (EBERT et al. 2002, LÖSCHER 2003). Aufgrund der Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnisse besteht bei wiederholter Ketamin-Anwendung die Gefahr der Kumulation (EBERT et al. 2002).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

Ketamin unterscheidet sich von anderen Anästhetika darin, dass es beim Menschen und bei zahlreichen Tierarten zu einer bisher noch nicht vollständig geklärten Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems führt. Der Hauptmechanismus dieser Stimulation ist dabei in einer Sympathikusaktivierung zu sehen (LARSEN 2002a). Diese wird zumindest teilweise durch eine gesteigerte Freisetzung von Katecholaminen aus peripheren Speichern (LUNDY et al. 1972) sowie einer Hemmung der neuronalen und intraneuronalen Wiederaufnahme von Katecholaminen erklärt (LUNDY et al. 1986). Der dadurch erhöhte Plasmaspiegel der Katecholamine führt zu einer verstärkten Stimulation von adrenergen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren der Gefäßwände und des Herzmuskels. Durch diese periphere sympathomimetische Wirkung werden eine Vasokonstriktion und ein positiv-chronotroper Effekt hervorgerufen (WRIGHT 1982).

Die durch Ketamin hervorgerufenen Kreislaufreaktionen sind jedoch genauso deutlich ausgeprägt, wenn die Konzentration der Plasma-Katecholamine unmittelbar nach Einleitung einer Ketamin-Diazepam-Narkose initial absinkt (ADAMS 1986). Für die Kreislaufveränderungen ist daher vor allem ein von IVANKOVICH et al. (1974) nachgewiesener zentraler sympathomimetischer Effekt von Ketamin ausschlaggebend, der sich nicht in einem Anstieg der Katecholaminspiegel im Plasma manifestieren muss (ADAMS et al. 1992).

Neben der zentralen Sympathikusstimulation übt Ketamin am Herzen zusätzlich eine direkt negativ-inotrope Wirkung aus, wie im Rahmen von In-vitro-Studien bei verschiedenen Tierarten nachgewiesen werden konnte (DOWDY und KAYA 1968, GOLDBERG 1970, FISCHER 1973). Man muss daher beim pharmakologischen Wirkmechanismus des Ketamin zwischen dem indirekt positiv inotropen und chronotropen Effekt und der direkt negativ inotropen und chronotropen Myokardwirkung unterscheiden (FISCHER 1973). Diese schwach negativ-inotropen Eigenschaften werden jedoch von der ausgeprägten Sympathikusstimulierung überlagert, so dass insgesamt eine positiv-inotrope Wirkung resultiert (ADAMS 1997). Die stimulierende Wirkung des Ketamin äußert sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz, der Herzauswurfleistung und des mittleren arteriellen Drucks (WRIGHT 1982, LARSEN 2002a).

Weitere Studien haben jedoch gezeigt, dass die Kreislaufwirkung von Ketamin keinesfalls als einheitlich stimulierend betrachtet werden kann, sondern vielmehr von der Tierspezies abhängt, ob die positiv oder negativ-inotropen Eigenschaften dominieren. ENDOU et al. (1992) führen diese Spezies-Unterschiede auf eine tierartlich unterschiedliche Ausstattung der Zellmembranen mit bestimmten Ionenkanälen zurück. So führt Ketamin in hohen Dosierungen



beim Hund zu einer vorübergehend depressiven Wirkung auf das kardiovaskuläre System (MUIR und HUBBELL 1988), die KUNST et al. (1999) in einer In-vitro Studie auch an Myokardzellen des Menschen demonstrieren konnten. Auch in normaler Dosierung führt Ketamin in Kombination mit Xylazin bei einigen Tierarten zu einer kardiovaskulären Depression, wie z.B. in echokardiographischen Untersuchungen bei Mäusen (CHAVES et al. 2001) und Kaninchen nachgewiesen werden konnte (BREITHARDT 2001). Auch CLANACHAN et al. (1976) führen den unmittelbar auf eine intravenöse Ketamingabe erfolgenden Blutdruckabfall und die Abnahme der Herzfrequenz beim Kaninchen auf die von DOWDY und KAYA (1968) am isolierten Kaninchenherz nachgewiesenen negativ-inotropen und chronotropen Wirkungen des Ketamin zurück. Während die intramuskuläre Injektion von anästhetisch wirksamen Ketamin-Dosen beim Kaninchen nach HARABACZ (1981) zu keiner signifikanten Änderung der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldrucks führt, konnten SANFORD und COLBY (1980), PEETERS et al. (1988) und HOBBS et al. (1991) eine depressive Wirkung des Ketamin auf den Herz-Kreislaufapparat beim Kaninchen feststellen.

MC GRATH et al. (1975) zeigten, dass Ketamin beim Kaninchen unterschiedliche Wirkungen haben kann. Beim nicht prämedizierten Kaninchen kommt es durch eine intravenöse Gabe von Ketamin zu einem Anstieg der Herzfrequenz und einem vorübergehenden Anstieg des mittleren arteriellen Drucks. Die intravenöse Gabe von Ketamin bei mechanisch beatmeten Kaninchen unter Pentobarbitalnarkose dagegen führt zu einem Blutdruckabfall. Sie erklären sich diesen Unterschied zwischen spontan atmenden und beatmeten Kaninchen mit einer Änderung der Barorezeptorerregung als Folge veränderter Atemvorgänge durch das Ketamin.

Eine vasokonstriktive Wirkung von Ketamin wird außerdem durch eine Reduktion der Aktivität von ATP-sensitiven  $K^+$ -Kanälen an glatten Muskelzellen der isolierten Aorta der Ratte hervorgerufen (DOJO et al. 2002).

Neben seiner vasokonstriktischen Wirkung wird dem Ketamin aber auch in verschiedenen Untersuchungen eine vasodilatative Wirkung nachgewiesen. Beim Kaninchen konnte eine vasodilatative Wirkung des Ketamin an der isolierten Pfortader (YAMAZAKI et al. 1995), der A. femoralis (RATZ et al. 1993) und den Mesenterialarterien (KANMURA et al. 1993) nachgewiesen werden. Die Wirkung wird hier in erster Linie auf eine Hemmung des spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Einstroms durch Ketamin zurückgeführt.

Ketamin weist einen Einfluss auf die Freisetzung und Wiederaufnahme verschiedener Neurotransmitter im Gehirn auf. Die Transportvorgänge für die Substanzen Serotonin und Norepinephrin werden blockiert (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b), wohingegen die Freisetzung von Dopamin erhöht wird (WRIGHT 1982). Ketamin erhöht den zerebralen Blutfluss, den zerebrospinalen Liquordruck sowie den Sauerstoffverbrauch im Gehirn (WHITE et al. 1982, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Der beim Kaninchen durch Vasodilatation hervorgerufene Druckanstieg im Gehirn wird von REICHER et al. (1985) mit einer agonistischen Wirkung von Ketamin an cholinergen Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur erklärt.

### 2.1.2.2 Xylazin

Das Thiazinderivat Xylazin, 2(2,6-dimethylphenylamin)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazinhydrochlorid, gehört zur Gruppe der  $\alpha_2$ -Agonisten und ist als Trockensubstanz und als Injektionslösung im Handel erhältlich (LÖSCHER 2003).

#### Pharmakokinetik

Xylazin kann subkutan, intramuskulär, intravenös (PADDLEFORD und ERHARDT 1992a) oder intraepidural verabreicht werden (RECTOR et al. 1998), wobei die Wirkung nach subkutaner Gabe nicht immer verlässlich ist (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Bei intravenöser Injektion tritt die Wirkung nach 3-5 Minuten, bei intramuskulärer Injektion etwas später ein (PADDLEFORD und ERHARDT 1992a, LÖSCHER 2003). Die Halbwertszeit beträgt je nach Tierart zwischen 23-50 Minuten, die klinischen Wirkungen können aber deutlich länger andauern (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Xylazin wird in der Leber durch Glucuronidierung metabolisiert. Die Abbauprodukte werden zu 70 % über die Niere und zu 30 % über die Galle ausgeschieden (MUIR 1993).

#### Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Der paradoxe Einfluss von Xylazin auf das kardiovaskuläre System kann durch seine gegensätzliche Wirkung an peripheren und zentralen  $\alpha$ -Adrenozeptoren erklärt werden. Unmittelbar auf die Applikation folgend kommt es durch die vasokonstriktorische Wirkung an den peripheren postsynaptischen  $\alpha$ -Adrenozeptoren zu einem initialen Blutdruckanstieg und damit zu

einer sympathomimetischen Reaktion. Die zentrale Stimulation prä- und postsynaptischer  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren im Bereich des Kreislaufzentrums dagegen führt zu einer Senkung des Sympathikustonus und erklärt die auf den initialen Blutdruckanstieg folgende Hypotonie (LÖSCHER 2003).

In verschiedenen Studien beim Hund, Schwein und Pferd konnte der biphasische Effekt auf den Blutdruckverlauf nachgewiesen werden (KLIDE et al. 1975, CARTER et al. 1990, WAGNER et al. 1991, SKARDA und MUIR 1996, TENDILLO 1996). Beim Kaninchen und auch beim Kalb dagegen kommt es nach intramuskulärer Injektion von Xylazin zwar ebenfalls zu einer Hypotonie, allerdings ohne dass ihr ein initialer Blutdruckanstieg vorausgeht (CAMPBELL et al. 1979, SANFORD und COLBY 1980, HARABACZ 1981). Diese Beobachtungen stimmen nicht mit der von AZIZ und MARTIN (1978) überein, die auch beim Kaninchen einen biphasischen Blutdruckverlauf feststellen konnten.

Neben dem Blutdruckabfall bewirkt Xylazin weiterhin eine Herabsetzung der Herzfrequenz. Die Bradykardie wird initial durch eine Stimulation des N. vagus über den Barorezeptorreflex hervorgerufen und kann daher zumindest teilweise durch Atropin aufgehoben bzw. verzögert werden (KLIDE et al. 1975, FOSSE et al. 1987). Die Aufrechterhaltung der Bradykardie erfolgt zentral über eine Hemmung des Sympathikustonus. Eine direkt depressive Wirkung von Xylazin am Herzen wird ebenfalls als mögliche Ursache für die Bradykardie diskutiert (KLIDE et al. 1975).

Die depressive Wirkung von Xylazin am Herzen äußert sich weiterhin in einem Abfall des Cardiac output (CAMPBELL et al. 1979, HASKINS et al. 1986, FOSSE et al. 1987, WAGNER et al. 1991), einer verminderten Herzkontraktilität (FOSSE et al. 1987, WAGNER et al. 1991) und einer erhöhten Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen, wodurch vor allem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arrhythmien und atrioventrikulären Überleitungsstörungen deutlich zunimmt (KLIDE et al. 1975, MUIR 1993). CAMPBELL et al. (1979) stellten eine verminderte Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels, sowie eine Erhöhung des enddiastolischen linksventrikulären Drucks, des enddiastolischen linksventrikulären Volumens sowie der linksventrikulären Residualfraktion fest. Der Mechanismus, der dieser Herzdepression zugrunde liegt, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt (FOSSE et al. 1987).

Infolge der vasokonstriktorisches Wirkung von Xylazin an peripheren postsynaptischen  $\alpha$ -Adrenozeptoren kommt es zu einer Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes (CAMPBELL et al. 1979, HASKINS et al. 1986, WAGNER et al. 1991). KLIDE et al. (1975) stellten trotz des erhöhten peripheren Widerstandes eine Reduzierung des Aortenflusses unter Xylazin fest. Sie erklären sich den verminderten Blutfluss mit der Herabsetzung der Herzfrequenz durch Xylazin und sehen in diesem Effekt die Ursache für die eintretende Hypotonie.

Im Gegensatz zu dieser allgemein bekannten vasokonstriktorisches Wirkung von Xylazin wiesen NAKANE und CHIBA (1986) an isolierten Koronararterien von Hunden und Affen eine in niedrigen Dosen geringgradig vasokonstriktorisches und in hohen Dosen vasodilatative Wirkung von Xylazin nach. Die Ursache für diese laut NAKANE und CHIBA (1986) nicht systemisch bedingte, sondern durch eine direkte Wirkung von Xylazin am Gefäß hervorgerufene Reaktion ist unklar. Eine vasodilatatorische Wirkung von Xylazin können LEE et al. (1990) sonographisch auch an der A. carotis der Ziege nachweisen, an der es nach intravenöser Applikation von 0,2 mg/kg KGW Xylazin zu einer Gefäßdurchmesserzunahme um 20 bis 30 % kommt, ohne dass gleichzeitig eine Änderung der Blutflussgeschwindigkeit in dem Gefäß messbar ist. LEE et al. (1990) erklären sich die Vasodilatation durch eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur infolge einer Hemmung peripherer  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren durch Xylazin, so dass  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren in dem Gefäß dominieren können. Auch CHIBA und TSUKADA (1990) erklären sich die vasodilatatorische Wirkung von Xylazin an der A. carotis der Ratte mit einer antagonistischen Wirkung von Xylazin an  $\alpha_1$ -Rezeptoren der Gefäße.

### 2.1.2.3 Klinische Anwendung von Ketamin-Xylazin beim Kaninchen

Die Kombination von Ketamin mit Xylazin kann zum Erzielen eines chirurgischen Anästhesiestadiums beim Kaninchen angewendet werden (HOBBS et al. 1991, HABERSTROH und HENKE 2004). Die Applikation erfolgt als Mischspritze in der Regel intramuskulär, wobei grundsätzlich auch eine intravenöse (ERHARDT 1984) oder subkutane Injektion möglich ist. Die subkutane Injektion ist jedoch aufgrund einer unsicheren Wirkung nicht zu empfehlen (HABERSTROH und HENKE 2004). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in der Literatur angegebenen Dosierungsvorschlägen zur Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesie für mittellange Narkosen beim Kaninchen.

**Tabelle 2:** Dosierungsvorschläge für Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesien beim Kaninchen

Quelle	Dosierung	Applikation
ERHARDT (1984)	35-70 mg/kg Ketamin + 4-5 mg/kg Xylazin	i.m.
	8-10 mg/kg Ketamin + 0,4-1,2 mg/kg Xylazin	langsam i.v.
HOBBS et al. (1991)	35 mg/kg Ketamin + 5 mg/kg Xylazin	i.m.
SEDGWICK et al. (1992), HÖNIG (1993)	8-10 mg/kg Ketamin + 0,5-1,5 mg/kg Xylazin	i.v.
SKARDA (1993)	50-55 mg/kg Ketamin + 2-5 mg/kg Xylazin	i.m.
TROITZSCH et al. (1996)	50 mg/kg Ketamin + 10 mg/kg Xylazin	i.m.
ASTNER (1998)	50 mg/kg Ketamin + 4 mg/kg Xylazin	i.m.
HENKE und ERHARDT (1998)  HABERSTROH und HENKE (2004)	50-70 mg/kg Ketamin + 4-5 mg/kg Xylazin	i.m.
LÖSCHER (2003)	40-60 mg/kg Ketamin + 5 mg/kg Xylazin	i.m.

### **2.1.3 Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie und ihre Antagonisierung durch Atipamezol, Flumazenil und Naloxon**

#### **2.1.3.1 Medetomidin**

Medetomidin ist ein Imidazolderivat mit der chemischen Formel 4-(1-(2,3-dimethylphenyl)-ethyl)-1H-imidazol (VIRTANEN 1989). Es wird in Form eines Hydrochlorids als Injektionslösung mit dem Handelsnamen Domitor® (1mg/ml) angeboten. Es handelt sich hierbei um ein racemisches Gemisch aus einem D-Stereoisomer und einem L-Stereoisomer, wobei aber nur die D-Form (Dexmedetomidin) aktiv ist. Medetomidin wirkt an prä- und postsynaptischen peripheren und zentralen  $\alpha$ -Rezeptoren, wobei es eine 1620-fach höhere Affinität zu  $\alpha_2$ -Rezeptoren als zu  $\alpha_1$ -Rezeptoren aufweist (VIRTANEN et al. 1988, ERHARDT et al. 2004). Die Wirkung von Medetomidin ist durch den  $\alpha_2$ -Adrenozeptorantagonisten Atipamezol antagonisierbar (SAVOLA 1989, VIRTANEN 1989, VÄHÄ-VAHE 1990).

#### **Pharmakokinetik**

Medetomidin kann intravenös, intramuskulär, subkutan oder intraperitoneal injiziert werden (ERHARDT et al. 2004). Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit der Substanz kommt es nach Injektion zu einer schnellen und vollständigen Resorption, so dass maximale Plasmakonzentrationen bei Katze und Hund bereits 15 bzw. 30 Minuten nach i.m. Injektion erreicht werden (SALONEN 1989). Medetomidin liegt nur zu 15 % ungebunden vor, der Großteil der Substanz ist proteingebunden inaktiv (SALONEN 1989). Die Anflutungszeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration im Rattengehirn beträgt 15-20 Minuten (SALONEN 1989). Die Halbwertszeit beträgt je nach Tierart und Applikationsweise 1 bis 1,5 Stunden. Der Großteil der Substanz wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut und vorrangig über die Nieren (SALONEN 1989), zu einem geringen Anteil auch über den Darm (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992) ausgeschieden. Kaninchen verlieren ca. 6 Minuten nach intramuskulärer Applikation von 0,25 mg/kg KGW bzw. 0,5 mg/kg KGW Medetomidin für eine Dauer von durchschnittlich 2 bis 2,5 Stunden den Stellreflex (BLUM et al. 1992).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

Medetomidin verursacht bei verschiedenen Tierarten zu Beginn der Narkose eine Hypertension (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992), die je nach Applikationsart und Dosierung unterschiedlich lang andauern kann. Auf die Hypertension folgt im weiteren Narkoseverlauf eine Hypo- oder Normotension, wobei der Blutdruckabfall nach intravenöser Injektion stärker in Erscheinung tritt und VAINIO (1989) zufolge bei intramuskulärer Injektion beim Hund sogar ganz fehlt. Die Hypertension tritt nach VAINIO (1989) bereits 2 bis 4 Minuten nach intravenöser Applikation beim Hund ein und nähert sich nach 1 bis 2 Stunden wieder den Ausgangswerten an. SCABELL et al. (1999) konnten beim Hund nach einer initialen Hypertension einen Abfall des Blutdrucks knapp unter die Ausgangswerte für verschiedene Medetomidin-Kombinationen bereits nach 15 bis 35 Minuten feststellen.

Im Gegensatz zu dem bei Hund, Katze und Ratte festgestellten biphasischen Blutdruckverlauf kommt es beim Kaninchen auf die Verabreichung von Medetomidin hin lediglich zu einer Hypotension ohne einen vorausgehenden Blutdruckanstieg (BLUM et al. 1992, HELLEBREKERS et al. 1997). ZORNOW (1991) stellte dagegen für verschiedene Medetomidin-Konzentrationen keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks beim Kaninchen fest.

Neben den Blutdruckveränderungen führt Medetomidin des Weiteren unmittelbar nach Injektion zu einer nicht dosisabhängigen (STENBERG 1989, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992) Bradykardie (ERHARDT et al. 2004) und in höheren Dosierungen gelegentlich auch zu AV-Blöcken 2. Grades (SAVOLA 1989, VAINIO und PALMU 1989). VICKERY et al. (1988) konnten außerdem beim Hund eine verminderte Herzauswurfleistung unter Medetomidin feststellen, die sie ebenfalls auf die Bradykardie sowie eine Erhöhung der Nachlast zurückführen.

Die kardiovaskulären Effekte werden durch Stimulation zentraler und peripherer  $\alpha_2$ -Rezeptoren hervorgerufen. HAYASHI und MAZE (1993) erklären sich die Hypotension und Bradykardie vor allem durch einen zentral bedingten erhöhten Vagustonus bei gleichzeitiger Depression sympathischer Aktivitäten. Auch AANTAA und SCHEININ (1993) sehen in einem Barorezeptor-vermittelten Abfall des Sympathikustonus bei gleichzeitigem Anstieg des Parasympathikustonus die Ursachen für die Hypotension. OKU et al. (1996) konnten an Barorezeptor-denervierten Kaninchen beweisen, dass eine zentral gesteuerte Herabsetzung des Sympathikustonus für den Blutdruckabfall mitverantwortlich ist, allerdings postulieren sie eine Hemmung der Katecholaminfreisetzung an sympathischen Nervenendigungen und eine

verstärkte Stickstoffoxid-Freisetzung durch Medetomidin als weitere Ursachen für die Hypotension.

Die periphere Wirkung erfolgt über prä- und postsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren. Die präsynaptische Stimulation führt zu der bereits erwähnten Hemmung der Noradrenalinfreisetzung und damit zu einer zusätzlichen Senkung des Sympathikustonus, wohingegen die postsynaptische Rezeptorerregung eine vasokonstriktorische Wirkung an den arteriellen und venösen Gefäßwänden hervorruft und die bei einigen Tierarten zu beobachtende initiale Hypertension erklärt (RUFFOLO 1985).

Die trotz einer ausreichenden arteriellen Sauerstoffsättigung oftmals zu beobachtende Zyanose der Maulschleimhäute beim Hund erklären SCABELL et al. (1999) mit der aufgrund der extremen peripheren Vasokonstriktion stattfindenden Einschränkung der terminalen Perfusion.

Über die Wirkung an zentralen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren kommt es zu einer verminderten Freisetzung und Metabolisierung der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Gehirn (MAC DONALD et al. 1988). Die zerebrale Durchblutung wird beim Hund infolge eines Anstieges des zerebrovaskulären Widerstandes über postsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren durch Medetomidin gesenkt, ohne dass dadurch der Sauerstoffmetabolismus beeinflusst wird (AANTAA und SCHEININ 1993).

### 2.1.3.2 Atipamezol

Atipamezol ist ein hochpotenter, selektiver und spezifischer  $\alpha_2$ -Adrenorezeptorantagonist (ERHARDT et al. 2004). Es handelt sich bei der Substanz um ein Imidazolderivat (4-(2-ethyl-2, 3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol), das unter dem Namen Antisedan<sup>®</sup> als 0,5 %ige Injektionslösung im Handel erhältlich ist (VAINIO 1990).

Seine Selektivität für  $\alpha_2$ -Rezeptoren ist 200 bis 300x höher als die von Yohimbin und Idazoxan, außerdem besitzt es eine 100-fach höhere Rezeptoraffinität als die anderen Vertreter dieser Gruppe (VIRTANEN et al. 1989).



### **Pharmakokinetik**

Atipamezol wird in der Regel nach einer Medetomidin-Sedation intramuskulär verabreicht, wobei grundsätzlich auch eine intravenöse, subkutane oder intraperitoneale Applikation möglich ist (ERHARDT et al. 2004). Die intramuskuläre Injektion von Atipamezol führt dabei bereits nach wenigen Minuten zu einer Erhöhung der Atem- und Herzfrequenz und kurz darauf zum Erwachen der Tiere (VAINIO 1990). Die Halbwertszeit des Atipamezols wird für den Hund mit ca. 2 bis 3 Stunden angegeben (LÖSCHER 2003).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

Unmittelbar auf die Injektion des Atipamezol hin kommt es bei Hunden (VAINIO 1990) und auch bei Katzen (DOBROMYLSKYJ 1996) zu einem Blutdruckabfall, der laut VAINIO (1990) aber nur einige Minuten andauert. DENNIS und DARRYL (2002) führen den Blutdruckabfall auf eine periphere Vasodilatation und dadurch beeinträchtigten venösen Rückfluss sowie einer verzögerten Ventrikelfüllung zurück. Als weitere Ursachen diskutieren sie einen direkten Effekt auf den Herzmuskel bzw. die autonome Innervation oder einen zentralen Effekt mit gesteigertem Vagustonus. RECTOR et al. (1998) dagegen konnten nach i.m. Applikation von Atipamezol zur Antagonisierung von Xylazin einen sich noch im physiologischen Rahmen befindlichen Blutdruckanstieg beobachten. Die Herzfrequenz stieg in den Untersuchungen von RECTOR et al. (1998) ebenfalls bis zur 40. Minute post operationem an, um dann bis zur 100. Minute post operationem auf die Ruhewerte abzufallen. SAVOLA (1989) dagegen beobachtete zwar einen signifikanten Herzfrequenzanstieg, die Ausgangswerte wurden jedoch nicht erreicht.

VÄHÄ-VAHE (1990) beobachtete bei der Katze nach Atipamezolgaben gelegentlich Übererregbarkeit, Hecheln und vermehrtes Speicheln. Diese Symptome lassen sich ebenso wie der Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks durch den erhöhten Sympathikustonus erklären, der durch die Aufhebung der Wirkung der  $\alpha_2$ -Agonisten bedingt ist (VIRTANEN 1989).

Atipamezol verdrängt durch einen kompetitiven Mechanismus  $\alpha_2$ -Agonisten von den Rezeptorbindungsstellen (MC DONALD et al. 1988) und stimuliert dadurch die zentrale Noradrenalin-Freisetzung (HAAPALINNA et al. 1997). Beim Kaninchen ist der Stellreflex 5 bis 10 Minuten nach der Applikation des 1- bis 5-fachen einer zuvor verabreichten Medetomidin-Dosis wieder vorhanden (HÖNIG 1993).

### 2.1.3.3 Midazolam

Midazolam alleine kann beim Kaninchen zur Sedation und Prämedikation oder in Kombination mit Ketamin (TROITZSCH et al. 1995) oder Fentanyl/ Fluanisol (FLECKNELL und MITCHELL 1984, FLECKNELL 1996c) zum Erreichen einer Allgemeinanästhesie verwendet werden. Bezüglich der hypnotischen Komponente wirken Midazolam und  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten synergistisch (SALONEN et al. 1992). Eine Kombination von Benzodiazepinen mit Opiaten ermöglicht das Erzielen einer Ataranalgesie und wird ebenfalls bei Hund und Katze angewendet (ERHARDT et al. 2004).

Midazolam ist ein Imidazobenzodiazepinen (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo (1,5-a)(1,4)-benzodiazepin) (AMREIN und HETZEL 1990) und ist unter dem Namen Dormicum<sup>®</sup> und Midazolam-Ratiopharm<sup>®</sup> (5mg/ml) im Handel erhältlich. Es liegt in saurer Lösung in wasserlöslicher Form vor, bei physiologischem pH-Wert wird es aufgrund einer Konfigurationsänderung lipophil (REVES et al. 1985).

#### Pharmakokinetik

Midazolam kann oral, rektal, oder als Injektion intramuskulär sowie intravenös verabreicht werden (LARSEN 2002a). Nach intramuskulärer Injektion kommt es zu einem schnellen Wirkungseintritt, die maximale hypnotische Wirkung wird jedoch nur langsam erreicht (GROTE et al. 1981). COURT und GREENBLATT (1991) können beim Hund 15 Minuten nach i.m. Injektion maximale Plasmaspiegel beobachten. Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit bei physiologischem pH-Wert gelangt Midazolam rasch über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS (REVES et al. 1985, AMREIN und HETZEL 1990).

Midazolam wird in der Leber durch mikrosomale Oxidationsmechanismen metabolisiert; der Hauptmetabolit wird in glukuronidierter Form über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit ist für den Menschen mit 1,5 bis 3,0 Stunden (AMREIN und HETZEL 1990) bzw. 2 bis 4 Stunden (LARSEN 2002a) und für den Hund mit etwas über einer Stunde angegeben (COURT und GREENBLATT 1991). Wegen seiner im Vergleich zu den anderen Benzodiazepinen kurzen Halbwertszeit wird Midazolam zu den schnell wirkenden Benzodiazepinen gerechnet (REVES et al. 1985).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

Die Auswirkungen von Benzodiazepinen auf das kardiovaskuläre System sind in therapeutischen Dosierungen vergleichsweise gering (LARSEN 2002a, ERHARDT et al. 2004). Aufgrund einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes infolge Venendilatation und reduziertem portalen Blutfluss kommt es durch Midazolam zu einem Absinken des systolischen und diastolischen Blutdruckes (REVES et al. 1985). Auch JONES et al. (1979) konnten beim nicht prämedizierten Hund einen Abfall des mittleren Blutdruckes beobachten. Laut JONES et al. (1979) und REVES et al. (1985) bewirkt Midazolam eine Zunahme der Herzfrequenz, die sie sich durch eine sekundäre Aktivierung der Barorezeptoren erklären.

SAKAMOTO et al. (1994) stellten nach intravenöser Applikation von  $0,5 \text{ mg/kg}^{-1}$  und  $1,0 \text{ mg/kg}^{-1}$  Midazolam an nicht prämedizierten Kaninchen dagegen weder eine signifikante Veränderung des Blutdruckes noch der Herzfrequenz fest.

Am Herzen bewirkt Midazolam weiterhin eine verminderte Kontraktilität des Myokards und eine verminderte Ventrikelfüllung (REVES et al. 1985), zumindest beim Herzgesunden scheint das Ausmaß der Veränderungen aber nicht von klinischer Relevanz zu sein (HEMPELMANN und BOLDT 1988, LARSEN 2002a). Auch bei deutlicher Erhöhung der angewendeten Dosis konnten im Tierversuch keine gravierenden hämodynamischen Veränderungen festgestellt werden (JONES et al. 1979, REVES et al. 1985).

Midazolam führt in Abhängigkeit von der Dosierung zu einer verminderten zerebralen Durchblutung sowie einer verringerten Metabolisierungsrate von Sauerstoff im Gehirn und schützt dieses dadurch vor narkosebedingter Hypoxie (REVES et al. 1985).

Unter Midazolam kommt es infolge einer Dämpfung des Atemzentrums im Gehirn zu einer Atemdepression (REVES et al. 1985, LARSEN 2002a).

#### **2.1.3.4 Flumazenil**

Flumazenil kann als Notfallmedikament bei Benzodiazepin-induziertem Atemstillstand oder beim Auftreten paradoxer Reaktionen angewendet werden (LAUVEN und KULKA 1988, WHITWAM 1995), allerdings wird ein Einsatz in dieser Indikation aufgrund der hohen Sicherheitsbreite der Benzodiazepine nur selten notwendig sein (EBERT et al. 2002).

Flumazenil ist wie Midazolam ein Imidazobenzodiazepinen (Ethyl-8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3-carboxylat). Es ist bei sauren pH-Werten wasserlöslich und wird bei physiologischen pH-Werten lipophil, wobei die Wasser- und Fettlöslichkeit von Flumazenil allerdings geringer ist als die von Midazolam. Flumazenil ist als Injektionslösung mit einem pH-Wert von 4 unter dem Namen Anexate<sup>®</sup> (0,1mg/mg) im Handel erhältlich (AMREIN und HETZEL 1990).

### **Pharmakokinetik**

Flumazenil kann intravenös, intramuskulär, subkutan oder oral verabreicht werden, allerdings muss bei einer oralen Gabe die Dosis aufgrund des hohen First-pass-Effektes in der Leber deutlich höher gewählt werden. Nach intravenöser Applikation kommt es innerhalb von ein bis zwei Minuten bereits zu einem Wirkungseintritt (LAUVEN und KULKA 1988). Flumazenil liegt zu 50 % an Plasmaproteinen gebunden vor, es wird in der Leber metabolisiert und vorrangig über die Nieren (AMREIN und HETZEL 1990) sowie zu einem geringen Grad auch über den Darm ausgeschieden (LAUVEN und KULKA 1988). Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 0,7 bis 1,3 Stunden deutlich niedriger als die von Midazolam ( $t_{1/2\beta} = 1,5$  bis 3,0 Stunden) angegeben (AMREIN und HETZEL 1990).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

Die Hämodynamik und Atmung werden durch Flumazenil nicht nennenswert beeinflusst (LAUVEN und KULKA 1988, LARSEN 2002a). Die Benzodiazepin-induzierte Blutdrucksenkung wird durch Flumazenil wieder aufgehoben (WHITWAM 1995), eine Blutdruckerhöhung kann allerdings nicht festgestellt werden (GORDON et al. 1984).

Aufgrund der hohen Spezifität und Affinität des Flumazenils für Benzodiazepinrezeptoren kommt es zu einer kompetitiven Verdrängung der Agonisten von dem Rezeptor und damit zu einer vollständigen Aufhebung aller klinischen Wirkungen zuvor verabreichter Benzodiazepine innerhalb von 1-2 Minuten (ERHARDT et al. 2004).

### 2.1.3.5 Fentanyl

Fentanyl wird in der Veterinärmedizin vorwiegend im Rahmen einer Neuroleptanalgesie angewendet, für die postoperative Schmerztherapie bei systemischer Injektion ist es aufgrund seiner kurzen Wirkungsdauer nicht geeignet (LÖSCHER 2003, ERHARDT et al. 2004). Fentanyl (N-(1-phenethyl-4-piperidyl)-propionanilid) ist ein Phenylpiperidinderivat (EBERT et al. 2002) und wird im Handel als Fentanyl Dihydrogencitrat unter dem Namen Fentanyl-Janssen<sup>®</sup> und Fentanyl Curamed<sup>®</sup> angeboten (ERHARDT et al. 2004).

#### Pharmakokinetik

Fentanyl kann auf allen möglichen parenteralen Wegen verabreicht werden (ERHARDT et al. 2004), während eine orale Applikation aufgrund eines hohen First-pass-Effektes unwirksam bleibt (LARSEN 2002b). Nach i.m. oder i.v. Applikation setzt die Wirkung innerhalb von 1 bis 5 Minuten ein und hält für ca. 30 Minuten an (FREYE 1991b). Beim Kaninchen lässt sich bereits 30 Sekunden nach intravenöser Injektion die maximale Konzentration der Substanz im Gehirn nachweisen (HESS et al. 1971).

Wegen der hohen Lipophilie kommt es zu einer raschen Passage der Blut-Hirn-Schranke. Da aber nur die nicht-ionisierte Form die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann, erreicht lediglich 1 % der Initialdosis die Bindungsstellen im ZNS. Der größte Teil des Opioids dagegen wird unmittelbar nach der Applikation in proteinreichen Organen wie Niere, Lunge, Muskulatur, Leber, Haut und auch dem Fettgewebe angereichert (FREYE 1991c). Die Anreicherung von Fentanyl in den peripheren Speichern begründet die langsame Eliminationshalbwertszeit der Substanz, die mit einer relativen Wirkungsdauer von 60-120 Minuten einhergeht (FREYE 1991c).

Fentanyl wird zu 80 bis 90 % in der Leber metabolisiert, ein kleiner Teil wird unverändert ausgeschieden. Wegen der hohen Metabolisierungsrate beim Kaninchen ist hier die höchste Metabolitenkonzentration bereits nach 20 Minuten erreicht, beim Menschen dagegen erst nach 3 Stunden (HESS et al. 1972). Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt zu gleichen Teilen über Kot und Urin (WIJNGAARDEN und SOUDIJN 1968).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

Die Auswirkungen von Fentanyl auf das Herz-Kreislauf-System werden von LARSEN (2002b) als vergleichsweise gering eingestuft. In einer In-vitro-Studie können negativ-inotrope Eigenschaften des Fentanyl erst in hohen Dosierungen nachgewiesen werden (STRAUER 1972). Auch ARNDT et al. (1984) konnten beim Hund eine Reduzierung der Herzfrequenz und der Herzauswurfleistung um fast 50 % durch hohe Fentanyldosen feststellen, während beim Kaninchen eine 50 %ige Reduzierung der Herzfrequenz sogar schon nach einer sedierend und analgetisch wirkenden Dosis (25 µg/kg i.v.) beobachtet werden kann (DHASMANA et al. 1982). Die Sinusbradykardie erklärt sich durch einen zentral bedingten erhöhten Vagustonus und kann durch vorherige Applikation von Anticholinergika verhindert werden (PATSCHE et al. 1976, FREYE 1991a, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). PATSCHE et al. (1976) räumen zusätzlich einen direkten negativ-chronotropen Effekt von Fentanyl als mögliche Ursachen für die Bradykardie ein. Als Folge der Bradykardie kommt es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs am Herzen (PATSCHE et al. 1976).

An den Gefäßen bewirkt Fentanyl über eine Hemmung der sympathischen Aktivität eine Vasodilatation (FREYE 1991a, FREYE 1991b), die in der Peripherie durch eine geringgradig gesteigerte Histaminfreisetzung verstärkt in Erscheinung treten kann (PATSCHE et al. 1976). Die Vasodilatation und die Abnahme des Herzzeitvolumens sind die Ursachen für den verzögert einsetzenden Blutdruckabfall (PATSCHE et al. 1976).

#### **2.1.3.6 Naloxon**

Als reiner Opioidantagonist weist Naloxon eine hohe Affinität zu Opioidrezeptoren auf, ohne selbst eine agonistische opioidartige Wirkung zu haben (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b, LARSEN 2002b, ERHARDT et al. 2004). Naloxon wird beim Kaninchen in Dosierungen von 0,1 mg/kg zur Aufhebung der Wirkung von Fentanyl oder anderen Opioiden verwendet (FLECKNELL et al. 1983).

Naloxon, 17-Allyl-4,5- $\alpha$ -epoxy-3,14-dihydroxymorphinon-6-on, ist das lipophile N-allyl-Derivat des Oxymorphins (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Naloxon ist unter dem Handelsnamen Narcanti<sup>®</sup> und Narcanti<sup>®</sup>-vet als Injektionslösung erhältlich (LÖSCHER 2003).

### **Pharmakokinetik**

Naloxon kann intravenös, intramuskulär (LARSEN 2002b) oder subkutan appliziert werden (PADDLEFORD und SHORT 1973). Nach intravenöser Gabe tritt die Wirkung des Naloxon innerhalb von 2 Minuten ein (NEUMARK 1986), nach 10 Minuten werden beim Hund bereits maximale antagonistische Effekte beobachtet (PADDLEFORD und SHORT 1973). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Substanz von 1 bis 1,5 Stunden kann es nach intravenöser Applikation zu einer erneuten agonistischen Wirkung des kompetitiv verdrängten Opioidagonisten kommen (ERHARDT et al. 2004). Um diesen Rebound-Effekt vorzubeugen, kann aufgrund einer Depotwirkung eine zusätzliche intramuskuläre Naloxonapplikation durchgeführt werden (SCHAER et al. 1978). Die Metabolisierung von Naloxon erfolgt in der Leber und die Ausscheidung über die Nieren (JAFFE und MARTIN 1985). Auch bei starker Überdosierung hat Naloxon keine Eigenwirkungen (LÖSCHER 2003).

### **Pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System**

PADDLEFORD und SHORT (1973) zeigten bei Hunden einen Anstieg des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz sowie eine Verbesserung des Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffpartialdruckes nach einer Naloxonapplikation zur Antagonisierung einer Morphin- bzw. Fentanyl / Droperidol – Wirkung.

Ohne vorherige Verabreichung eines Morphinderivates hat Naloxon in klinischer Dosierung keinen Einfluss auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz (ARONSKI und KÜBLER 1977). Während laut SCHADT und YORK (1981) die intravenöse Applikation von 2 mg/kg Naloxon ohne vorherige Opioidgabe beim Kaninchen ebenfalls keine Auswirkungen auf den Herz-Kreislaufapparat hat, führt eine Dosiserhöhung auf 5 mg/kg zu einem Anstieg des mittleren Blutdruckes und einem Herzfrequenzabfall. Bei Patienten mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sollte Naloxon nur mit Vorsicht angewendet werden, da es infolge einer Vaso- konstriktion zu Hypertonie und Lungenödem führen kann (CASPI et al. 1988).

### 2.1.3.7 Klinische Anwendung der Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie und ihre Antagonisierung beim Kaninchen

Die Anwendung einer Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie beim Kaninchen wird erstmals in der Studie von ASTNER (1998) beschrieben. Es handelt sich bei dieser Kombinationsanästhesie um eine „Vollständig antagonisierbare Anästhesie“ (VAA), die vor allem bei kleinen Heimtieren und Jungtieren eingesetzt wird. Die Möglichkeit der vollständigen Antagonisierung dieser Kombinationsanästhesie macht sie im Vergleich zu anderen Injektionsnarkosen gut steuerbar. Eine Limitation dieses Vorteils ist allerdings in der Notwendigkeit von der Anwendung verhältnismäßig hoher Dosierungen zu sehen, da die Anästhetika nicht intravenös appliziert werden können (ERHARDT 2004). Einen weiteren Nachteil sieht ASTNER (1998) in der atemdepressiven Wirkung dieser Kombinationsanästhesie, die eine intensive respiratorische Überwachung notwendig macht. Laut HABERSTROH und HENKE (2004) ist diese Anästhesiemethode wegen einer starken Kiefferspannung nicht für Zahneingriffe beim Kaninchen geeignet. Die von ASTNER (1998) im Rahmen von Vorversuchen ermittelten geeigneten Dosierungen der Anästhetika und ihrer Antagonisten werden in dieser Arbeit übernommen und sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Dosierungsvorschlag für Medetomidin-Midazolam-Fentanyl und Atipamezol-Flumazenil-Naloxon beim Kaninchen (nach ASTNER 1998, HABERSTROH und HENKE 2004)

<b>Medetomidin-Midazolam-Fentanyl i.m.</b>	
Medetomidin	0,2 mg/kg i.m.
Midazolam	1,0 mg/kg i.m.
Fentanyl	0,02 mg/kg i.m.
<b>Atipamezol-Flumazenil-Naloxon i.m.</b>	
Atipamezol	1,0 mg/kg s.c.
Flumazenil	0,1 mg/kg s.c.
Naloxon	0,03 mg/kg s.c.



## 2.2 **Ultraschallverfahren zur kardialen und vaskulären Diagnostik**

### 2.2.1 **Gefäßdiagnostik mit Hilfe farbkodierter Duplexsonographie**

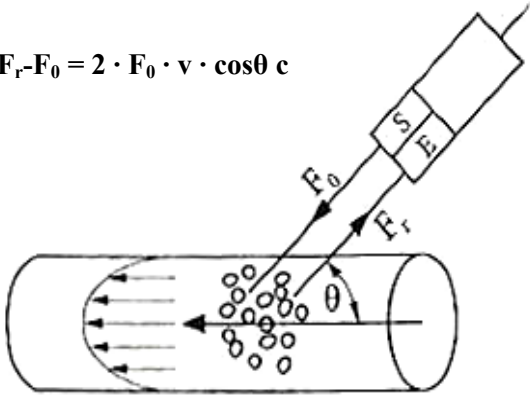
Unter der Duplexsonographie versteht man die kombinierte Anwendung von einem B-Bild-Verfahren und einem kontinuierlichen oder gepulsten Dopplerverfahren. Bei den gepulsten Dopplerverfahren kann man wiederum zwischen der konventionellen schwarz-weiß-Duplexsonographie und der farbkodierten Duplexsonographie unterscheiden (NEUERBURG-HEUSLER und HENNERICI 1999).

#### **B-Mode**

Das B-Bild-Verfahren oder kurz B-Mode (B = brightness, engl.: Helligkeit; mode, engl.: Methode) liefert ein auf dem Echoimpulsprinzip beruhendes, aus mehreren Ultraschallstrahlen aufgebautes, zweidimensionales Schnittbild (Real-time-Schnittbild) (SCHÄBERLE 1998). Mit Hilfe dieses Graustufenbildes können Blutgefäße ab einer Größe von 1mm im Hinblick auf Verlauf, Kaliberstärke, Aufzweigungen und pathologische Veränderungen diagnostisch beurteilt werden (DEANE 1997). Im Rahmen der Duplexsonographie dient der B-Mode zur Gefäßortung sowie zur korrekten Platzierung des Doppler-Messtors (HETZEL 2000).

#### **Dopplerverfahren**

Der österreichische Physiker Christian Doppler beschrieb 1842 erstmals das Phänomen, das Lichtwellen eine Frequenzänderung erfahren, wenn sie von bewegten Objekten reflektiert werden. Dieser nach seinem Entdecker benannte „Dopplereffekt“ trifft ebenfalls auf Schallwellen zu und wird im Rahmen der Ultraschalldiagnostik zur Untersuchung von Blutflüssen genutzt. Die von den Blutkörperchen reflektierten Schallwellen weisen gegenüber den ursprünglich emittierten Schallwellen eine Frequenzverschiebung (= Dopplershift) auf, die von Größe und Richtung der Blutflussgeschwindigkeit sowie der Sendefrequenz des Ultraschalls abhängt (HETZEL 2000). Die mathematische Formulierung dieser Aussage ist die Doppler-Gleichung (KLEWS 1993).

$\Delta F =$	Dopplershiftfrequenz	$\Delta F = F_r - F_0 = 2 \cdot F_0 \cdot v \cdot \cos\theta \cdot c$  <p style="text-align: center;"><b>Gefäß</b></p>
$F_0 =$	emittierte Frequenz des Schallkopfes	
$F_r =$	reflektierte Frequenz	
$v =$	mittlere Strömungsgeschwindigkeit der reflektierenden Blutkörperchen	
$c =$	Schallgeschwindigkeit im Weichteilgewebe (ca 1540 m/s)	
$\theta =$	Winkel zwischen Schallstrahl und Blutströmungsrichtung	
S =	Sender	
E =	Empfänger	

**Abbildung 1:** Dopplergleichung und schematische Darstellung der Dopplersonographie in einem Gefäß mit laminarer Strömung (aus SCHÄBERLE 1998)

Mit Hilfe des Dopplershifts kann die Strömungsrichtung bestimmt werden, da vom Schallkopf wegströmendes Blut eine Frequenzerniedrigung und auf den Schallkopf zuströmendes Blut eine Frequenzerhöhung bewirkt (ALLAN 1995, SCHÄBERLE 1998). Weiterhin kann aus der Größe des Dopplershifts und dem Cosinus des Winkels zwischen der Schallausbreitung und der Richtung des Blutstroms die Strömungsgeschwindigkeit berechnet werden (EVENS 1991).

Um ein möglichst gutes Dopplersignal ableiten zu können soll ein Dopplereinfallswinkel von  $60^\circ$  nicht überschritten werden, da der Winkel als Kosinusfunktion in die Berechnung der Flussgeschwindigkeit eingeht und steilere Schallwinkel zu nicht vertretbaren Messfehlern führen. Bei Winkeln um  $90^\circ$  ( $\cos 90^\circ = 0$ ) lassen sich keine verwertbaren Dopplersignale registrieren und eine Richtungszuordnung ist nicht mehr möglich (WALKER und GEISER 1986, SCHÄBERLE 1998, STRAUSS und SCHÜTZ 1998). Während EVENS (1991) sowie STRAUSS und SCHÜTZ (1998) einen Beschallungswinkel der Sonde von  $45^\circ$  bis  $60^\circ$  bzw.  $30$  bis  $60^\circ$  als optimal empfinden, geben NEUERBURG-HEUSLER und HENNERICI (1999) einen idealen Einfallswinkel von  $30^\circ$  an.

Die Flussignale können akustisch oder graphisch in Form des so genannten Dopplerspektrums dargestellt werden (WALKER und GEISER 1986). Die Erythrozyten bewegen sich in der Blutbahn mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Durch den Empfang der daraus

resultierenden unterschiedlichen Dopplershift-Frequenzen entsteht ein Frequenzgemisch. Mit Hilfe der am häufigsten verwendeten „Fast-Fourier-Transformation-Analyse“ kann dieses Frequenzgemisch in seine einzelnen Komponenten aufgeteilt und über einen mathematischen Algorithmus annähernd der Echtzeit digitalisiert werden. Für bestimmte Frequenzwerte lassen sich auf diese Weise die zugehörigen Amplituden berechnen, die nun als Grauwerte in der graphischen Auftragung des Dopplerfrequenzspektrums dargestellt werden (KLEWS 1993). Im Dopplerspektrum wird in der Regel vorwärts gerichteter Fluss auf der positiven Frequenzachse und rückwärts gerichteter Fluss auf der negativen Achse dargestellt, eine Invertierung ist allerdings möglich (HETZEL 2000).

### 2.2.1.1 Eindimensionale Dopplerverfahren / spektrale Dopplerverfahren

Bei den eindimensionalen Dopplerverfahren wird das darzustellende Blutgefäß von einem Einzelschallstrahl geschnitten und die Flussgeschwindigkeit nur längs dieser Schallstrahlrichtung gemessen und in Form einer spektralen Verteilung dargestellt (HETZEL 2000).

Da beim **CW-Dopplerverfahren** (C = continuous, engl.: kontinuierlich; W = wave, engl.: Welle) die Information aus der gesamten Tiefe des Schallstrahls dargestellt wird und daher keine Tiefenselektion vorgenommen werden kann, wird in der Duplexsonographie vorrangig das gepulste Dopplerverfahren oder kurz **PW-Doppler-Verfahren** (P = pulsed, engl.: gepulst; W = wave, engl.: Welle) mit dem B-Bild-Verfahren kombiniert (HETZEL 2000).

Das gepulste Dopplerverfahren beruht auf dem Prinzip, dass ein Kristall intermittierend kurze gepulste Dopplersignale in rascher Folge, der sogenannten Pulsrepetitionfrequenz (PRF, engl.: pulse repetition frequency), aussendet und in den dazwischenliegenden Zeitintervallen die reflektierten Signale empfängt (SCHÄBERLE 1998).

Je nach Entfernung ihres Reflexionsortes haben Schallwellen unterschiedliche Laufzeiten. Durch einen Zeitfilter wird die Messtiefe selektiv festgelegt. Mit Hilfe einer elektronischen Torschaltung ist es möglich, ein umschriebenes Messvolumen („sample volume“ = sample, engl.: Probe; volume, engl.: Volumen oder „Doppler-gate“ = gate, engl.: Tor) entlang des Ultraschallstrahls zu bestimmen, in dem der Blutfluss gemessen werden soll. Dafür wird nach der Laufzeit T des Impulses zum gewünschten Ort der Dopplermessung und zurück das Messgerät für den Empfang der Echos für kurze Zeit geöffnet. Nur die Dopplerverschiebungen, die aus diesem Bereich stammen, werden daher als Flussprofil aufgezeichnet (SCHÄBERLE

1998). Bei der Bestimmung der maximalen Blutflussgeschwindigkeiten ist es wichtig, das Messvolumen genau in der Mitte des Gefäßes zu plazieren (POULSEN NAUTRUP 2001).

### **2.2.1.2 Zweidimensionales Dopplerverfahren / Farbdoppler**

Während bei der konventionellen Duplexsonographie mit integriertem gepulsten Dopplerverfahren eine punktuelle Flussinformation aus einem bestimmten Gefäßabschnitt abgeleitet wird, kann mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie, die als eine Weiterentwicklung des konventionellen Verfahrens anzusehen ist, eine simultane und kontinuierliche Darstellung des Blutflusses über die gesamte Bildfläche oder über einen Schallfeldausschnitt in Echtzeit unter Beibehaltung der hochauflösenden Bildgebung erfolgen (STRAUSS und SCHÜTZ 1998).

Die Farbdopplersonographie basiert auf dem gleichen Prinzip wie das PW-Dopplerverfahren, im Unterschied zu diesem erfasst sie aber durch viele Schallstrahlen den Blutfluss in einem zweidimensionalen Einzugsgebiet. Auf den Schallstrahlen befinden sich in einem im B-Mode festgelegten Sektor (Farbfenster) zahlreiche Doppler-Messtore, an denen jeweils die Dopplerfrequenz errechnet wird (HETZEL 2000). Für die Bilddarstellung auf dem Monitor werden die Doppler-Signale nach einer frei gewählten Farbskala konvertiert und einer schwarz-weiss-kodierten B-Mode-Darstellung innerhalb des ausgewählten Farbfensters überlagert. Farbe und Farbintensität spiegeln dabei die Richtung und die Geschwindigkeit der Strömung wieder. In der Regel wird auf den Schallkopf zufließendes Blut rot, von der Sonde wegströmendes Blut blau und Turbulenzen gelb bis grün dargestellt. Die Helligkeit der abgebildeten Farbe kodiert die Geschwindigkeit des Blutflusses. Je schneller die Blutflussgeschwindigkeit, umso heller erscheint die Farbe auf dem Monitor (KLEWS 1993). Da sich aufgrund einer laminaren parabolischen Geschwindigkeitsverteilung im gesunden Gefäß die höchste Geschwindigkeit immer in der Gefäßmitte befindet, stellt sich dieser Bereich im Farbdoppler heller dar als das Randgebiet des Gefäßes (POULSEN NAUTRUP 2001).

Die Doppler-Signale und der B-Mode werden simultan wiedergegeben, so dass gleichzeitig funktionelle und anatomische Informationen vermittelt werden (BARR 1992). Mit Hilfe der Farbdopplersonographie können hämodynamische Situationen rasch beurteilt und Gefäße differenziert werden, die aufgrund ihres geringen Kalibers im B-Mode nicht erkannt werden können (NEUERBURG-HEUSLER und HENNERICI 1999).

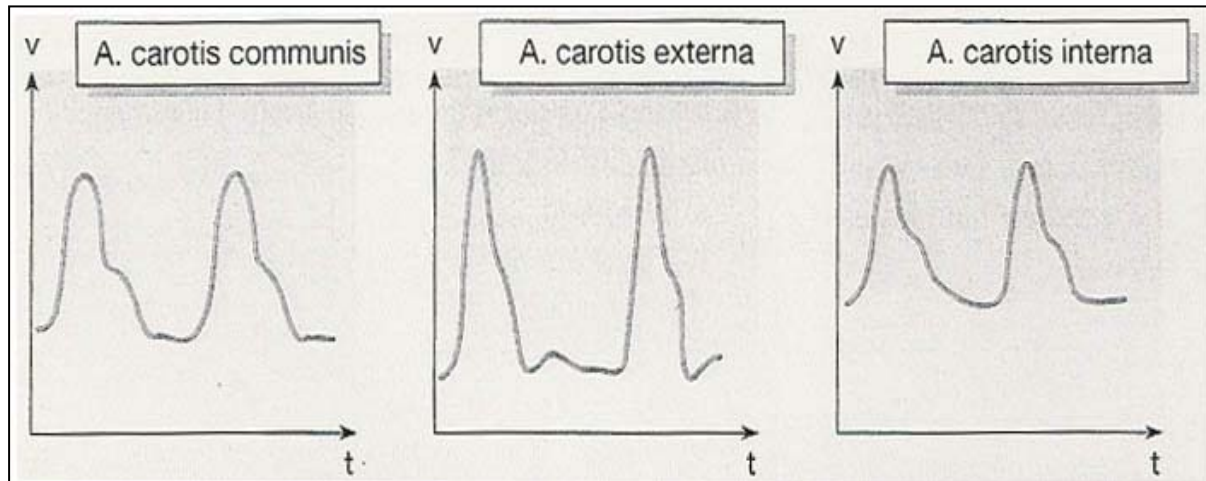
### 2.2.1.3 Qualitative und quantitative Auswertung von PW-Dopplerkurven

Bei der qualitativen Auswertung der PW-Dopplerkurven handelt es sich um eine deskriptive Beurteilung der Flussprofile. Das Frequenzspektrum wird in diesem Zusammenhang auf die Häufigkeit einer Dopplerverschiebung, die Strömungsgeschwindigkeit und die Strömungsrichtung hin untersucht (ALLAN 1995, SCHÄBERLE 1998).

In Abhängigkeit vom lokalen Gefäßwiderstand existieren für die verschiedenen Gefäßregionen typische Varianten der Flussprofile. Für parenchym- und hirnversorgende Arterien (z.B. A. carotis interna) ist aufgrund des niedrigen peripheren Widerstands eine relativ kontinuierliche Blutströmung charakteristisch. Nach einem gedämpften systolischen Anstieg kommt es zu einem anhaltenden diastolischen Fluss bis in die Enddiastole. Für muskel- und hautversorgende Gefäße (z.B. A. carotis externa) dagegen, ist ein durch einen hohen Gefäßwiderstand bedingtes triphasisches Strömungsprofil mit steilem systolischen Anstieg, einem signifikanten Rückfluss in der frühen Diastole und einem kurzen antegraden Fluss in der mittleren Diastole typisch. Bei erhöhtem peripherem Bedarf kommt es infolge einer durch die Arteriolen gesteuerten Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu einer Steigerung der integralen Flussrate insbesondere durch Erhöhung des diastolischen Flussvolumens. Im Doppler-Spektrum wird dies daran erkennbar, dass auch in der Diastole ein signifikanter Vorwärtsfluss stattfindet (LANDWEHR 1993b, SCHÄBERLE 1998).

Das Flussprofil der A. carotis communis nimmt eine Zwischenstellung zwischen dem der A. carotis interna und dem der A. carotis externa ein. Gegenüber der A. carotis interna ist die systolische Signalamplitude größer und die diastolische Strömungsgeschwindigkeit kleiner, während gegenüber der A. carotis externa die systolische Signalamplitude kleiner und die diastolische Strömungsgeschwindigkeit vergleichbar ausfällt (NEUERBURG-HEUSLER und HENNERICI 1999).

Die Aorta des Menschen zeigt kaudal des Truncus coeliacus biphasische Flusskurven als Zeichen eines „gemischten Widerstandes“ der abgehenden Gefäße auf. Während die Mesenterial- und Nierenarterien parenchymatöse Organe versorgen und daher einen niedrigen Gefäßwiderstand aufweisen, liegt in den Beingefäßen ein hoher Ruhewiderstand vor, so dass distal des Abgangs der A. mesenterica das Flussprofil der Aorta wieder triphasisch wird (MÜCKWEYMANN und WUPPERMANN 2000). Für diese aus der Humanmedizin bekannten Geschwindigkeitsprofile der verschiedenen Gefäße ist eine weitgehende Übereinstimmung mit entsprechenden Geschwindigkeitsprofilen bei Hund und Katze nachgewiesen worden (POULSEN NAUTRUP 2001).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Flussprofile der A. carotis communis, A. carotis externa und A. carotis interna (modifiziert nach Mück-Weymann und Wuppermann 2000, mit  $v$  = Geschwindigkeit und  $t$  = Zeit)

Bei der quantitativen Auswertung der Flusskurven werden verschiedene Geschwindigkeiten und Indizes berechnet. Zur Beurteilung arterieller Flussprofile können winkelnormierte die systolische und enddiastolische Maximalgeschwindigkeit (SPV, EDV) sowie die zeitlich gemittelte maximale Geschwindigkeit (TAMAX) oder die zeitlich gemittelte amplitudengewichtete Geschwindigkeit (TAV) bestimmt werden. Aus der mittleren Blutflussgeschwindigkeit und der Querschnittsfläche des Gefäßes wiederum lässt sich das Flussvolumen berechnen (SCHÄBERLE 1998).

Zur Abschätzung des peripheren Gefäßwiderstandes kann zusätzlich der Pulsatilitätsindex (PI) oder der Widerstandsindex (RI) bestimmt werden, die beide die Pulsatilität des Blutflusses beschreiben und sich aus Strömungsgeschwindigkeiten und Dopplereffektverschiebungen des Dopplerspektrums ermitteln lassen (LANDWEHR 1993a).

### **2.2.2 Echokardiographie**

#### **2.2.2.1 Echokardiographische Verfahren**

Die sonographische Untersuchung des Herzens basiert auf insgesamt drei verschiedenen echokardiographischen Verfahren, die sich gegenseitig sinnvoll ergänzen und neben morphologischen Veränderungen auch hämodynamische Auswirkungen von Herzerkrankungen aufzeigen (KÖHLER 1992).

##### **Zweidimensionales Verfahren**

Das zweidimensionale Verfahren der Echokardiographie entspricht dem B-Mode-Verfahren und liefert ein zweidimensionales Schnittbild des Herzens in Echtzeit. Das Herz kann mit Hilfe dieses Verfahrens zur Beurteilung morphologischer Strukturen längs und in verschiedenen Kurzschnittschnitten dargestellt werden. Im Gegensatz zum M-Mode ist mit dem zweidimensionalen Verfahren eine gute räumliche Darstellungsweise des Herzens möglich. Das zweidimensionale Verfahren wird in der Regel mit dem M-Mode-Verfahren kombiniert angewendet und bildet die Grundlage für die M-Mode-Untersuchung, da im zweidimensionalen Schnittbild zunächst die Selektion einer geeigneten M-Mode-Linie vorgenommen wird (KÖHLER 1992).

##### **M-Mode**

Die M-Mode-Untersuchungstechnik ist ein eindimensionales Verfahren, mit dem sich rasch ändernde Echosignale einer einzelnen akustischen Achse in einem Zeit-Tiefen-Diagramm dargestellt werden. Im Gegensatz zum zweidimensionalen Verfahren entsteht dabei kein Schnittbild, sondern eine Serie von Linien, deren Auslenkung die Änderung der axialen Position der reflektierenden Strukturen wiedergibt. Die Vertikale des Zeit-Tiefen-Diagramms auf dem Monitor entspricht der Eindringtiefe in den Körper, die Horizontale der Zeit (ZINK 1996). Die rasche Impulsfolgefrequenz der M-Mode-Technik bedingt eine hohe Informationsdichte pro Bildpunkt und damit ein hervorragendes zeitliches Auflösungsvermögen (SOLD 1986). Auf diese Weise können auch sehr schnelle Bewegungsabläufe mit einer sehr guten Detailerkennbarkeit dargestellt werden (KÖHLER 1992).

Das M-Mode-Verfahren wird in erster Linie zur Beurteilung der systolisch-diastolischen Bewegungen der Herzklappen und Herzwände eingesetzt. Der anatomische und funktionelle Zusammenhang ermöglicht einen direkten Einblick in die Morphologie und in die Funktion des Herzens (KÖHLER 1992).

### **Dopplerechokardiographie**

Während mit Hilfe des M-Mode- und dem zweidimensionalen Verfahren lediglich eine Aussage über die Morphologie und den Bewegungsablauf der Herzklappen und Herzwände möglich ist, liefert die dopplerechokardiographische Untersuchung zusätzlich hämodynamische Informationen über Richtung, Strömungsprofil und Geschwindigkeit des Blutstroms im Bereich des Herzens (SOLD 1986). Im Rahmen der Dopplerechokardiographie werden alle drei Dopplerverfahren (PW-Doppler, CW-Doppler, Farbdoppler) je nach Indikation alleine oder kombiniert eingesetzt (KÖHLER 1992).

#### **2.2.2.2 Fraktionelle Querdurchmesserverkürzung**

Die fraktionelle Querdurchmesserverkürzung des linken Ventrikels (linksventrikuläre Verkürzungsfraction, fractional shortening, FS) ist ein einfach bestimmbarer und wenig stör anfälliger Parameter der systolischen Funktion des linken Ventrikels (SCHMAILZL 1994). Er errechnet sich den linken Ventrikel betreffend aus dem enddiastolischen Durchmesser (LVEDD: left ventricular enddiastolic diameter, engl.: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) und dem endsystolischen Durchmesser (LVESD: left ventricular endsystolic diameter, engl.: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) nach folgender Formel (KÖHLER 1992, SCHMAILZL 1994):

$$\text{FS (\%)} = \text{LVEDD} - \text{LVESD} / \text{LVEDD}$$

Für die Messung des enddiastolischen und endsystolischen Durchmessers des linken Ventrikels beim Kaninchen wird das Herz aus rechts parasternalen transducer-Position heraus auf Höhe der Papillarmuskeln im Kurzschnitt im M-Mode dargestellt (BAUMGARTNER 2002). Eine Limitation der Aussagekraft der fractional shortening über die Herzfunktion ist darin zu sehen, dass nur das regionale Kontraktionsverhalten des Herzens im Bereich der Querschnittsebene beurteilt werden kann und der Parameter zusätzlich Vor- und Nachlast- sowie Frequenz-abhängig ist (SCHMAILZL 1994).



### 2.3 Endotheliale Dysfunktion im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen

#### 2.3.1 Endotheliale Dysfunktion

Das Gefäßendothelium stellt ein aktives Gewebe dar, zu dessen Aufgaben es unter anderem zählt, den Gefäßtonus zu regulieren und so die Blutzirkulation und den Blutdruck aufrechtzuerhalten (GONZALES und SELWYN 2003). Die Regulation des Gefäßtonus und des Gefäßdurchmessers wird durch das Zusammenspiel von vasokonstriktorisches und vasodilatativen Kräften erreicht, wobei dem vom Endothel gebildeten Stickstoffoxid die Rolle des bedeutendsten Vasodilators zukommt (LAIGHT et al. 1999, DANDONA et al. 2003).

Eine pathologisch verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffoxid aufgrund einer Endothelschädigung führt zu einer abnormen Vasoaktivität der Gefäße, die sonographisch nachgewiesen werden kann, indem die vasoaktiven Reaktionen auf die Anwendung verschiedener pharmakologischer und physiologischer Stressoren hin ausgemessen werden (KUVIN und KARAS 2003, TAN 2004).

#### 2.3.2 Indikationsgebiete für die endotheliale Funktionsprüfung

Der Verlust der Endothel-abhängigen vasomotorischen Funktion ist ein charakteristisches Merkmal der **Atherosklerose** und ihrer Risikofaktoren, wie Hypercholesterolämie, Bluthochdruck, Infektionen, Rauchen und Diabetes (ROSS 1999) und tritt bereits in einer frühen Phase der Atherogenese in Erscheinung (TAN 2004). Ross (1999) sieht in der endothelialen Dysfunktion sogar den ersten Schritt im Atheroskleroseprozess und führt ihre Entstehung auf das Einwirken unterschiedlicher Noxen, wie z.B. einen erhöhten LDL-Spiegel oder freie Radikale, zurück. Die nachgewiesene Korrelation zwischen dem erhöhten Entzündungsmarker CRP und einer eingeschränkten endothelialen Funktion bestätigt die Aussage von ROSS (1999), dass es sich bei der Atherosklerose um eine inflammatorische Erkrankung handelt (GONZALES und SELWYN 2003).

Noch bevor sonographisch mit Hilfe von zweidimensionalen Untersuchungsmethoden reproduzierbar der Nachweis morphologischer Veränderungen an erkrankten Gefäßen gelingt (JOAKIMSEN et al. 1997), ermöglicht die Prüfung der endothelialen Funktion bereits den Nachweis atherosklerotischer Prozesse und nimmt damit eine bedeutende Rolle in der Frühdiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen ein (MANO et al. 1996, BALLETSCHOFER et al. 2003).

Im Verlauf einer **Diabetes mellitus**-Erkrankung kann es zur Ausbildung einer sogenannten diabetischen Makroangiopathie kommen, die der Atherosklerose des Nichtdiabetikers entspricht und daher ebenfalls bereits im Frühstadium durch eine endotheliale Dysfunktion gekennzeichnet ist (LAIGHT 1999, TAN 2004). STEHOUWER et al. (1997) vermuten in diesem Zusammenhang, dass die endotheliale Dysfunktion zur Pathogenese der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie beiträgt. Als Ursache für die endotheliale Dysfunktion im Rahmen des Diabetes mellitus werden neben der Hyperglykämie verschiedene Faktoren, insbesondere aber eine Dyslipidämie mit einem Anstieg an kleinen, dichten LDL-Partikeln angesehen. Auch eine Entzündung scheint wie im Falle der Atherosklerose maßgeblich an der Pathogenese beteiligt zu sein, da auch beim Diabetes mellitus ein erhöhter CRP-Spiegel mit der endothelialen Dysfunktion korreliert (TAN 2004). Der Nachweis der endothelialen Dysfunktion gelingt laut BALLETSCHOFER et al. (2003) bereits vor der klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus in der Phase der beeinträchtigten Glukosetoleranz und ermöglicht so die Früherkennung atherosklerotischer Prozesse bei Diabetes-Patienten. Neben der diagnostischen Anwendung ist die endotheliale Funktionsprüfung aber auch für die Diabetes-Forschung von Bedeutung, da über eine therapeutische Verbesserung der endothelialen Funktion kardiovaskuläre Erkrankungen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus reduziert werden könnten (GONZALES und SELWYN 2003, TAN 2004).

### **2.3.3 Endotheliale Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell**

N.N. Anitschkow (1885-1964) begründete das hypercholesterinämische Kaninchen als das nach wie vor bekannteste Tiermodell in der Atheroskleroseforschung (FINKING und HANKE 1997), indem er herausfand, dass man bei dieser Tierart durch Zufütterung unterschiedlicher Futterzusätze atherosklerotische Veränderungen induzieren kann (Übersicht bei SKATULLA 1998). Atherosklerotische Läsionen finden sich beim Kaninchen analog zum Menschen bevorzugt an Gefäßverzweigungen, -abgängen und an der konvexen Innenwand bogenförmig verlaufender Arterien (DALEY et al. 1994, SCHWENKE 1995). SKATULLA (1998) fand in der Aorta und auch in kleineren Gefäßen eine im gesamten Gefäßverlauf von proximal nach distal abnehmende Atheroskleroseausprägung beim Kaninchen, die in den proximalen Regionen kleinerer Gefäße deutlich stärker ausgeprägt war als in der Aorta. Ein Vergleich der linken und der rechten A. carotis communis ließ eine stärkere Ausprägung atherosklerotischer Veränderungen in dem linken Gefäß erkennen. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse empfiehlt SKATULLA (1998) neben der bereits als Gefäßmodell

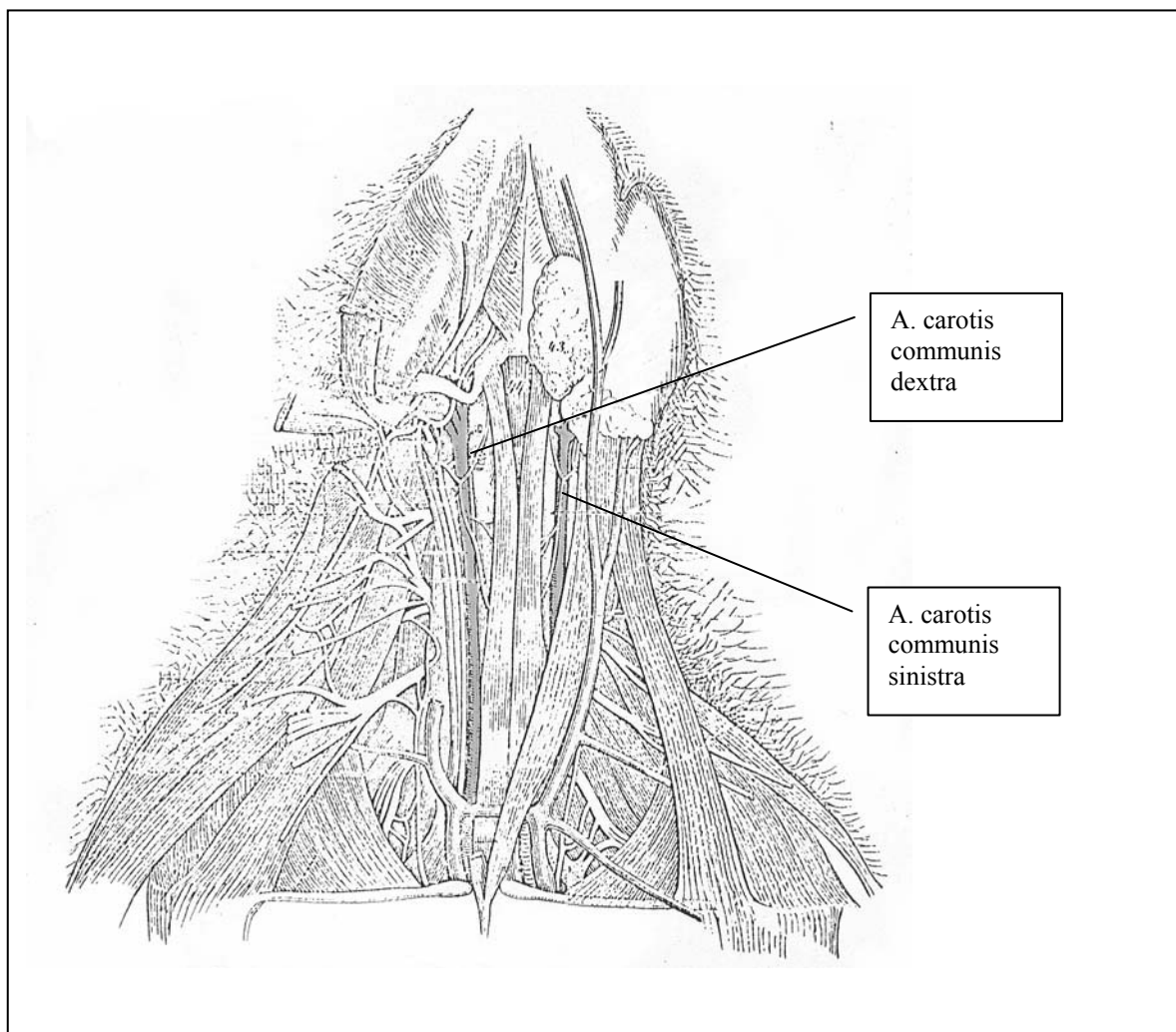
etablierten Aorta auch die Aa. carotides communis für die Atheroskleroseforschung beim Kaninchen heranzuziehen. Auch beim Menschen hat die sonographische Untersuchung der Aorta abdominalis und der A. carotis eine herausragende Bedeutung in der Atherosklerosedagnostik, da dort nachgewiesene atherosklerotische Veränderungen als Marker für atherosklerotische Vorgänge im restlichen Körper gewertet werden können (KHOURY et al. 1997).

Mit Hilfe des zweidimensionalen B-Mode-Verfahrens kann die Morphologie atherosklerotischer Gefäße wie auch beim Menschen hinsichtlich der Plaques-Ausmaße, der Dicke der einzelnen Wandschichten (Intima/Media-Quotient) sowie der Qualität der Plaques nicht-invasiv und reproduzierbar beim atherosklerotischen Kaninchen beurteilt werden (ALLOTT et al. 1999). In Ergänzung dazu kann auch im Kaninchen-Modell die endotheliale Funktion der Gefäße mit Hilfe vasoaktiver Substanzen geprüft werden, im Gegensatz zum Menschen ist diese Untersuchung jedoch nur beim immobilisierten Tier möglich und erfordert daher eine Allgemeinanästhesie der Tiere (CHIN et al. 1990, STEWART-LEE et al. 1994, MANO et al. 1996).

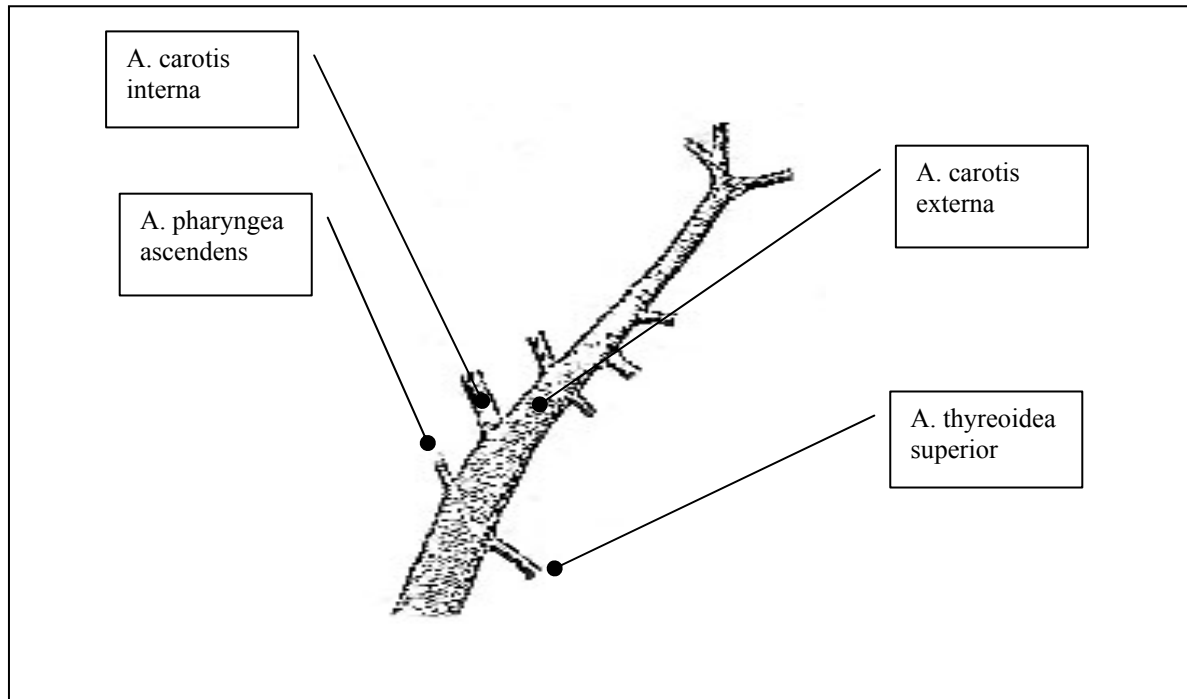
## 2.4 Anatomische und physiologische Grundlagen beim Kaninchen

### 2.4.1 A. carotis communis

Die A. carotis communis verläuft beim Kaninchen hinter dem M. sternohyoideus, in ihrem oberen Teil auch hinter dem M. sternothyroideus lateral an der Trachea und dem Oesophagus entlang nach kranial. Nachdem sie lateral am Kehlkopf vorbeigezogen ist, teilt sie sich am Angulus maxillae inferioris in die A. carotis interna und externa auf (KRAUSE 1884b). In ihrem Verlauf gibt sie als Äste die A. thyroidea superior, die A. laryngea inferior und die A. pharyngea adscendens ab (KRAUSE 1884b).



**Abbildung 3:** Verlauf der A. carotis communis beim Kaninchen, Ventralansicht des Halses (modifiziert nach KRAUSE 1884b)



**Abbildung 4:** Äste der A. carotis communis und ihre Aufteilung in die A. carotis interna und A. carotis externa (modifiziert nach KRAUSE 1884b)

#### 2.4.2 Aorta abdominalis

Die Aorta abdominalis beginnt am Hiatus aorticus des Diaphragmas und verläuft von hier in einer Furche zwischen dem linken und rechten M. psoas major an der Lendenwirbelsäule entlang nach kaudal, wo sie sich vor der Mitte des 7. Lendenwirbels in die Aa. iliacae communes aufteilt. Im oberen Teil der Bauchhöhle liegt die V. cava inferior vor der Aorta abdominalis, während sie weiter abwärts an ihrer rechten Seite verläuft. Die Aorta abdominalis entlässt als Äste die A. coeliaca, A. mesenterica superior, A. mesenterica inferior, A. spermatica sinistra, A. spermatica dextra, A. lumbales I-VI, Rami musculares und die Aa. renales (KRAUSE 1884b).

### 2.4.3 Mikroskopische Gefäßanatomie beim Kaninchen

Die Aorta abdominalis und die A. carotis communis werden als herznahe Gefäße entsprechend ihres histologischen Aufbaus zu den Arterien vom elastischen Typ gezählt. Im Unterschied zu den Arterien vom muskulösen Typ sind sie bereits makroskopisch an ihrer gelben Farbe und großen Dehnbarkeit erkennbar (KLEINE-DÜRSCHMIDT 1989).

Die Tunica intima der Aorta beim Kaninchen besteht aus einer einschichtigen Lage Endothelzellen, die einer elastischen Membran, der Lamina elastica interna aufgelagert ist. Typisch für die Aorta des Kaninchens ist eine Fältelung der Intima parallel zur Längsachse des Gefäßes in Bereichen gleichmäßigen linearen Blutstroms (SVENDSEN 1985).

Die Lamina elastica interna leitet in ein aus konzentrisch angeordneten elastischen Membranen bestehendes Grundgerüst der Tunica media über. Die elastischen Lamellen sind durch Muskelzellen mit unregelmäßigen Zellumrissen miteinander verbunden. Der große Anteil an mit Kollagen und elastischer Lamina aufgefüllten Extrazellularräumen zwischen den Schichten glatter Muskelzellen der Tunica media begründet eine Zuordnung zu den Arterien vom elastischen Typ. In der Media der Arterien vom muskulösen Typ überwiegt dagegen der Anteil an glatten Muskelzellen gegenüber dem Anteil an elastischen Fasern. In der proximalen Aorta abdominalis des Kaninchens liegt der Volumenanteil glatter Muskelzellen in der Tunica media bei 40 % (KLEINE-DÜRSCHMIDT 1989).

Die sich außen an die Tunica media anlagernde Tunica externa besteht aus kollagenen und elastischen Fasern und geht ohne scharfe Grenze in das umgebende Bindegewebe über (KLEINE-DÜRSCHMIDT 1989).

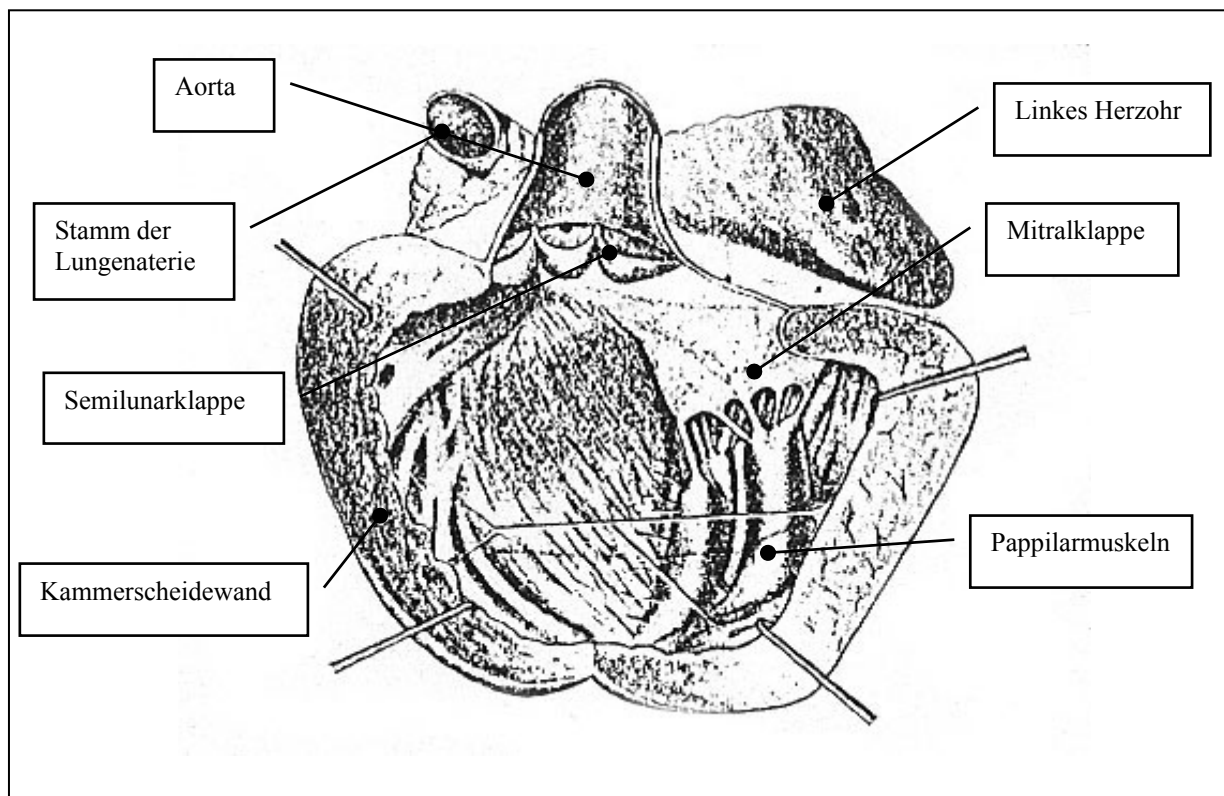
### 2.4.4 Herz

Das Herz des Kaninchens liegt weit kranial im vorderen Drittel des Brustraums im Bereich des ersten bis zweiten Rippenknorpels. Das Herz bildet mit der Medianebene einen Winkel von ca. 30°, so dass die Herzbasis nach rostral und rechts zeigt und die Herzspitze in den dritten Interkostalraum ragt (KRAUSE 1884a, KERN 1927).

Das Kaninchenherz gleicht äußerlich einem dorsoventral zusammengedrückten Kegel. Während die Grenze zwischen Vorkammer und Kammerabschnitt nicht eindeutig auszumachen ist, ist eine Unterscheidung zwischen linkem und rechtem Kammeranteil aufgrund eines deutlichen Sulcus longitudinalis cranialis leicht möglich (KERN 1927).

Der linke Ventrikel ist der Lage des Herzens im Tierkörper entsprechend vollständig links gelegen und macht den Hauptteil der Herzmuskelspitze aus. Die rechte Kammer ist entsprechend der Lage des Herzens im Tierkörper rechts gelegen. Sie zeigt ihre größte Breite an ihrer Basis und wird apikal schmaler, wobei sie in der Regel aber auch an der Bildung der Herzspitze beteiligt ist (KERN 1927).

Der Ventriculus sinister weist eine glatte Innenwand auf und ist gegenüber dem Ventriculus dexter durch eine stärkere Muskulatur und ein engeres Lumen gekennzeichnet. Die Muskelwand geht herzbasiswärts in die kräftigen Papillarmuskeln über, die sich im Ultraschall als zapfenförmige Fortsätze der Ventrikelwand deutlich darstellen. Das Trabekelwerk der Ventrikel beim Kaninchen ist im Vergleich zu anderen Tierarten nur geringgradig ausgebildet (KERN 1927).



**Abbildung 5:** Kaninchenherz mit eröffneter linker Kammer, Auströmungsöffnung und Aorta (modifiziert nach KERN 1927)

### 2.4.5 Physiologische Herz-Kreislauf-Werte des Kaninchens

Aufgrund der Größen- und Gewichtsunterschiede der verschiedenen Kaninchenrassen differieren die in der Literatur angegebenen physiologischen Herz-Kreislauf-Werte für das Kaninchen zum Teil sehr stark. Da das Kaninchen sehr stressanfällig ist, kann es bei der Bestimmung der einzelnen Parameter im Zusammenhang mit der Anwendung von Zwangsmaßnahmen ebenfalls zu einer Einflussnahme auf die physiologischen Ruhewerte kommen. Diese stressbedingte Abweichung von den Ruhewerten kann allerdings vernachlässigt werden, da vor jeder Narkose ebenfalls ein für das Tier mit Stress verbundenes Handling erforderlich ist (SANFORD und COLBY 1980).

**Tabelle 4:** Wachwerte verschiedener physiologischer Parameter beim Kaninchen

Parameter	Einheit	Wachwert	Literatur
<b>Herzfrequenz</b>	min <sup>-1</sup>	254 ± 15	DHASMANA et al. 1984
		154,6 ± 0,0	KO et al. 1992
		120-250	GÜTTNER 1993
		220-325	SCHALL 1995
		198-205	ASTNER 1998
		120-330	HABERSTROH und HENKE 2004
<b>mittlerer arterieller Blutdruck</b>	mm Hg	100 ± 4	DHASMANA et al. 1984
		91,9 ± 8,2	BLUM et al. 1992
		76,2 ± 11,3	KO et al. 1992
		110/80 (syst.-diast.)	GÜTTNER 1993
		82,4-85,3	ASTNER 1998
		86,73 ± 2,71	VIERLING (in Vorb.)
<b>periphere Sauerstoffsättigung</b>	%	96 ± 1	DHASMANA et al. 1984
		97	MERO et al. 1989



### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 3.1 Zielvorstellungen

In der vorliegenden Arbeit sollen drei bereits gut etablierte Anästhesiemethoden (Propofol, Ketamin-Xylazin, Medetomidin-Midazolam-Fentanyl) bezüglich ihres Einflusses auf die Vasoaktivität und die Hämodynamik im Kaninchen mit Hilfe der Gefäßsonographie unabhängig voneinander untersucht werden.

Vorrangiges Ziel der Studie ist es, das komplexe Wissen über die hämodynamischen Wirkungen der angewendeten Anästhetika, vor allem im Hinblick auf ihre Wirkung an den Gefäßen, um weitere Erkenntnisse zu ergänzen, um so insbesondere bei kardialen Risikopatienten die Auswirkungen von Anästhetika-Bolusgaben besser einschätzen zu können. Obwohl bereits in zahlreichen Studien über die verschiedenen Anästhetika der Einfluss auf den Herz-Kreislaufapparat untersucht worden ist, liegen derzeit keine sonographischen Messungen über den Einfluss der Narkotika auf die Vasoaktivität beim Kaninchen vor. Mit Hilfe dieser bildgebenden Untersuchungstechnik soll die unmittelbare Wirkung der Anästhetika auf den Herz-Kreislaufapparat dargestellt und über verschiedene messbare Parameter ausgewertet werden.

Darüber hinaus sollen diese Erkenntnisse die endotheliale Funktionsprüfung im Rahmen der Atherosklerose- und Diabetesforschung am Kaninchen (CHIN et al. 1990, MANO et al. 1996) verbessern, indem ein Narkoseverfahren ermittelt wird, das einen möglichst geringen bzw. gut definierbaren und standardisierbaren Einfluss auf die Vasoaktivität ausübt und bezüglich des kardiovaskulären Einflusses leicht steuerbar ist. Erst das Wissen um die direkte Wirkung von Anästhetika, insbesondere von Anästhetika-Bolusgaben zur Vertiefung oder Verlängerung einer Anästhesie, während der Evaluierung der endothelialen Funktion beim Kaninchen erlaubt eine differenzierte Beurteilung sonographisch erfassbarer Veränderungen der Vasoaktivität im Rahmen von endothelialen Funktionsprüfungen.

Die sonographische Darstellung atherosklerotisch veränderter Gefäße beim Kaninchen stellt eine im Bereich der Atheroskleroseforschung bereits gezeigte diagnostische Methode dar (ALLOTT et al. 1999). Aufgrund ihrer geringen Invasivität bietet sie sowohl in der human- als auch in der tiermedizinischen Klinik im Vergleich zur wesentlich invasiveren Katheter-technik deutliche Vorteile.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Die vorliegende Arbeit wird im Rahmen eines weitgefächerten kardiologischen Forschungsprojektes durchgeführt und soll das Vorgehen bei der sonographischen Untersuchung an der A. carotis communis und der Aorta abdominalis beim Kaninchen erläutern und gegebenenfalls als reproduzierbare Methode vorstellen.

In einer im gleichen Zeitraum stattfindenden Parallelstudie wird der Einfluss eines oralen Antidiabetikums (Hintonia latiflora-Extrakt) auf die Vasoaktivität der A. carotis communis sinistra und der Aorta abdominalis beim wachen Kaninchen mit Hilfe der gleichen Untersuchungstechnik untersucht (VIERLING, in Vorb.). Die in der Parallelstudie, die im folgenden Text „Diabetes-Studie“ genannt wird, ermittelten Werte erweitern die Ergebnisse der vorliegenden Studie um den Vergleich gefäßsonographischer und kardiovaskulärer Daten zwischen wachen und anästhesierten Tieren.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß der § 8 und 8a des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

### 3.2 Material und Methoden

#### 3.2.1 Versuchstiere und deren Haltungsbedingungen

Die Untersuchungen finden in Zusammenarbeit des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München (IEO) mit der Firma ProCorde GmbH Martinsried, einem auf die Herz-Kreislauf-Forschung spezialisierten Unternehmen, statt.

Die Versuche werden aus projektbedingten Gründen (Ausführungsort) sowohl im Klinikum rechts der Isar (Technische Universität München) als auch in der Firma ProCorde GmbH in Martinsried durchgeführt.

Für die Versuche am IEO werden insgesamt 9 weibliche, adulte Weiße Neuseeländer Kaninchen (Fa. Charles River, Kisslegg) mit Körpergewichten zwischen 2,0 und 5,0 kg im Alter zwischen 12 und 32 Wochen eingesetzt.

Die Kaninchen werden in konventionellen Tierhaltungseinheiten mit 4 bzw. 5 Tieren pro Kolonie in einem Raum mit einer Grundfläche von 4,2 m<sup>2</sup> auf Holzgranulat-Einstreu gehalten. Der Raum ist klimatisiert und weist Temperaturen zwischen 16 und 19°C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 50 bis 60 % auf. Eine 12-stündige Hell-Dunkelphase mit einer Beleuchtungsintensität von 50 bis 100 Lux während der Tagphase und völliger Dunkelheit in der Nachtphase wird durch eine automatische Beleuchtungsschaltung gewährleistet.

Den Tieren stehen pelletiertes Alleinfutter für Kaninchen und Wasser ad libitum zur Verfügung. Um dem Nagetrieb von Kaninchen nachzukommen, erhalten sie zusätzlich Karotten und getrocknetes Brot. Zwischen der Anlieferung der Tiere und ihrem Einsatz in Versuchen vergeht eine Adaptationszeit von mindestens 7 Tagen.

Für die Versuche bei ProCorde werden insgesamt 25 weibliche 12 bis 16 Wochen alte Weiße Neuseeländer Kaninchen (Fa. Asamhof, Kissing) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $2,9 \pm 0,3$  kg verwendet.

Die Tiere werden in konventioneller Käfighaltung gehalten. Das Käfigmaterial besteht aus Edelstahl mit PVC-Einsätzen, die Käfiggrundfläche beträgt 4040 cm<sup>2</sup> und ist als gelochtes Bodenblech gestaltet. Der Unterbringungsraum ist 18 m<sup>2</sup> groß bei einer maximalen Belegungsdichte von 48 Kaninchen. Es erfolgt eine Raumklimatisierung, die Raumtemperatur

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

beträgt ganzjährig 18 bis 21°C bei 50 bis 60 % Luftfeuchtigkeit. Da große Fenster vorhanden sind, entspricht die Beleuchtung dem tatsächlichen Tagesrhythmus. Die Tiere erhalten pelletiertes Alleinfutter für Kaninchen und Wasser ad libitum sowie Rüben, getrocknetes Brot oder Nagerholz. Die Adaptationszeit der Kaninchen zwischen Anlieferung und ihrem Einsatz im Tierversuch beträgt mindestens 7 Tage.

### 3.2.2 Medikamente

In den Versuchen werden die in Tab. 5 aufgeführten Anästhetika und Antagonisten verwendet. Weitere im Versuchsverlauf angewendete Medikamente sind in Tab. 6 aufgeführt.

**Tabelle 5:** Verwendete Anästhetika

Wirkstoff	Handelsname	Firma	Anwendungsform	Konzentration
<b>Propofol</b>	Propofol® 1%	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Injektionslösung	10 mg/ml
	Fresenius Propofol® 2%			20 mg/ml
	Fresenius Disoprivan® 2%	Astra Zeneca GmbH	Injektionslösung	20 mg/ml
<b>Ketamin</b>	Narketan® 10	Chassot GmbH	Injektionslösung	100 mg/ml
<b>Xylazin</b>	Xylazin® 2%	Riemser Arzneimittel AG	Injektionslösung	20 mg/ml
	Xylapan®	Chassot GmbH	Injektionslösung	20 mg/ml
<b>Medetomidin</b>	Domitor®	Pfizer GmbH	Injektionslösung	1 mg/ml
<b>Midazolam</b>	Dormicum® 5 mg/ml	Hoffmann-La Roche AG	Injektionslösung	5 mg/ml
<b>Fentanyl</b>	Fentanyl® B. Braun 0,5mg	B. Braun Melsungen AG	Injektionslösung	0,05 mg/ml
<b>Atipamezol</b>	Antisedan®	Pfizer GmbH	Injektionslösung	5 mg/ml
<b>Flumazenil</b>	Anexate® 0,5	Hoffmann-La Roche AG	Injektionslösung	0,1 mg/ml
<b>Naloxon</b>	Narcanti®	Bristol-Myers Squibb GmbH	Injektionslösung	0,4 mg/mg

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 6:** Versuchsbegleitende Medikamente

Wirkstoff	Handelsname	Firma	Anwendungsform	Konzentration
<b>Dexapenthanol</b>	Bepanthen® Augen- und Nasensalbe	Hoffmann-La Roche AG	Augensalbe	0,05 mg/g Salbe
<b>Lidocain + Pilocain</b>	Emla®	Astra Zeneca GmbH	Anästhesierende Salbe	25 mg Lidocain + 25 mg Pilocain/g Salbe
<b>0,9 % ige Natriumchlorid- Lösung</b>	Isotonische Natrium- chloridlösung®	Delta Select GmbH	Spüllösung	9,0 g Natriumchlorid/ 1000 ml
<b>Vollelektrolyt- lösung mit 147 mmol Na<sup>+</sup>, 2,25 mmol Ca<sup>2+</sup>, 4 mmol K<sup>+</sup>, 155,5 mmol Cl<sup>-</sup></b>	Ringer-Lösung®	Delta Select GmbH	Infusionslösung	8,6 g Natriumchlorid + 0,3 g Kaliumchlorid + 0,33 g CaCl 2H <sub>2</sub> O/ 1000 ml
<b>Prednisolon + Dexamethason</b>	Predixon®	Chassot GmbH	Injektionslösung	10 mg Prednisolon + 3,5 mg Dexamethason/ml
<b>Propanol</b>	Cutasept® F	Bode Chemie Hamburg	Hautdesinfizienz Pumpspray	63 g/ 100g
<b>Carprofen</b>	Rimadyl®	Pfizer GmbH	Injektionslösung	50 mg/ ml
<b>Heparin</b>	Heparin-Na® Braun	B. Braun Melsungen AG	Injektionslösung	5 000 I.E./ ml

### 3.2.3 Allgemeiner Versuchsplan

Für jedes der drei zu prüfenden Anästhesieverfahren soll der Einfluss von Bolusgaben auf die Vasoaktivität der Gefäße sonographisch am Beispiel der A. carotis communis sinistra und der Aorta abdominalis beim bereits anästhesierten Kaninchen untersucht werden. Zum ergänzenden Verständnis der hämodynamischen Vorgänge wird außerdem in allen drei Versuchsgruppen im Anschluss an die Gefäßmessungen eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt, in der die Wirkung von Anästhetika-Bolusgaben auf die Kontraktilität des Herzens untersucht wird. Jeder Versuch gliedert sich demnach in drei Abschnitte: er beginnt mit der sonographischen Untersuchung der A. carotis communis sinistra, daran schließt sich die Messung der Aorta abdominalis an, und im letzten Abschnitt erfolgt die echokardiographische Untersuchung.

Die Messungen werden an gesunden Kaninchen vorgenommen, die mit dem jeweils zu testenden Anästhesieverfahren bereits in Narkose gelegt worden sind. In jedem Versuchsabschnitt soll der Einfluss eines unmittelbar vor der Messung konsequent verabreichten Bolus der Anästhetika auf die verschiedenen Messparameter über einen 10-minütigen Messzeitraum dargestellt werden. Diese „Testboli“ werden also nicht zum Zwecke der Vertiefung der Narkose erst bei einem nachweislichen Abflachen der Anästhesie appliziert, sondern sind selbst Gegenstand der Untersuchung. Die Größe des Testbolus entspricht dabei üblichen Bolusgrößen, wie sie zum Vertiefen einer bestehenden Anästhesie angewendet werden. Zur Erzielung standardisierter Versuchsbedingungen ist die Größe des Testbolus von vorne herein für jede Versuchsgruppe festgelegt (siehe Tab. 7). Die bereits vor einer Testbolus-Applikation kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz und Blutdruck gewährleistet, dass durch diese Bolusapplikation kein unnötig tiefes Anästhesiestadium und damit eine Gefährdung des Versuchstieres erreicht wird.

Jeder Versuchsabschnitt beginnt mit der Erhebung der „Vorwerte“ (M0) für die einzelnen Messparameter. Diese Vorwerte werden also beim bereits anästhesierten Tier jeweils unmittelbar vor einer Bolusapplikation ermittelt und dienen als Bezugspunkte für die auf die Bolusapplikation hin gegebenenfalls eintretenden Veränderungen, die während des 10-minütigen Messzeitraumes in halbminütlichen (M1) bzw. minütlichen Abständen (M2-M12) erfasst werden.

Im Falle der Medetomidin-Midazolam-Fentanyl- (MMF) Narkose schließt sich an die echokardiographische Untersuchung ein vierter Versuchsabschnitt an, in dem die Narkose durch die subkutane Injektion der Antagonisten in einer Mischspritze aufgehoben und die eintretenden Veränderungen bis zum vollständigen Erwachen der Tiere gemessen werden. Da man die Antagonisierung der Narkose pro Versuchsdurchgang nur einmal durchführen kann, werden die sonographischen Messungen nur an der *A. carotis communis sinistra* vorgenommen.

### 3.2.4 Versuchsgruppen

Entsprechend der Anzahl der zu untersuchenden Injektionsnarkosen werden drei Versuchsgruppen mit mindestens acht Versuchstieren unterschieden: eine Propofol-Gruppe (PROP; n =15), eine Ketamin-Xylazin-Gruppe (KX; n =11) und eine Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Gruppe (MMF; n =8). Das durchschnittliche Gewicht der Tiere aus der PROP-Gruppe beträgt 3,25 kg, das durchschnittliche Gewicht der Versuchstiere aus der KX-Gruppe beträgt 3,04 kg und das der MMF-Gruppe beträgt 2,97 kg. Jedes Versuchstier wird im Rahmen einer randomisierten Versuchsdurchführung einer der drei Versuchsgruppen zugeordnet und nur in dieser Versuchsgruppe einmalig in einen Versuch eingesetzt.

### 3.2.5 Versuchsverlauf

#### 3.2.5.1 Versuchsvorbereitung und Nachsorge

Die Kaninchen werden vor der Narkose keiner Nahrungskarenz unterzogen, da Erbrechen beim Kaninchen praktisch nicht auftritt, eine Hypoglykämie und ein Energiemangel beim Kaninchen aber schnell induziert ist. Unmittelbar vor der Intervention werden die Tiere klinisch untersucht, wobei das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung des Atmungs- und des Herz-Kreislaufapparates liegt.

Nach Ermittlung des Körpergewichtes auf 50 Gramm genau legt man den Tieren zunächst einen arteriellen Zugang über die *A. auricularis media*. Dafür zupft man die Haare über dem Gebiet der Ohrarterie an einem Ohr aus und befeuchtet die vorgesehene Stelle mit Alkoholspray (Cutasept<sup>®</sup>, Bode Chemie, Hamburg). Leichtes Beklopfen des Ohres mit den Fingern im Bereich der Ohrarterie lässt das Gefäß deutlich hervortreten. Nachdem ein Venenverweil-

katheter (Vasofix™ Braunüle, 20 G 1 ¼, 1,1 x 33 mm bzw. BD Venflon™ Pro, 20 GA 1,26 IN, 1,1 x 32 mm) perkutan in die A. auricularis media geschoben worden ist, kann dieser mit Hilfe von Klebebändern (Leukoplast® 2,5 cm x 5 m, BSN medical GmbH & Co KG) an der Ohrmuschel befestigt werden.

An dem anderen Ohr wird nach Auszupfen der Haare im Bereich der V. auricularis lateralis aufgrund einer hyperämisierenden Wirkung die Haut mit Emla®-Salbe eingerieben. Nach kurzer Wartezeit und Anstauen des Gefäßes durch eine Hilfsperson lässt sich ein zweiter Venenverweilkatheter (Vasofix™ Braunüle, 22 G1, 0,9 x 25 mm bzw. BD Venflon™ Pro, 22 GA 0,98 IN, 0,9 x 25 mm) perkutan in die V. auricularis lateralis vorschieben und ebenfalls mit Leukoplast® befestigen.

Im Anschluss an den Versuch werden die Tiere aufgrund einer möglichen Reizung der Trachea durch die Intubation prophylaktisch einmalig mit Carprofen (Rimadyl®) in einer Dosierung von 4 mg/kg KGW versorgt. Im Falle einer besonders schwierigen Intubation erfolgt zusätzlich eine Medikation mit einem Kortisonkombinationspräparat bestehend aus Prednisolon und Dexamethason (Predixon®), in einer Dosierung von 1mg Prednisolon/kg KGW. Die Tiere werden bis zum vollständigen Erwachen unter Aufsicht gehalten und anschließend wieder in die Kolonie bzw. ihren Käfig zurückgesetzt.

### 3.2.5.2 Versuchsdurchführung

Im Anschluss an die Versuchsvorbereitung werden die Tiere je nach Versuchsgruppe mit einem der drei zu testenden Narkoseverfahren in einer aus der Literatur entnommenen üblichen Dosierung in Narkose gelegt. Die Berechnung der benötigten Anästhetikamenge erfolgt auf 50 Gramm KGW genau. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die in den drei Versuchsgruppen verwendeten Dosierungen für die jeweiligen Anästhetika. Die Applikation von Propofol und dem Ketamin-Xylazin- Gemisch erfolgt intravenös, wohingegen das MMF-Gemisch als Mischspritze in den M. longissimus dorsi im Lendenbereich auf zwei Stellen verteilt verabreicht wird.

In der PROP-Gruppe werden die Versuchstiere nach Wirkung mit Propofol® 1% Fresenius in einer Dosierung von durchschnittlich 12 mg/kg KGW eingeleitet und anschließend über den Venenkatheter mit Hilfe eines Perfusionsgerätes (Perfusor® ED 1-300 bzw. compact, B. Braun, Melsungen AG) intravenös mit Propofol® 2% Fresenius bzw. Disoprivan® 2% in Dosierungen von 70 bis 80 mg/kg/h KGW versorgt. Vor jedem Versuchsabschnitt wird den



Tieren konsequent ein Testbolus in einer Größe von 8 mg/kg KGW i.v. appliziert. Bei einigen Versuchstieren ergibt sich darüber hinaus die Notwendigkeit, einem Abflachen der Anästhesie zwischen den Versuchsabschnitten durch zusätzliche Bolusgaben entgegenzuwirken. Die Größe dieser zusätzlichen Boli entspricht ebenfalls durchschnittlich 8 mg/kg KGW. Insgesamt werden ein bis sechs solcher zusätzlichen Boli bei den Versuchstieren der PROP-Gruppe während der gesamten Versuchsdauer notwendig. Im Gegensatz zu den vor jedem Versuchsabschnitt applizierten Testboli sind diese Bolusgaben nicht mit einer Messung verbunden, sondern dienen lediglich dazu, die Anästhesie fortzuführen und so eine ungestörte Versuchsdurchführung zu gewährleisten.

Auch im Falle der KX-Anästhesie müssen ergänzend zu den vor jedem Versuchsabschnitt applizierten Testboli während der Versuchsdurchführung zusätzliche Bolusgaben zur Aufrechterhaltung der Anästhesie verabreicht werden, die den Testboli in ihrer Größe entsprechen. Die Größe der Testboli der KX-Gruppe ist auf 4 mg/kg KGW Ketamin + 0,4 mg/kg KGW Xylazin festgelegt und entspricht damit 2/3 der Einleitungs-dosis. Insgesamt benötigen die Versuchstiere der KX-Gruppe ebenfalls ein bis sechs zusätzliche Boli während der gesamten Versuchsdauer (siehe Tab. 7).

Im Rahmen der MMF-Anästhesie werden neben den vor jedem Versuchsabschnitt applizierten Testboli keine weiteren Nachdosierungen während der Versuchsdurchführung erforderlich. Da die unmittelbar auf eine Bolusgabe eintretenden Veränderungen untersucht werden sollen, werden die Testboli im Gegensatz zur Einleitung intravenös verabreicht. Die Größe der Testboli entspricht dabei 1/6 der Einleitungs-dosis (siehe Tab. 7).

An die echokardiographische Untersuchung schließt sich im Falle der MMF-Anästhesie noch ein vierter Versuchsabschnitt an. Die antagonisierbare Narkose wird durch die subkutane Injektion der in einer Mischspritze aufgezogenen Antagonisten Atipamezol-Flumazenil-Naloxon (AFN) in die Kniefalte aufgehoben und die eintretenden Veränderungen werden sonographisch bis zum vollständigen Erwachen der Tiere aufgezeichnet. Zum Zeitpunkt des vollständigen Erwachens der Tiere nach durchschnittlich 5 bis 7 Minuten wird der Versuch umgehend abgebrochen. Die verwendeten Dosierungen der Antagonisten sind ebenfalls Tabelle 7 zu entnehmen.

Da man die Antagonisierung pro Versuch nur einmal durchführen kann, werden die sonographischen Messungen lediglich an der A. carotis communis durchgeführt. Auf weitere Ver-

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

suche zur vergleichenden Darstellung der Wirkung der Antagonisten an der Aorta abdominalis und am Herzen wird in der vorliegenden Arbeit verzichtet.

**Tabelle 7:** In den Versuchen verwendete Anästhetikadosierungen

Wirkstoff	Narkoseeinleitung bzw. Antagonisierung	Testbolus vor jedem Versuchsabschnitt	Zusätzliche Nachdosierungen	
			Dosierung	Anzahl
<b>Propofol</b>	Ø 12,0 mg/kg i.v.	8,0 mg/kg i.v.	Ø 70,0-80,0 mg/kg/h i.v. mit Perfusor Ø 8,0 mg/kg i.v. in Boli	1 - 6
<b>Ketamin</b>	6,0 mg/kg i.v.	4,0 mg/kg i.v.	4,0 mg/kg i.v. in Boli	1 - 6
<b>Xylazin</b>	0,6 mg/kg i.v.	0,4 mg/kg i.v.	0,4 mg/kg i.v. in Boli	1 - 6
<b>Medetomidin</b>	0,2 mg/kg i.m.	0,03 mg/kg i.v.	—	
<b>Midazolam</b>	1,0 mg/kg i.m.	0,16 mg/kg i.v.	—	
<b>Fentanyl</b>	0,02 mg/kg i.m.	0,003 mg/kg iv.	—	
<b>Atipamezol</b>	1,0 mg/kg s.c.	—	—	
<b>Flumazenil</b>	0,1 mg/kg s.c.	—	—	
<b>Naloxon</b>	0,03 mg/kg s.c.	—	—	

Nach Erlöschen des Stellreflexes wird die Kornea beider Augen mit Bepanthen<sup>®</sup> Augensalbe großzügig bedeckt, um sie so vor dem Austrocknen während der Narkose zu schützen.

Zur Beatmung und kapnographischen Überwachung während des Versuches werden die Tiere nach der Narkoseeinleitung orotracheal intubiert. Dazu positioniert man das Kaninchen in Brustlage und bringt den Hals mit Hilfe einer in die oberen Schneidezähne eingehängten Mullbinde in eine Streckstellung. Nachdem man die Zunge des Kaninchen mit zwei Fingern fixiert und seitlich aus dem Maul gezogen hat, wird ein Magill-Tubus (Innendurchmesser 2,5 bis 3,5 mm, Firma Rüschi) blind über den Zungenwulst bis zum Kehlkopf vorgeschoben. Zeigt ein Tier deutliche Kaubewegungen oder Abwehrbewegungen während des Intubationsversuches, muss es durch vorsichtiges Nachdosieren tiefer in Narkose gelegt werden, bis der Schluckreflex ausfällt. Nach richtiger Positionierung vor der Trachea ist ein deutliches Atemgeräusch durch den Tubus hörbar. Nun kann der Tubus durch langsame Drehbewegung und leichtem Druck in die Trachea vorgeschoben und anschließend mit einem Klebeband und einer Mullbinde am Kopf des Tieres fixiert werden.

Im Anschluss an die Intubation rasiert man die Tiere ventral am Hals, an der rechten Brustwand und im Bereich der linken Flanke sorgfältig mit einer Schermaschine (Elektra II, Aesculap® AG bzw. Aesculap® favorita II, Tuttlingen) und anschließend mit einem Nassrasierer aus.

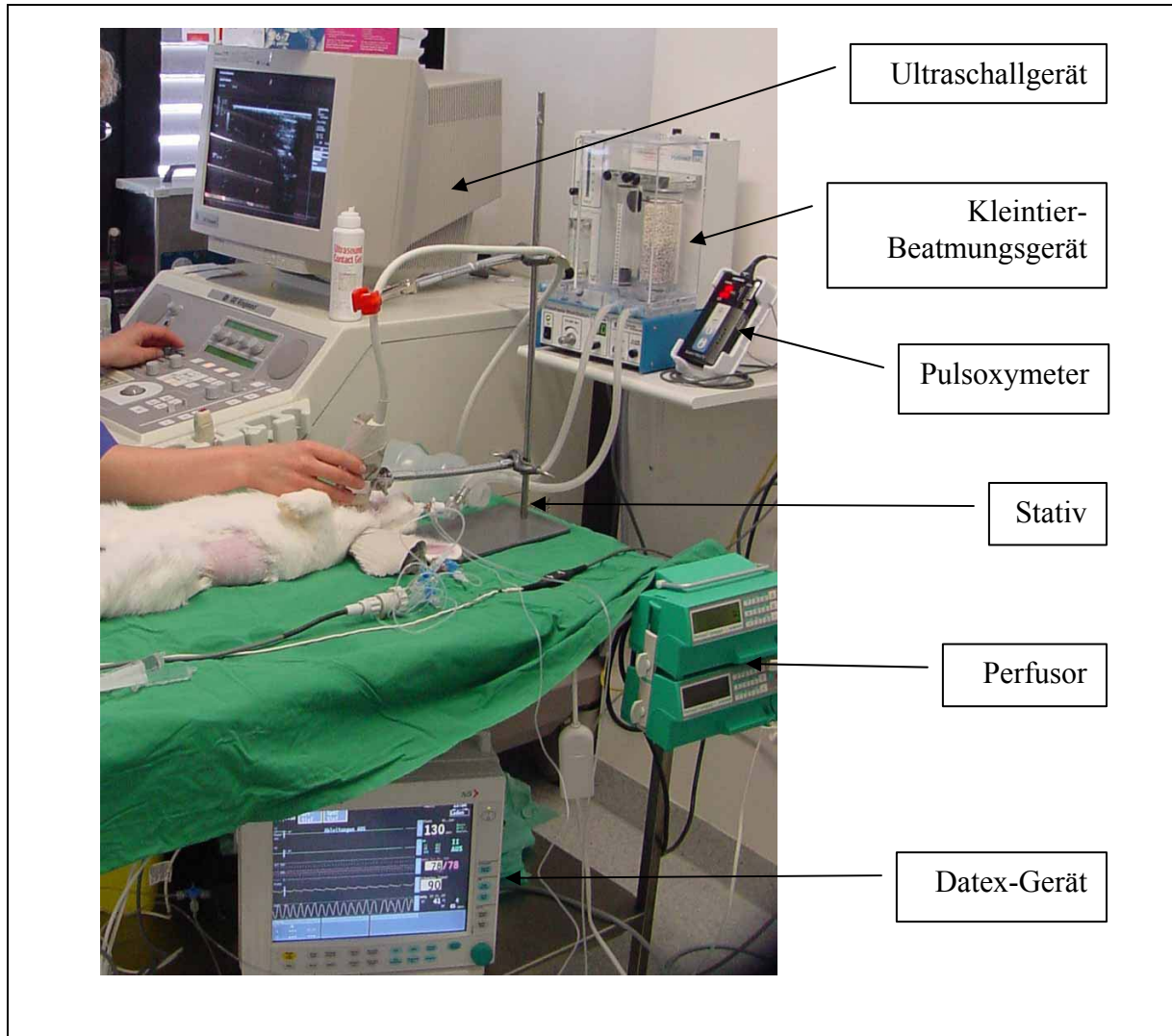
Für die sonographische Untersuchung werden die Tiere anschließend auf einer elektrischen Wärmematte (Rheumatherm®, Fa. Beurer bzw. Relax-Heizkissen, Fa. Kirchner, 230V/ 60W) in Rückenlage positioniert.

Die Beatmung der Tiere erfolgt durch ein Kleintierbeatmungsgerät (Anesthesia Workstation, Hallowell EMC, Völker GmbH, Kaltenkirchen) mit 100 % Sauerstoff bei einem Beatmungsdruck von ca. 10 mmHg, einem Beatmungsvolumen von 8 bis 12 ml/kg KGW und einer Beatmungsfrequenz von etwa 30 Atemzügen pro Minute.

Da die Tiere im Rahmen der MMF-Narkose eine stabile selbstständige Atmung aufweisen, werden sie nicht an das Beatmungsgerät angeschlossen, sondern der Beatmungsschlauch wird lediglich dem Tubus so vorgelegt, dass die Tiere mit Sauerstoff angereicherte Umgebungsluft selbstständig einatmen können.

Das Monitoring der Herz-Kreislauffunktion erfolgt über ein Gerät der Firma Datex Ohmeda GmbH (Datex Ohmeda S/5, Type F-CM1.00, Helsinki, Finnland). Neben der Herzfrequenz, dem systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck, der peripheren Sauerstoffsättigung und dem endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdruck zeigt das Gerät zusätzlich die Amplitude einer plethysmographischen Kurve zur Darstellung der peripheren Gewebedurchblutung an (siehe Abbildung 14 und 15). Die Herzfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung werden zusätzlich über ein Pulsoxymeter (NONIN 8600V Model bzw. 9847V Model, UL Medical Equipment, 44 U2) erfasst.

Vor Versuchsbeginn erhalten die Tiere zur Thromboseprophylaxe 250 I.E./kg KGW Heparin intravenös. Zur Kreislaufstabilisierung werden die Tiere zu Beginn des Versuches für etwa 15 Minuten mit Ringer-Lösung® Delta Select in einer Dosierung von 10 ml/kg/h infundiert.



**Abbildung 6:** Übersicht Versuchsaufbau

### 3.2.5.3 Erfassen der Messparameter

#### 3.2.5.3.1 Erfassen sonographischen Messparameter der Gefäße und des Herzens

Für die sonographische Untersuchung der A. carotis communis sinistra und der Aorta abdominalis benötigt man ein Ultraschallgerät (GE Vingmed Ultrasound A/S System FIVE/ REM bzw. VIVID FIVE, N-3191 Horten, Norwegen) und eine 10-MHz-Linearsonde (FLA 10 MHz 1A). Die Untersuchung der Gefäße erfolgt mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie. Als sonographische Messparameter werden der Gefäßdurchmesser (mm) und die maximale systolische und enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (cm/sec) erfasst.

Mit Hilfe des zweidimensionalen B-Bild-Verfahrens erfolgt eine Darstellung des zu untersuchenden Gefäßes im Längsschnitt. Eine simultane Zuschaltung des Farbdopplers erleichtert das Auffinden des Gefäßes, da die Blutströmung in einem ausgewählten Farbfenster farbig dargestellt werden kann (siehe Abb. 7). Auf den Schallkopf zufließendes Blut ist dabei rot, von der Sonde wegströmendes Blut blau kodiert. Das auf diese Weise geortete Gefäß stellt man nun durch eine optimale Aussteuerung des Grauwertbildes über Tiefenfokussierung, Verstärkung und Anpassung der Sendeenergie so dar, dass eine möglichst gute Detailerkennbarkeit erzielt wird. Eine optimale Abstimmung des Gerätes erkennt man im Farbdopplermodus daran, dass das Gefäß in der Systole vollständig mit Farbsignalen gefüllt ist, ohne dass die Farbsignale das Gefäßlumen überschreiten. Bei laminarem Fluss sollte zudem die Farbkodierung in der Mitte der Gefäße heller sein als am Rand, da das Blut in der Gefäßmitte mit einer höheren Geschwindigkeit fließt.

Zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers schaltet man den Farbdopplermodus wieder aus und misst an einem im B-Mode angefertigten Standbild mit Hilfe elektronischer Cursormarken das Gefäßlumen von Innenwand zu Innenwand hin aus.

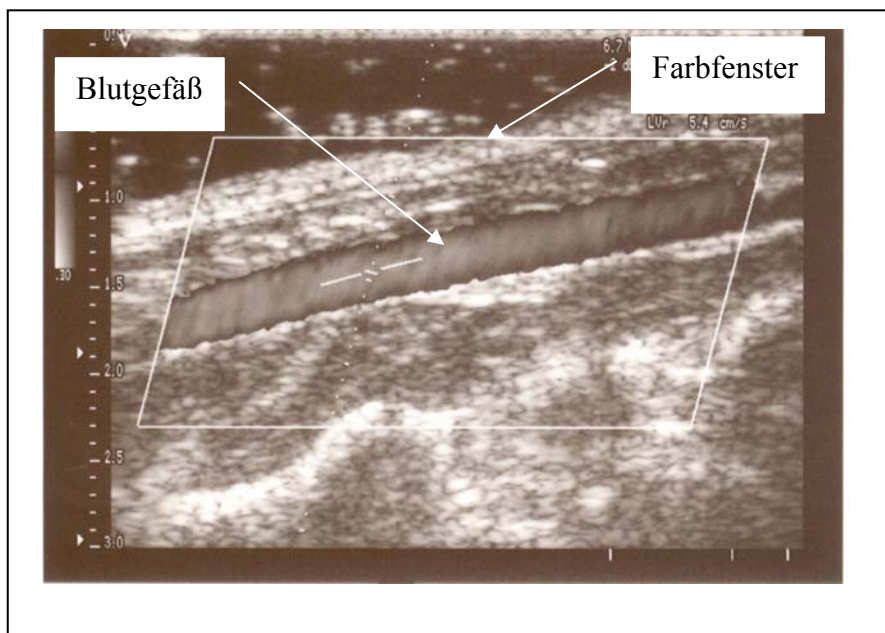
Zur Messung der Blutflussgeschwindigkeiten wird der PW-Doppler zugeschaltet. Auf dem Monitor ist nun zusätzlich zum anatomischen Schnittbild das Dopplerspektrum in Form einer fortlaufenden Kurve graphisch dargestellt. Mit Hilfe des Messvolumens bestimmt man den Bereich entlang des Ultraschallstrahls, in dem der Blutfluss gemessen werden soll. Dafür muss das Messvolumen zu Beginn der Messung in dem Zentrum des Gefäßes im B-Bild positioniert werden. Über eine Erhöhung des Messvolumens kann man die Empfindlichkeit der Messung verbessern, man reduziert damit aber auch gleichzeitig die räumliche Auflösung.

Um Messfehler zu vermeiden und ein möglichst gutes Dopplersignal zu erhalten muss der Winkel zwischen Gefäßwand und Ultraschallstrahl kleiner  $60^\circ$  sein. Die Qualität der aufgezeichneten Flusswellen kann anhand der Klarheit der visuellen und akustischen Signale überprüft werden. An einem angefertigten Standbild kann die maximale systolische und enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit mit Hilfe elektronischer Cursormarken anhand der maximalen Ausschläge der Dopplerkurve während der Systole und Diastole einer Sequenz ausgemessen werden (siehe Abb. 9 und Abb. 11).

### A. carotis-Messung (1. Versuchsabschnitt)

Im ersten Versuchsabschnitt erfolgt die Untersuchung zur vasoaktiven Wirkung der Anästhetika an der A. carotis communis sinistra. Die Ultraschallsonde wird für die Messung bei dem auf dem Rücken liegenden Tier ventral am Hals links paramedian so platziert, dass die Längsachse des Schallkopfes parallel zum Gefäßverlauf der A. carotis sinistra ausgerichtet ist. Eine ca. 2 cm dicke Schicht Ultraschallgel (TMP Tüshaus Ultraschall-Gel, TMP Tüshaus Medical Produkte GmbH, Velen-Ramsdorf) zwischen Hautoberfläche und Schallkopf ermöglicht eine gute Ankopplung.

Nachdem die A. carotis communis mit Hilfe des Farbdopplers im B-Bild geortet und ein möglichst großer Abschnitt des Gefäßes im Längsschnitt dargestellt ist, wird der Schallkopf in seiner Position mit Hilfe eines Stativs fixiert. Das Ultraschallgerät wird nun so über die Kontrastregelung eingestellt, dass man eine optimale Detailerkennbarkeit im B-Mode und ein deutliches Dopplersignal im Doppler-Mode ableiten kann.



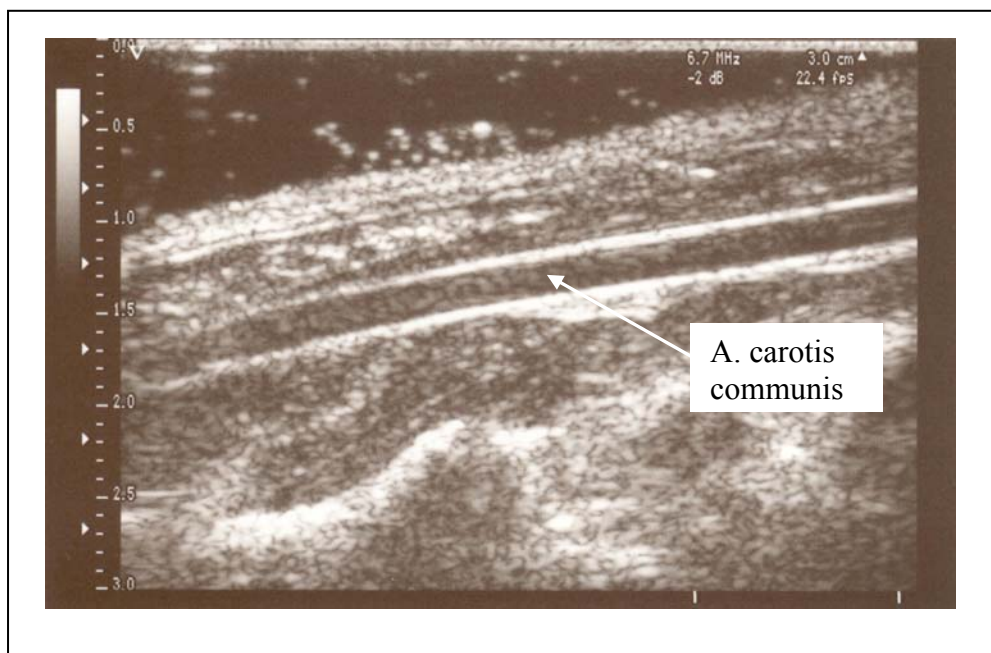
**Abbildung 7:** Gefäßortung mit Hilfe des Farbdopplers (am Beispiel der A. carotis communis). Der Blutfluss wird auf dem Monitor farbig wiedergegeben.

Nach der korrekten Platzierung der Ultraschallsonde und Einstellung des Bildes folgt die Messung der Vorwerte, die als Bezugspunkte für die auf eine Bolusgabe eintretenden Veränderungen dienen. Als sonographische Messparameter werden, wie in Abschnitt 3.2.5.2 beschrieben, der Gefäßdurchmesser sowie die maximale systolische und enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit der A. carotis communis ermittelt. Zusätzlich zu den sonographischen Messparametern werden im Rahmen des Versuchsmonitorings mit Hilfe des Datex-Gerätes

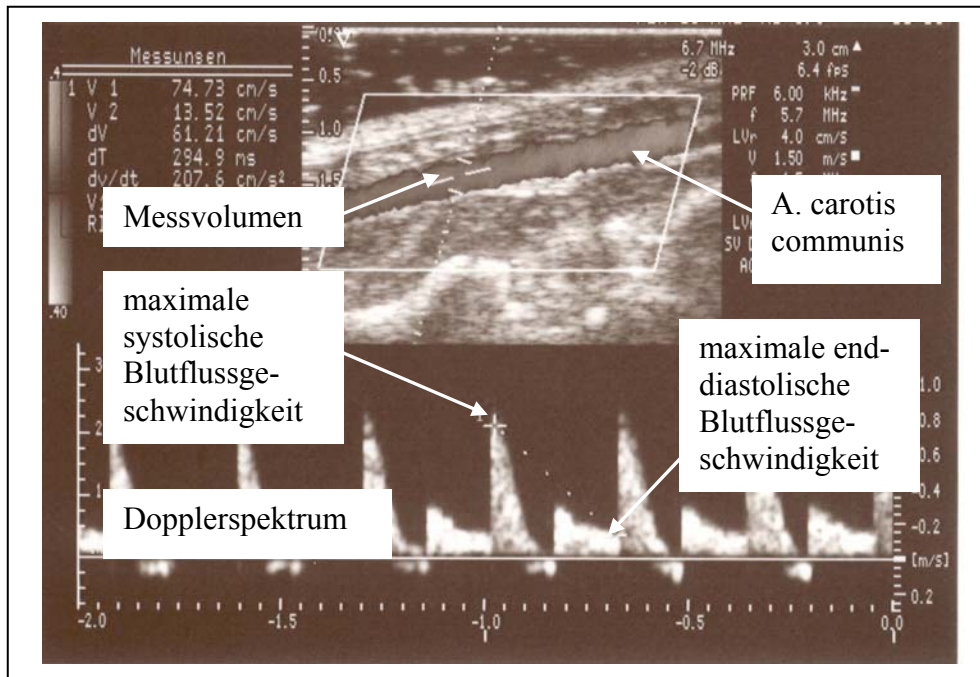
die Herzfrequenz, der systolische, diastolische und mittlere Blutdruck, der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck und die periphere Sauerstoffsättigung als weitere Messparameter aufgenommen. Der Verlauf der Amplitude einer plethysmographischen Kurve wird zusätzlich notiert.

An die Ermittlung der Vorwerte schließt sich die Applikation eines Bolus des jeweiligen Anästhikums bzw. einer Anästhetikakombination über den venösen Zugang in der V. auricularis lateralis an. Die Größe des Bolus entspricht allgemein üblichen Dosierungen, wie sie zum Vertiefen einer bestehenden Anästhesie angewendet werden, und ist Tabelle 7 zu entnehmen. Der Einfluss des untersuchten Anästhetikums auf die genannten Messparameter wird im Anschluss an die Bolusapplikation über einen Zeitraum von zehn Minuten gemessen.

Die erste Messung erfolgt 30 Sekunden nach der Bolusapplikation, die zweite Messung eine Minute nach der Bolusapplikation und alle weiteren Messungen folgen in minütlichen Abständen. Zu jedem Messzeitpunkt erfasst man die aufgeführten sonographischen Parameter und die im Rahmen des Versuchmonitorings erhobenen Herz-Kreislaufparameter.



**Abbildung 8:** B-Mode-Darstellung der A. carotis communis im Längsschnitt zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers (3,00 mm).



**Abbildung 9:** Dopplerspektrum der A. carotis communis zur Messung der maximalen systolischen (74,73 cm/sec) und maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit (13,52 cm/sec).

### Aorta abdominalis-Messung (2. Versuchsabschnitt)

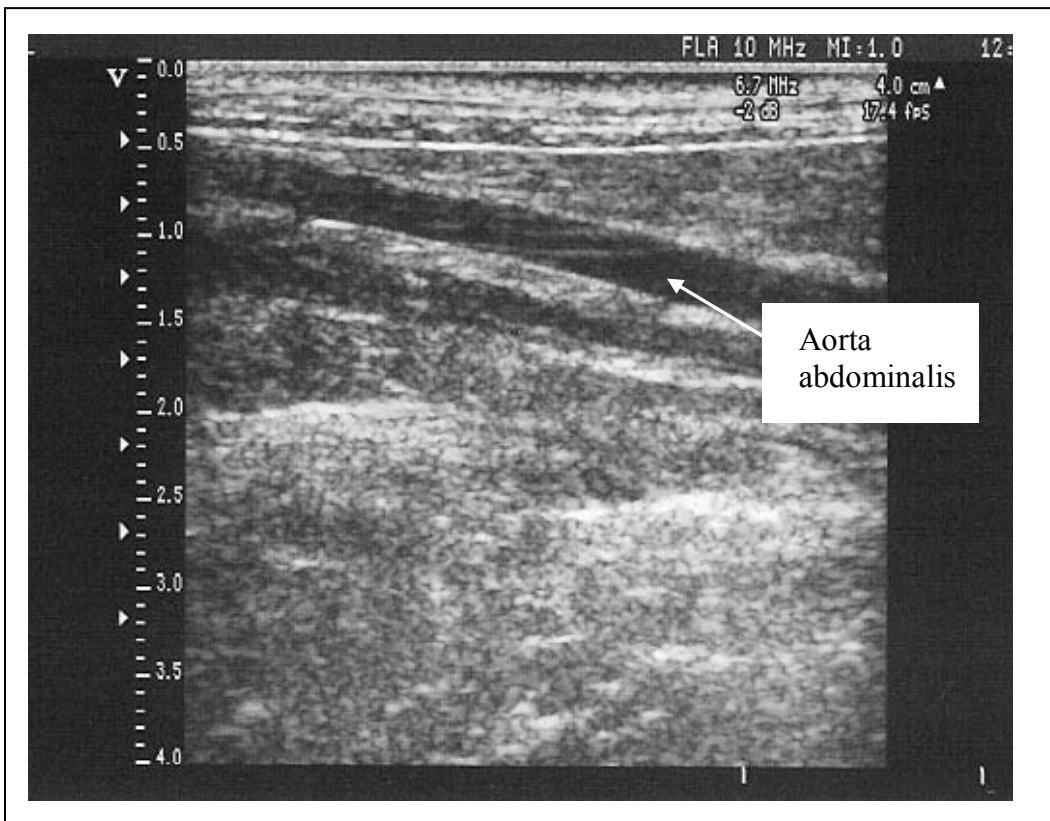
Im zweiten Versuchsabschnitt erfolgt die Untersuchung des Einflusses der Anästhetika auf die Vasoaktivität der Aorta abdominalis. Zum Auffinden der Aorta abdominalis im Ultraschall muss man das Kaninchen aus seiner Rückenposition heraus auf seine rechte Seite lagern. Die Ultraschallsonde wird im Bereich der linken Flanke kaudal der Rippen und unterhalb der Lendenmuskulatur angesetzt.

Nachdem die Aorta abdominalis im B-Bild geortet und ein möglichst großer Abschnitt im Längsschnitt dargestellt ist, wird die Sonde erneut mit Hilfe des Stativs in ihrer Position fixiert. Im Anschluss an eine optimale Einstellung des Ultraschallgerätes folgt zunächst wieder die Ermittlung der Vorwerte. Die Messparameter entsprechen dabei denen der Untersuchung der A. carotis communis.

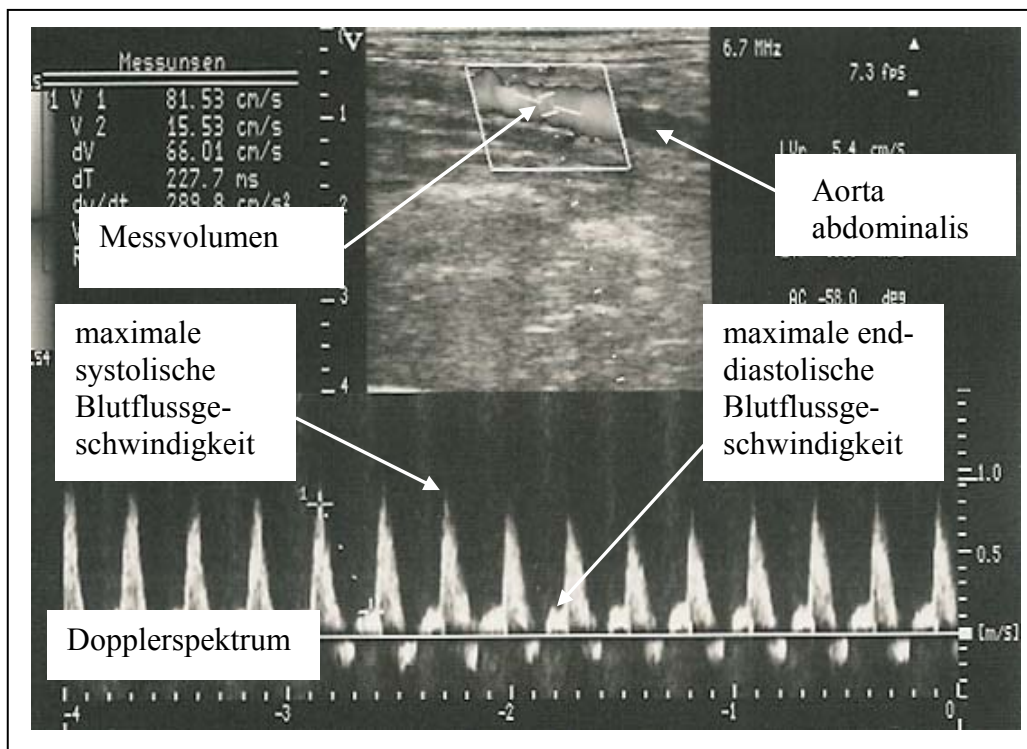
An die nun folgende Bolusapplikation des jeweiligen Anästhetikums schließt sich erneut eine insgesamt zehnminütige Messreihe mit Messungen in minütlichem Abstand und einer ersten Messung bereits nach 30 Sekunden an. Der intravenös verabreichte Bolus entspricht in seiner Größe dem des ersten Versuchsabschnittes.



## EIGENE UNTERSUCHUNGEN



**Abbildung 10:** B-Mode-Darstellung der Aorta abdominalis im Längsschnitt zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers (4,0 mm).



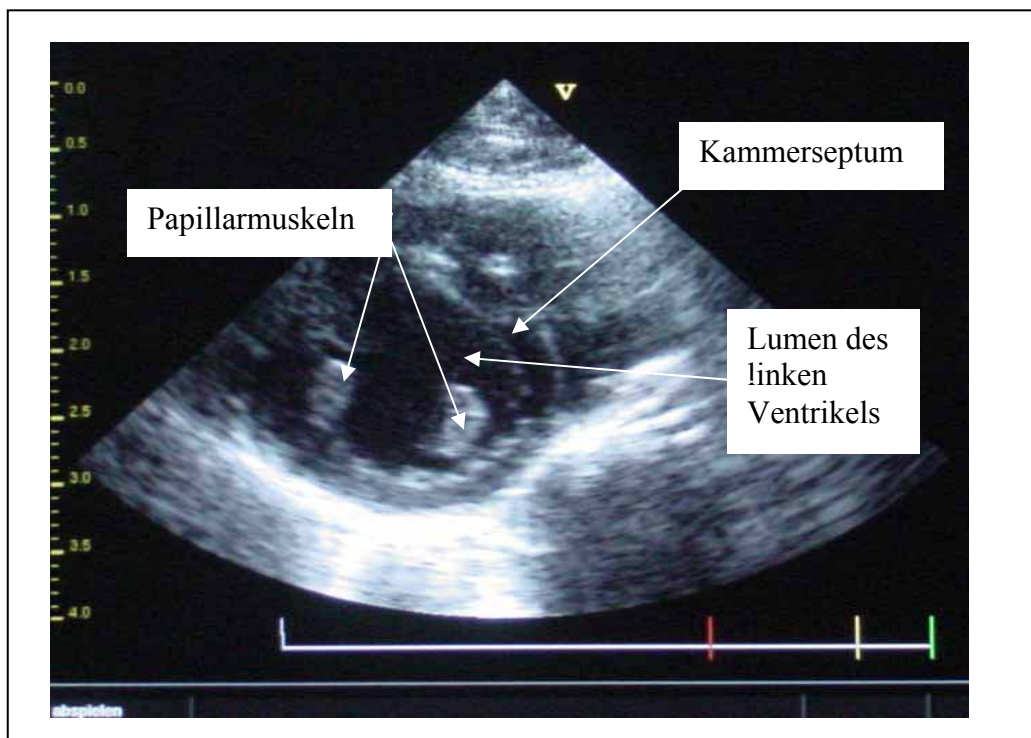
**Abbildung 11:** Dopplerspektrum der Aorta abdominalis zur Messung der maximalen systolischen (81,53 cm/sec) und maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit (15,53 cm/sec).

### **Erfassung der echokardiographischen Messparameter (3. Versuchsabschnitt)**

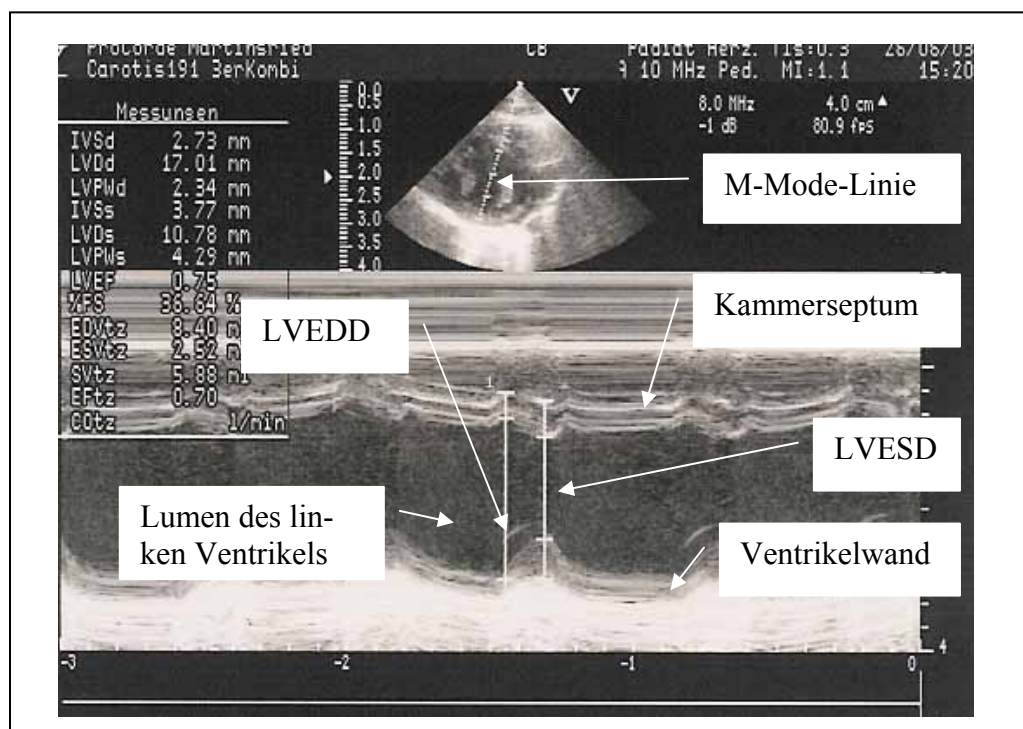
Die echokardiographische Untersuchung erfolgt mit Hilfe eines 10-MHz-Sektorschallkopfs (FPA 10 MHz 2A) an dem wieder auf dem Rücken positionierten Tier. Der linke Ventrikel des Herzens wird im zweidimensionalen Verfahren aus rechts parasternaler *transducer*-Position mit einer Eindringtiefe von 4 cm im Kurzachsenschnitt auf Höhe der Papillarmuskeln dargestellt. In dem zweidimensionalen Schnittbild wird eine M-Mode-Linie ausgewählt, die zwischen den Papillarmuskeln durch den linken Ventrikel verläuft.

Im M-Mode kann nun auf dieser Querschnittsebene entlang der ausgewählten akustischen Achse der enddiastolische und endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels über einen Herzzyklus an dem zum Messzeitpunkt angefertigten Standbild bestimmt werden. Aus dem endsystolischen und dem enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels berechnet man wiederum die linksventrikuläre Verkürzungsfraction (fractional shortening = FS, %).

Wie in den vorangegangenen Messungen an der A. carotis communis und Aorta abdominalis folgt auf die Erhebung der Vorwerte eine Bolusapplikation des Anästhetikums mit einer anschließenden 10-minütigen Messreihe. Auch während der echokardiographischen Untersuchung werden parallel zu den sonographischen Messwerten die Herz-Kreislaufparameter des Monitoring aufgenommen.



**Abbildung 12:** B-Mode Darstellung des linken Ventrikels im Kurzachsenschnitt auf Höhe der Papillarmuskeln.



**Abbildung 13:** M-Mode Darstellung des linken Ventrikels zur Messung des linksventrikulären Durchmessers in der Enddiastole (LVEDD = 17,01 mm) und der Endsystole (LVESD = 10,78 mm) sowie zur Berechnung der fractional shortening (FS = 36,64 %).

### 3.2.5.3.2 Erfassen weiterer Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter

Parallel zu den sonographischen Daten werden bei jeder Messung die im Rahmen des Monitorings ermittelten Herz-Kreislauf-Parameter aufgezeichnet und ausgewertet. Das Monitoring der Herz-Kreislauffunktion erfolgt über ein Gerät der Firma Datex Ohmeda GmbH (Datex Ohmeda S/5, Type F-CM1..00, Helsinki, Finnland) sowie über ein Pulsoxymeter (NONIN, 8600V Model bzw. 9847 Model, UL Medical Equipment, 44 U2).

#### **Arterieller Blutdruck (Pa syst, mean, diast)**

Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Druckumwändlers (Hellige Type 4-327-I, Transamerica Delaveal, Medical Products), der einerseits mit dem Katheter in der A. auricularis media und andererseits mit dem Datexgerät verbunden ist. Die ermittelten Werte werden als systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck in Form von Zahlenwerten und einer Blutdruckkurve auf dem Monitor angezeigt, wobei der oberste Punkt der Blutdruckkurve dem systolischen Blutdruck und der unterste Punkt der Blutdruckkurve dem diastolischen Blutdruck entspricht. Der mittlere Blutdruck wiederum errechnet sich aus den beiden Werten mit Hilfe folgender Formel:

$$\text{diastolischer Druck} + \frac{1}{3} (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$$

#### **Herzfrequenz (HF)**

Die Herzfrequenz wird von dem Datexgerät ebenfalls über den zur Blutdruckbestimmung eingesetzten Druckumwandler (Hellige Type 4-327-I, Transamerica Delaveal, Medical Products) ermittelt, wohingegen das Pulsoxymeter die Herzfrequenz über die Pulsation peripherer Gefäße im Bereich der Inguinalgegend misst.

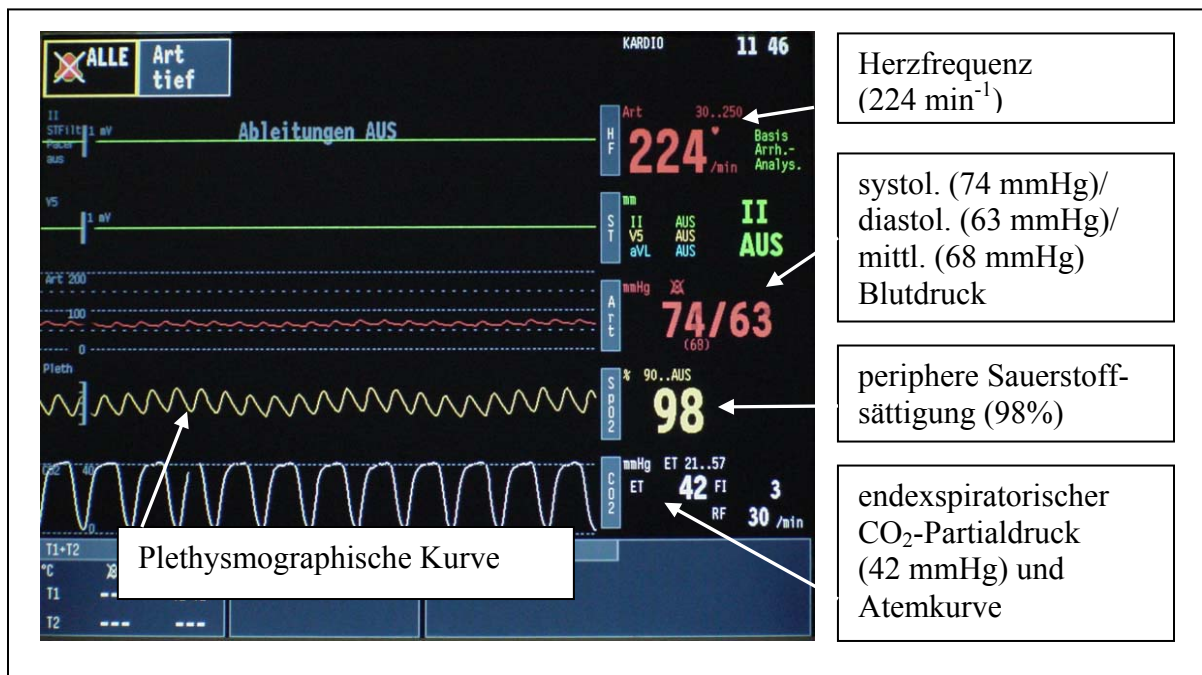
#### **CO<sub>2</sub>-Partialdruck der Ausatemungsluft (ETCO<sub>2</sub>)**

Eine kapnometrische Messeinrichtung des Datexgerätes ermittelt den ETCO<sub>2</sub> und zeigt ihn als Zahlenwert sowie zusätzlich auch in Form einer CO<sub>2</sub>-Kurve während des gesamten Atemzyklus an. Anhand des Kapnogramms können Störungen der Ventilation und allgemeiner Herz-Kreislauffunktionen rechtzeitig erkannt werden.

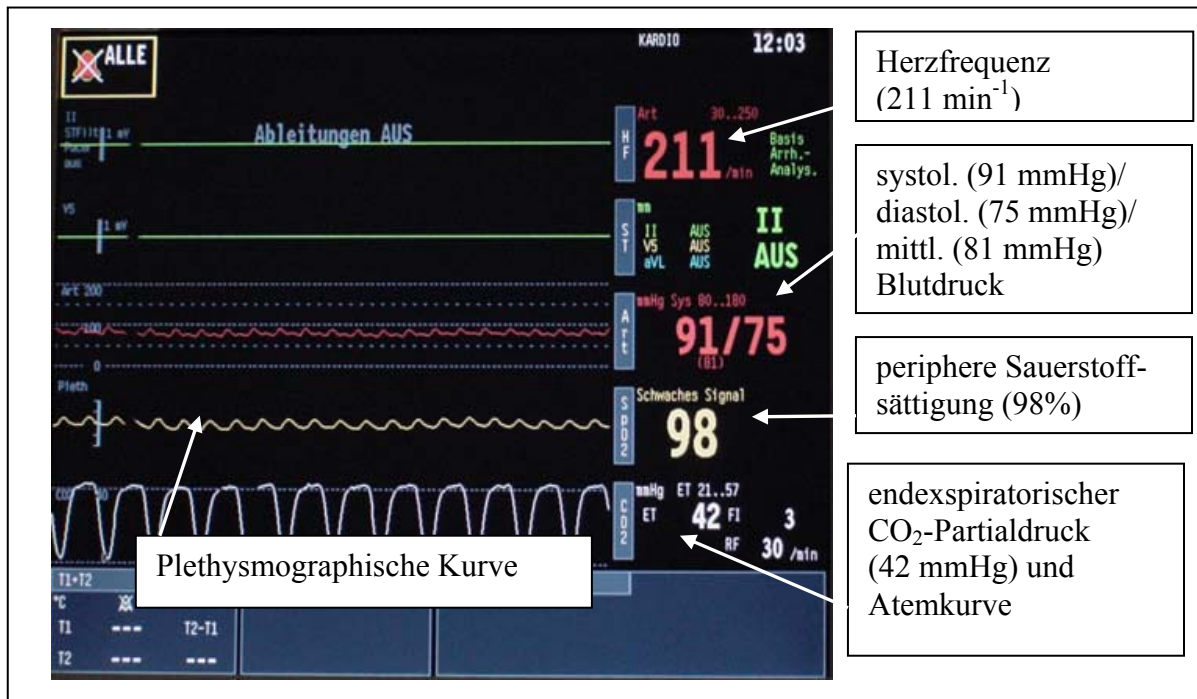
**Periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)**

Die SpO<sub>2</sub> wird mit dem Pulsoxymeter ermittelt. Dafür wird ein photoelektronischer Pulsabnehmer im Bereich der nichtbehaarten Inguinalgegend des Kaninchens befestigt und durch Messung der Lichtabsorption der Prozentsatz des gesättigten arteriellen Hämoglobins numerisch (%) angezeigt.

Ebenfalls auf dem spektrophotometrischen Verfahren der Pulsoxymetrie beruhend ermittelt das Datex-Gerät die periphere Sauerstoffsättigung auch mit Hilfe eines an den Zehen des Kaninchens befestigten Pulsabnehmers, wobei zusätzlich die periphere Gewebsdurchblutung in Form einer **plethysmographischen Kurve** angezeigt wird. Da der Kurvenverlauf aber nicht mit einer aussagekräftigen Skalierung versehen ist und aufgrund der gegebenen technischen Möglichkeiten auch nicht dokumentiert werden kann, erfasst man die Amplitude der plethysmographischen Kurve in der vorliegenden Arbeit lediglich subjektiv.



**Abbildung 14:** Versuchsmonitoring mit Hilfe eines Datex-Gerätes. Vorwert-Messung bei einem Versuchstier aus der KX-Gruppe.



**Abbildung 15:** Versuchsmonitoring mit Hilfe eines Datex-Gerätes. Messung nach Bolusgabe bei dem gleichen Versuchstier aus der KX-Gruppe.

### 3.2.6 Statistische Auswertung

Eine Überprüfung statistischer Zusammenhänge erfolgt zum einen von den im Rahmen der Versuche ermittelten sonographischen Daten (maximale systolische und enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit sowie Gefäßdurchmesser von A. carotis communis und Aorta abdominalis, enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels sowie fractional shortening) und zum anderen von den im Rahmen des Monitorings ermittelten Herz-Kreislaufparametern (Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck, endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, periphere Sauerstoffsättigung). Dabei sollen die auf eine Testbolusapplikation eintretenden Veränderungen mit den vor der Testbolusgabe ermittelten Vorwerten über einen Messzeitraum von zehn Minuten verglichen werden. Da sich die Herz-Kreislaufparameter in allen drei Versuchsabschnitten ähnlich verhalten, werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Daten des ersten Versuchsabschnittes (A. carotis communis-Messung) statistisch und graphisch aufgeführt. Da die Amplitude der plethysmographischen Kurve im Rahmen der Arbeit nur subjektiv erfasst werden kann, erfolgt lediglich eine graphische Darstellung der Verlaufstendenz ohne eine statistische Auswertung.

Für den Vergleich der auf eine Testbolusapplikation eintretenden Veränderungen innerhalb einer Versuchsgruppe werden für die verschiedenen Messparameter aus den Einzelwerten jeweils der Mittelwert (MW, arithmetisches Mittel), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) bestimmt. Die statistische Auswertung und die Signifikanztests werden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 11.5, SPSS GmbH München) durchgeführt.

Innerhalb einer Versuchsgruppe werden die einzelnen Messzeitpunkte eines Messparameters auf signifikante Unterschiede zum Vorwert hin überprüft. Die statistische Auswertung erfolgt dabei mit Hilfe einer Varianzanalyse und einem Global-Test. Als Signifikanzniveau wird die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  als signifikant festgelegt.

Sowohl die statistische Auswertung als auch die graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse bezieht sich auf die relativen Mittelwerte und Standardfehler (%), wobei der relative Mittelwert des Vorwertes jeweils 100 % entspricht.

Des Weiteren erfolgt für einige Messparameter ein Vergleich der Vorwerte der drei Anästhetikagruppen aus der vorliegenden Studie mit den Wachwerten nicht anästhesierter Kaninchen aus der Diabetes-Studie (VIERLING, in Vorb.). Auch hier wird aus den Einzelwerten der jeweiligen Versuchsgruppen der Mittelwert (MW, arithmetisches Mittel), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) ermittelt. Zum Vergleich der Mittelwerte der Gruppen und zur Ermittlung signifikanter Unterschiede wird eine Varianzanalyse mit nachfolgendem Dunnett-Test durchgeführt. Signifikante Gruppenunterschiede werden für alle ausgewerteten Parameter wiederum bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse beziehen sich in diesem Fall auf die absoluten Mittelwerte und Standardfehler.

### 3.3 Ergebnisse

#### 3.3.1 Versuchsdurchführung

Die Durchführung des Versuches verläuft in den meisten Fällen komplikationslos. Bei zwei Kaninchen aus der PROP-Gruppe kommt es während bzw. nach der Intubation zu einem vorübergehenden Atemstillstand, beide Tiere können aber reanimiert werden. Bei keinem der Versuchstiere lässt sich im Anschluss an die Untersuchungen eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens feststellen; eine über die routinemäßige prophylaktische Behandlung hinausgehende Medikation ist daher nicht notwendig.

Die Messdaten des Herz-Kreislauf-Monitorings werden jeweils während der drei sonographischen Versuchsabschnitte aufgenommen. Da sich die Messparameter in den drei Versuchsabschnitten weitgehend übereinstimmend verhalten, werden in den folgenden Kapiteln aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Ergebnisse des Herz-Kreislaufmonitorings aus dem 1. Versuchsabschnitt (sonographische Untersuchung der A. carotis communis) dargestellt.

Da die Amplitudenhöhe und –breite der plethysmographischen Kurve nicht durch Zahlenwerte erfasst wird, erfolgt keine statistische Auswertung der Ergebnisse, sondern lediglich eine graphische Darstellung der subjektiven Beschreibung des tendenziellen Verlaufs der Amplitude.

#### 3.3.2 Ergebnisse der Propofol-Anästhesie

Die aufgeführten Messdaten zeigen die Entwicklung der verschiedenen Messparameter über den Messzeitraum von 10 Minuten unter dem Einfluss von Propofol auf. Um die eintretenden Veränderungen besser beurteilen zu können, wird der jeweils zu Beginn einer Messung ermittelte Vorwert (*absoluter Mittelwert*  $\pm$  *absoluter Standardfehler*) mit 100 % (relativer Mittelwert) gleichgesetzt. Die weiteren Messergebnisse werden jeweils als relativer Mittelwert (%) mit relativem Standardfehler (%) angegeben und zeigen so direkt die eintretenden Veränderungen gegenüber dem Vorwert auf. Absolute Mittelwerte und absolute Standardfehler der einzelnen Messergebnisse sind Tab. 9- Tab. 23 im Anhang zu entnehmen.



### 3.3.2.1 A. carotis communis unter PROP

Die sonographische Untersuchung der A. carotis communis wurde bei 10 Tieren der PROP-Gruppe durchgeführt.

#### **Gefäßdurchmesser der A. carotis communis**

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der A. carotis communis ( $M_0 = 1,80 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$ ) wird mit 100 % gleichgesetzt. Bei der ersten Messung 30 Sekunden nach Bolusapplikation ( $M_1$ ) kommt es zu einer Reduktion des Gefäßdurchmessers auf  $84,79 \% \pm 3,12 \%$ . Dieser signifikante vasokonstriktorische Effekt hält während der ersten 5 Minuten nach Bolusapplikation ( $M_1$ - $M_6$ ) an. Am Ende der 10-minütigen Messreihe wird der Vorwert wieder erreicht ( $M_{11} = 100,14 \% \pm 2,82 \%$ ). Einige über den 10-minütigen Messzeitraum hinaus aufgenommene Daten deuten auf eine nun folgende Tendenz zur Vasodilatation hin. Da allerdings zu wenige Daten über den 10-minütigen Messzeitraum hinaus aufgenommen werden, kann man diese Beobachtung nicht statistisch auswerten (siehe Abb. 16).

#### **Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis**

Der Vorwert für die MSB ( $M_0 = 91,28 \text{ cm/sec} \pm 9,67 \text{ cm/sec}$ ) wird mit 100 % gleichgesetzt. Bereits 30 Sekunden nach der Bolusapplikation ( $M_1$ ) kommt es zu einem signifikanten Anstieg der MSB auf  $157,55 \% \pm 5,61 \%$ . Eine weitere halbe Minute später ( $M_2$ ) werden maximale Werte mit  $158,98 \% \pm 4,93 \%$  erreicht. Obwohl die MSB von diesem Zeitpunkt an wieder sinkt, wird am Ende der Messreihe der Vorwert nicht wieder erreicht ( $M_{11} = 110,68 \% \pm 10,54 \%$ ). Die MSB ist während der ersten sieben Minuten der Messung signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht (siehe Abb. 16).

#### **Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der A. carotis communis**

Der Vorwert für die MEB ( $M_0 = 14,55 \text{ cm/sec} \pm 1,74 \text{ cm/sec}$ ) entspricht 100 %. Auf die Bolusapplikation hin kommt es zu einem Absinken der MEB auf  $67,98 \% \pm 11,80 \%$  ( $M_1$ ). Dieser Abfall der MEB ist nur zum Zeitpunkt der Messung  $M_1$  und  $M_3$  signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt. Im Verlauf der Messung steigen die Werte wieder an, ohne jedoch den Vorwert am Ende der Messreihe vollständig zu erreichen ( $M_{11} = 90,52 \% \pm 14,32 \%$ ; siehe Abb. 16).

### 3.3.2.2 Aorta abdominalis unter PROP

Die sonographische Untersuchung der Aorta abdominalis wird bei 8 Tieren aus der PROP-Gruppe durchgeführt.

#### **Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis**

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis ( $M_0 = 2,84 \text{ mm} \pm 0,05 \text{ mm}$ ) entspricht 100 %. Nach der Bolusgabe kommt es zu einer Reduktion des Gefäßdurchmessers auf  $85,44 \% \pm 3,48 \% (M_1)$ , wobei eine maximale Vasokonstriktion nach einer Minute mit  $84,49 \% \pm 3,49 \% (M_2)$  erreicht wird. Die Abnahme des Gefäßdurchmessers ist bis zur 8. Minute gegenüber dem Vorwert signifikant. Der Vorwert wird am Ende der Messreihe wieder annähernd erreicht ( $M_{11} = 97,42 \% \pm 2,38 \%$ ; siehe Abb. 16).

#### **Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis**

Für den Vorwert für die MSB der Aorta ( $M_0 = 86,69 \text{ cm/sec} \pm 10,38 \text{ cm/sec}$ ) wird ein relativer Mittelwert von 100 % festgelegt. Im Anschluss an die Bolusapplikation kann ein Anstieg der MSB auf  $124,49 \% \pm 13,05 \%$  zum Zeitpunkt der Messung  $M_1$  beobachtet werden. Bereits eine Minute nach Bolusapplikation wird eine maximale Zunahme der MSB mit  $126,18 \% \pm 14,36 \%$  erreicht ( $M_2$ ). Die MSB ist während der ersten Minute nach Bolusgabe und zum Zeitpunkt der Messung  $M_4$  und  $M_9$  signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht. Am Ende der Messreihe wird der Vorwert noch nicht wieder erreicht ( $M_{11} = 111,15 \% \pm 11,74 \%$ ; siehe Abb. 16).

#### **Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der Aorta abdominalis**

Für die PROP-Gruppe wird ein Vorwert ( $M_0$ ) für die MEB der Aorta abdominalis von  $15,70 \text{ cm/sec} \pm 1,18 \text{ cm/sec}$  ermittelt. Dieser Vorwert entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Die im Anschluss an die Bolusapplikation eintretende Abnahme der MEB ist nur zu den Zeitpunkten der Messungen  $M_3$ ,  $M_5$  und  $M_9$  signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt. Eine maximale Reduktion der MEB liegt 2 Minuten nach Bolusgabe vor ( $M_3 = 64,56 \% \pm 14,74 \%$ ). Am Ende der Messreihe wird der Vorwert noch nicht wieder erreicht ( $M_{11} = 84,59 \% \pm 10,65 \%$ ; siehe Abb. 16).

### 3.3.2.3 Echokardiographische Untersuchungen unter PROP

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden bei 7 Tieren der PROP-Gruppe durchgeführt.

#### **Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)**

Für den LVESD wird ein Vorwert (M0) von  $9,35 \text{ mm} \pm 0,56 \text{ mm}$  (relativer Mittelwert = 100 %) ermittelt. Nach der Bolusapplikation kann, abgesehen von der Messung zum Zeitpunkt M6, eine signifikante Abnahme des LVESD zwischen der 2. und 6. Minute (M3 =  $90,78 \% \pm 4,25 \%$ ) nachgewiesen werden. Am Ende der Messreihe wird der Vorwert annähernd wieder erreicht (M11 =  $97,17 \% \pm 4,56 \%$ ; siehe Abb. 17).

#### **Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)**

Der Vorwert (M0) für den LVEDD ( $15,23 \text{ mm} \pm 0,86 \text{ mm}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusgabe kommt es zu einer signifikanten Abnahme des LVEDD zwischen der ersten und sechsten Minute (M2-M7), wobei der niedrigste Wert zwei Minuten nach der Bolusgabe erreicht wird (M3 =  $89,19 \% \pm 3,99 \%$ ). Am Ende der Messreihe ist der LVEDD gegenüber dem Vorwert nur noch leicht vermindert (M 11 =  $98,05 \% \pm 3,33 \%$ ; siehe Abb. 17).

#### **Fractional shortening (FS %)**

Der Vorwert (M0) der fractional shortening ( $38,63 \% \pm 0,66 \%$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgestellt. Auf die Bolusapplikation kommt es zu einem Abfall der fractional shortening, der jedoch nur zum Zeitpunkt der Messung M8 ( $93,40 \% \pm 2,07 \%$ ) als signifikant gegenüber dem Vorwert zu werten ist. Am Ende der Messreihe wird der Vorwert wieder erreicht (M11 =  $101,10 \% \pm 3,34 \%$ ; siehe Abb. 17).

### 3.3.2.4 Ergebnisse des Herz-Kreislauf- und Atem-Monitorings unter PROP

Die Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter wurden im ersten Versuchsabschnitt bei 8 Tieren aus der PROP-Gruppe erfasst, lediglich die Blutdruckmessung konnte nur bei 7 Tieren aus dieser Gruppe vorgenommen werden.

#### **Herzfrequenz**

Der Vorwert für die Herzfrequenz im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 209 \text{ min}^{-1} \pm 5 \text{ min}^{-1}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach Bolusapplikation kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenz auf  $84,92 \% \pm 3,00 \%$  ( $M_1$ ). Die Herzfrequenz steigt zwar während der Messung wieder allmählich an, bleibt aber über den gesamten Messzeitraum signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt ( $M_{11} = 93,14 \% \pm 2,89 \%$ ; siehe Abb. 17).

#### **Systolischer Blutdruck**

Für den systolischen Blutdruck wird im ersten Versuchsabschnitt ein Vorwert ( $M_0$ ) von  $71,43 \text{ mmHg} \pm 8,50 \text{ mmHg}$  ermittelt. Dieser Vorwert entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusapplikation tritt ein Absinken des systolischen Blutdrucks ein, der nach drei Minuten ( $M_4$ ) den niedrigsten Wert mit  $76,18 \% \pm 19,26 \%$  erreicht. Der systolische Blutdruck steigt von da an allmählich wieder an und übertrifft am Ende der Messung sogar den Vorwert ( $M_{11} = 107,23 \% \pm 15,27 \%$ ). Trotz der deutlichen Abnahme der Werte ist der Blutdruckabfall während der gesamten Messung nicht signifikant. Ein Vergleich mit den Herz-Kreislaufdaten aus dem zweiten Versuchsabschnitt (Aorta abdominalis-Messung) zeigt jedoch, dass der dort ebenfalls nachgewiesene Blutdruckabfall bis auf die ersten beiden Messungen als signifikant zu werten ist.

#### **Diastolischer Blutdruck**

Der Vorwert für den diastolischen Blutdruck im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 60,57 \text{ mmHg} \pm 8,08 \text{ mmHg}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Unmittelbar nach Bolusapplikation fällt der diastolische Blutdruck auf  $80,18 \% \pm 22,55 \%$  ( $M_1$ ) ab und erreicht nach einer Minute mit  $77,66 \% \pm 22,35 \%$  ( $M_2$ ) seinen niedrigsten Wert. Auch der diastolische Blutdruck steigt während der folgenden Messungen wieder an und geht am Ende der Messreihe sogar über den Vorwert hinaus ( $M_{11} = 109,41 \% \pm 17,10 \%$ ). Auch hier ist der Blutdruckabfall im ersten Versuchsabschnitt während der gesamten Messung als nicht signifikant zu werten, während er dagegen im zweiten Versuchsabschnitt über den gesamten

zu werten, während er dagegen im zweiten Versuchsabschnitt über den gesamten Messzeitraum signifikant ist.

### **Mittlerer Blutdruck**

Der Vorwert für den mittleren Blutdruck im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 65,71 \text{ mmHg} \pm 8,38 \text{ mmHg}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgestellt. Unmittelbar nach der Bolusapplikation fällt der mittlere Blutdruck deutlich ab, um nach drei Minuten den niedrigsten Wert mit  $77,73 \% \pm 19,55 \%$  zu erreichen ( $M_4$ ). Der mittlere Blutdruck steigt im weiteren Verlauf der Messreihe wieder an und übertrifft in den letzten drei Minuten der Messung ebenfalls den Vorwert ( $M_{11} = 107,64 \% \pm 16,32 \%$ ). Auch der Verlauf des mittleren Blutdrucks ist während der gesamten Messung im ersten Versuchsabschnitt als nicht signifikant und im zweiten Versuchsabschnitt als signifikant anzusehen (siehe Abb. 17).

### **Amplitude der plethysmographischen Kurve**

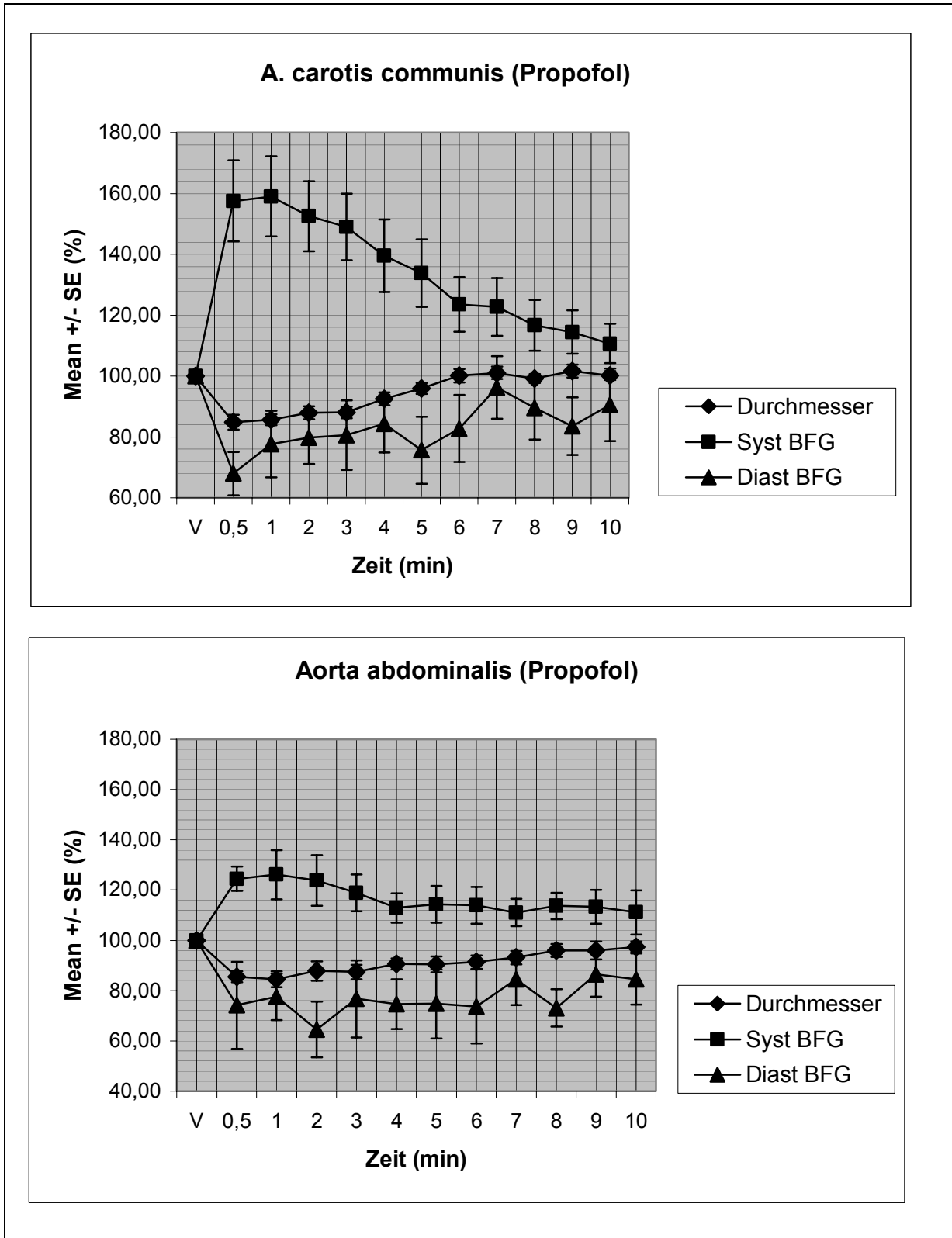
Nach der Bolusapplikation lässt sich zunächst eine Abflachung der plethysmographischen Amplitude beobachten, wohingegen ab der 7. Minute nach Bolusgabe eine Zunahme der Amplitudenhöhe der plethysmographischen Kurve festgestellt werden kann (siehe Abb. 17).

### **Endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck (ETCO<sub>2</sub>)**

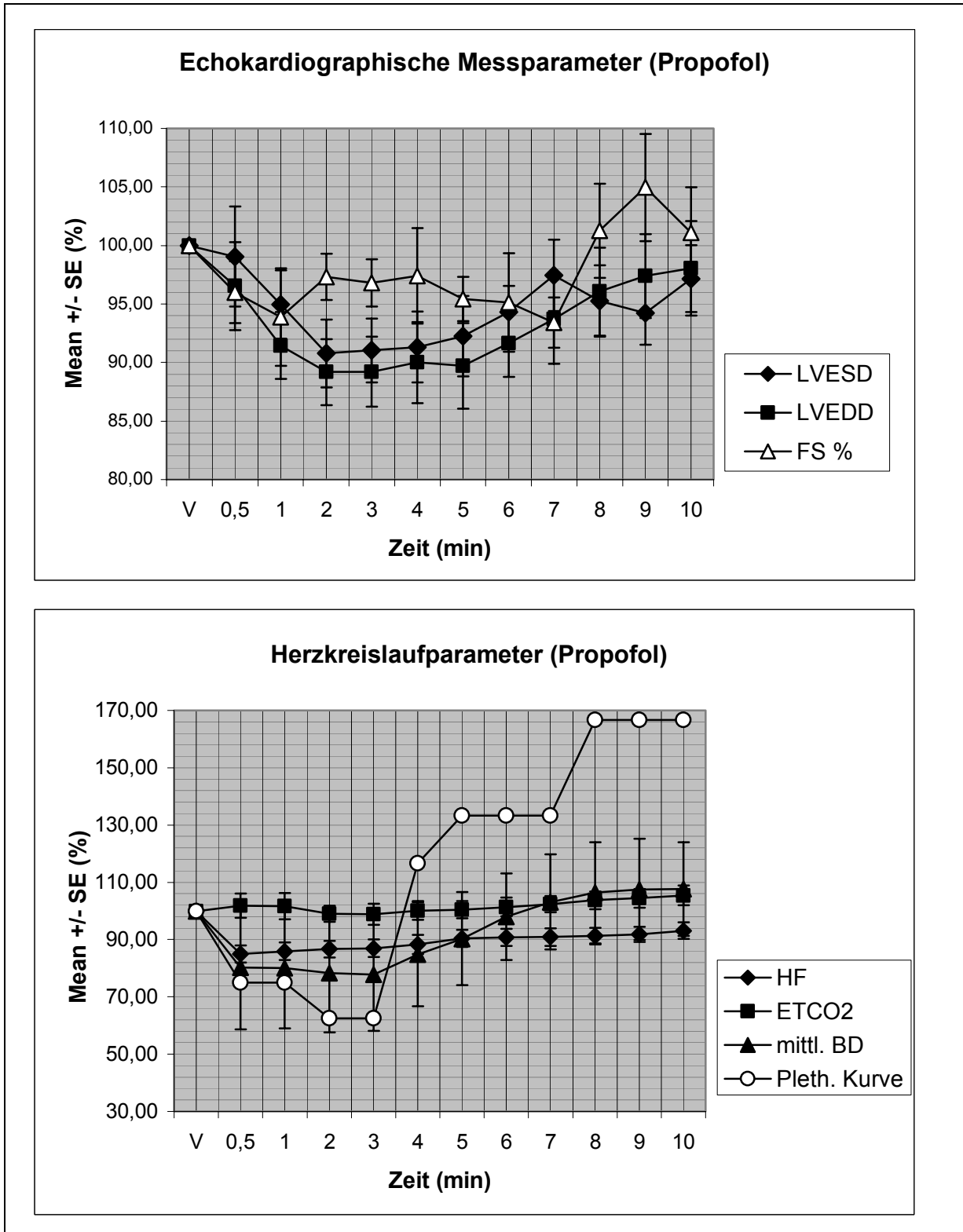
Für den ETCO<sub>2</sub> wird ein Vorwert ( $M_0$ ) von  $38,13 \text{ mmHg} \pm 1,44 \text{ mmHg}$  (= 100 %) im ersten Versuchsabschnitt ermittelt. Auf die Bolusapplikation hin kommt es zu keiner signifikanten Veränderung des ETCO<sub>2</sub> (siehe Abb. 17).

### **Periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)**

Die statistische Auswertung der SpO<sub>2</sub> erfolgt für die mit dem Pulsoxymeter ermittelten Werte. Der Vorwert für die SpO<sub>2</sub> im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 99,25 \% \pm 0,25 \%$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgesetzt. Während der 10-minütigen Messung tritt, abgesehen von der Messung zum Zeitpunkt  $M_8$  ( $100,51 \% \pm 0,19 \%$ ), keine signifikante Veränderung der SpO<sub>2</sub> ein. Bis zur 5. Minute nach Bolusapplikation ( $M_4 = 98,48 \% \pm 0,98 \%$ ) zeichnet sich lediglich eine tendenzielle Abnahme der SpO<sub>2</sub> ab, der ein tendenzieller Anstieg der SpO<sub>2</sub> bis zum Ende der Messung ( $M_{11} = 100,38 \% \pm 0,29 \%$ ) folgt.



**Abbildung 16:** Messparameter der Gefäßsonographie in der PROP-Gruppe. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, Durchmesser = Gefäßdurchmesser, Syst BFG = maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, Diast BFG = maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit



**Abbildung 17:** Echokardiographische- und HerzKreislauf-Parameter der PROP-Gruppe. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, LVESD = linksventrikulärer Durchmesser in der Endsystole, LVEDD = linksventrikulärer Durchmesser in der Enddiastole, FS % = fractional shortening, HF = Herzfrequenz, ETCO<sub>2</sub> = endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, mittl. BD = mittlerer Blutdruck, Pleth. Kurve = Amplitudenhöhe der plethysmographischen Kurve

### 3.3.3 Ergebnisse der KX-Anästhesie

Die aufgeführten Messdaten zeigen die Entwicklung der verschiedenen Messparameter über den Messzeitraum von 10 Minuten unter dem Einfluss von KX auf. Um die eintretenden Veränderungen besser beurteilen zu können, wird der jeweils zu Beginn einer Messung ermittelte Vorwert (absoluter Mittelwert  $\pm$  absoluter Standardfehler) mit 100 % (relativer Mittelwert) gleichgesetzt. Die weiteren Messergebnisse werden jeweils als relativer Mittelwert (%) mit relativem Standardfehler (%) angegeben und zeigen so direkt die eintretenden Veränderungen gegenüber dem Vorwert auf. Absolute Mittelwerte und absolute Standardfehler der einzelnen Messergebnisse sind Tab. 9- Tab. 23 zu entnehmen.

#### 3.3.3.1 A. carotis communis unter KX

Die sonographische Untersuchung der A. carotis communis wurde bei 11 Tieren aus der KX-Gruppe durchgeführt.

##### **Gefäßdurchmesser der A. carotis communis**

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der A. carotis communis ( $M_0 = 1,93 \text{ mm} \pm 0,06 \text{ mm}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusapplikation kann eine Zunahme des Gefäßdurchmessers beobachtet werden ( $M_1 = 106,26 \% \pm 2,56 \%$ ), die während der ersten sechs Minuten nach Bolusapplikation als signifikant gegenüber dem Vorwert zu bewerten ist. Eine maximale Vasodilatation tritt drei Minuten nach Bolusgabe auf ( $M_4 = 107,54 \% \pm 2,49 \%$ ). Der Vorwert wird am Ende der Messreihe wieder annähernd erreicht ( $M_{11} = 101,34 \% \pm 2,89 \%$ ; siehe Abb. 18).

##### **Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis**

Als Vorwert ( $M_0$ ) für die MSB wird ein Wert von  $101,21 \text{ cm/sec} \pm 6,90 \text{ cm/sec}$  ermittelt. Dieser Vorwert entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Unmittelbar nach der Bolusgabe sinkt die MSB auf  $61,76 \% \pm 5,60 \%$  ( $M_1$ ) ab, um dann kontinuierlich während des Messzeitraums wieder anzusteigen, wobei bereits sieben Minuten nach der Bolusapplikation der Vorwert wieder annähernd erreicht wird ( $M_8 = 98,74 \% \pm 6,90 \%$ ). Die MSB ist während der ersten drei Minuten signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt (siehe Abb. 18).



### **Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der A. carotis communis**

Der Vorwert für die MEB ( $M_0 = 12,14 \text{ cm/sec} \pm 1,28 \text{ cm/sec}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Auf die Bolusgabe hin kommt es zu einem bis zur zweiten Minute anhaltenden signifikanten Abfall der MSB ( $M_1 = 76,18 \% \pm 11,03 \%$ ). Der Vorwert wird am Ende der Messreihe nicht vollständig erreicht ( $M_{11} = 96,10 \% \pm 8,89 \%$ ; siehe Abb. 18).

### **3.3.3.2 Aorta abdominalis unter KX**

Die sonographische Untersuchung der Aorta abdominalis wurde bei 9 Tieren aus der KX-Gruppe vorgenommen.

#### **Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis**

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis ( $M_0 = 3,18 \text{ mm} \pm 0,07 \text{ mm}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgesetzt. Nach der Bolusgabe kann eine Zunahme des Gefäßdurchmessers auf  $106,03 \% \pm 2,05 \%$  ( $M_1$ ) nachgewiesen werden. Der Gefäßdurchmesser ist bis zur 3. Minute und während der 5. und 7. Minute signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht. Am Ende der Messreihe wird der Vorwert wieder erreicht ( $M_{11} = 100,23 \% \pm 2,23 \%$ ; siehe Abb. 18).

#### **Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis**

Der Vorwert für die MSB der Aorta ( $M_0 = 86,56 \text{ cm/sec} \pm 7,48 \text{ cm/sec}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Die bis zur 7. Minute nach Bolusgabe signifikante Abnahme der MSB hat bereits 30 Sekunden nach Bolusgabe ihren Tiefpunkt erreicht ( $M_1 = 66,73 \% \pm 7,97 \%$ ). Der Vorwert wird am Ende der Messung nicht wieder vollständig erreicht ( $M_{11} = 94,59 \% \pm 9,70 \%$ ; siehe Abb. 18).

#### **Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der Aorta abdominalis**

Der Vorwert für die MEB ( $M_0 = 10,81 \text{ cm/sec} \pm 0,76 \text{ cm/sec}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgestellt. Nach der Bolusgabe kommt es zu einem Anstieg der MEB, allerdings ist sie zu keinem Messzeitpunkt signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht. Eine maximal erhöhte MEB liegt zum Zeitpunkt der Messung  $M_7$  mit  $128,28 \% \pm 16,60 \%$  vor. Am Ende der Messreihe sind die Werte noch deutlich gegenüber dem Vorwert erhöht ( $M_{11} = 124,32 \% \pm 12,93 \%$ ; siehe Abb. 18).

### 3.3.3.3 Echokardiographische Untersuchungen unter KX

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden bei 7 Tieren der KX-Gruppe durchgeführt.

#### **Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)**

Der Vorwert für den LVESD ( $M_0 = 8,67 \text{ mm} \pm 0,34 \text{ mm}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusapplikation erhöht sich der LVESD auf  $124,96 \% \pm 3,91 \%$  ( $M_1$ ). Nachdem er bis zur 4. Minute signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht bleibt, nähert er sich im weiteren Verlauf der Messreihe wieder dem Vorwert an ( $M_{11} = 101,55 \% \pm 4,20 \%$ , siehe Abb. 19).

#### **Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)**

Für den LVEDD wird ein Vorwert ( $M_0$ ) von  $14,29 \text{ mm} \pm 0,47 \text{ mm}$  ermittelt. Dieser Vorwert entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusgabe steigt der LVEDD in den ersten 30 Sekunden auf  $108,88 \% \pm 3,15 \%$  an ( $M_1$ ). Dieser Anstieg ist nur zum Zeitpunkt der Messung  $M_2$  gegenüber dem Vorwert signifikant. Der Vorwert wird am Ende der Messreihe fast wieder erreicht ( $M_{11} = 101,47 \% \pm 3,57 \%$ ; siehe Abb. 19).

#### **Fractional shortening (FS %)**

Der Vorwert der fractional shortening ( $M_0 = 39,36 \% \pm 0,83 \%$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Während der ersten sechs Minuten der Messreihe kann ein signifikanter Abfall der fractional shortening beobachtet werden, wobei der niedrigste Wert bereits 30 Sekunden nach der Bolusgabe erreicht wird ( $M_1 = 77,48 \% \pm 5,35 \%$ ). Am Ende der Messreihe wird der Vorwert wieder erreicht ( $M_{11} = 99,93 \% \pm 1,92 \%$ ; siehe Abb. 19).

### 3.3.3.4 Ergebnisse des Herz-Kreislauf- und Atem-Monitorings unter KX

Die Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter wurden während des ersten Versuchsabschnittes bei 9 Tieren aus der KX-Gruppe erfasst.

#### **Herzfrequenz**

Der Vorwert (M0) für die Herzfrequenz beträgt im ersten Versuchsabschnitt  $183 \text{ min}^{-1} \pm 8 \text{ min}^{-1}$  und entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Die auf die Bolusgabe hin eintretende signifikante Abnahme der Herzfrequenz dauert über den gesamten Messzeitraum an und ist zum Zeitpunkt der Messung M2 am stärksten ausgeprägt ( $85,35 \% \pm 1,89 \%$ ; siehe Abb. 19).

#### **Systolischer Blutdruck**

Für den systolischen Blutdruck wird im ersten Versuchsabschnitt ein Vorwert (M0) von  $76,89 \text{ mmHg} \pm 4,09 \text{ mmHg}$  ermittelt. Dieser Vorwert entspricht wiederum einem relativen Mittelwert von 100 %. In der KX-Gruppe kommt es in der ersten Minute nach Bolusapplikation zu einem nicht signifikanten Blutdruckabfall (M2 =  $98,62 \% \pm 4,82 \%$ ). Von der zweiten Minute nach Bolusapplikation an steigt der systolische Blutdruck zunächst an (M5 =  $108,47 \% \pm 3,41 \%$ ), um dann bis zum Ende der Messreihe wieder auf den Vorwert abzufallen (M11 =  $98,11 \% \pm 2,02 \%$ ). Dieser Anstieg des systolischen Blutdrucks verhält sich nur zum Zeitpunkt der Messung M5 signifikant gegenüber dem Vorwert.

#### **Diastolischer Blutdruck**

Der Vorwert für den diastolischen Blutdruck im ersten Versuchsabschnitt (M0 =  $46,56 \text{ mmHg} \pm 1,56 \text{ mmHg}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusgabe steigt der diastolische Blutdruck über einen Messzeitraum von sieben Minuten signifikant an (M1 =  $126,45 \% \pm 5,06 \%$ ). Am Ende der Messreihe ist der diastolische Blutdruck wieder auf den Vorwert abgesunken (M11 =  $100,04 \% \pm 1,61 \%$ ).

#### **Mittlerer Blutdruck**

Der Vorwert für den mittleren Blutdruck im ersten Versuchsabschnitt (M0 =  $54,56 \text{ mmHg} \pm 1,99 \text{ mmHg}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgesetzt. Unmittelbar nach der Bolusgabe kann ein signifikanter Anstieg des mittleren Blutdrucks auf  $118,88 \% \pm 4,01 \%$  (M1) nachgewiesen werden. Der Blutdruck bleibt bis zur siebten Minute nach Bolusgabe

signifikant erhöht und erreicht am Ende der Messreihe wieder den Vorwert ( $M_{11} = 100,05 \% \pm 1,05 \%$ ; siehe Abb. 19).

### **Amplitude der plethysmographischen Kurve**

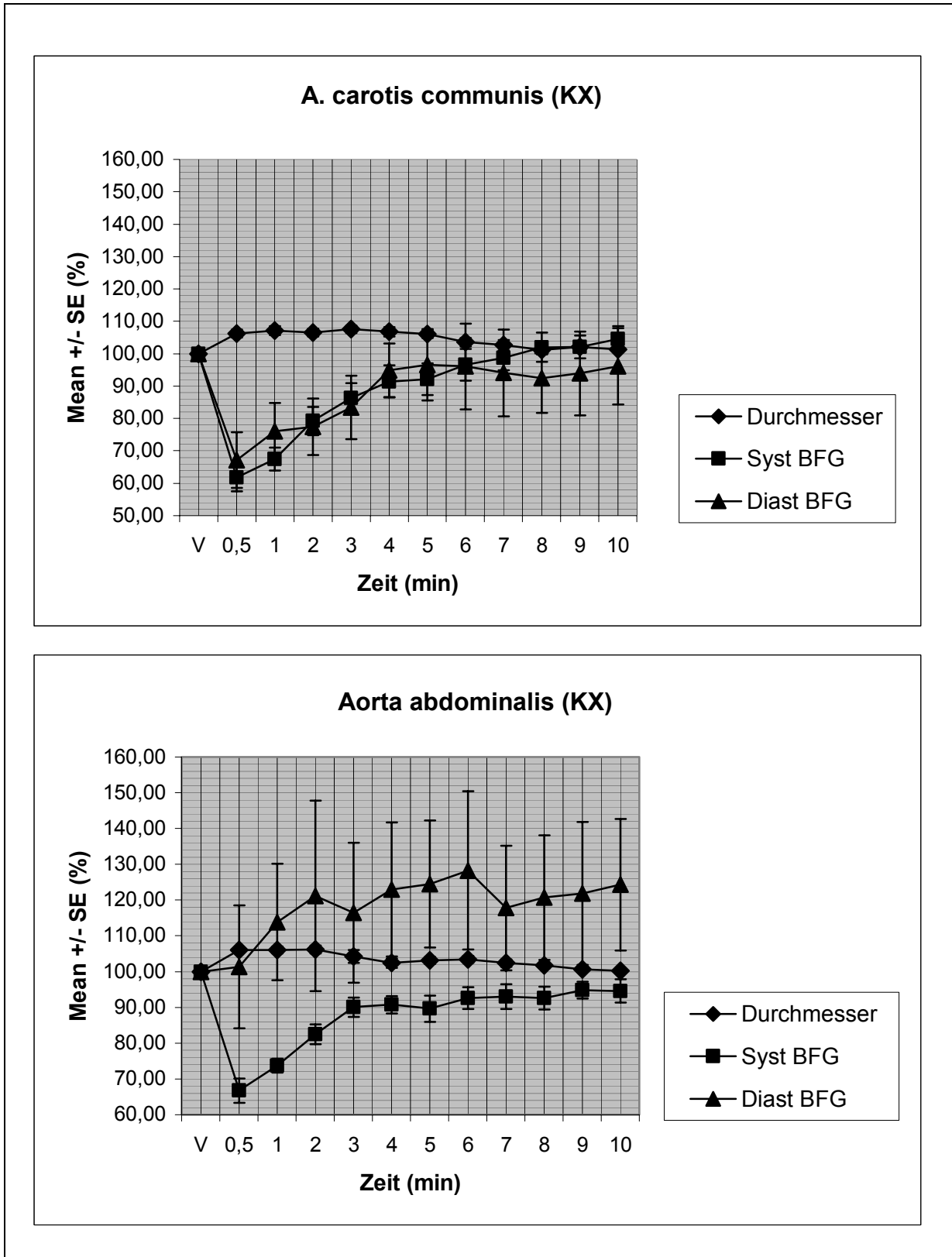
Die auf die Bolusapplikation eintretende Abflachung der plethysmographischen Amplitude ist während der zehnmütigen Messreihe reversibel, so dass am Ende der Messung wieder die Ausgangssituation erreicht wird (siehe Abb. 19).

### **Endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck (ETCO<sub>2</sub>)**

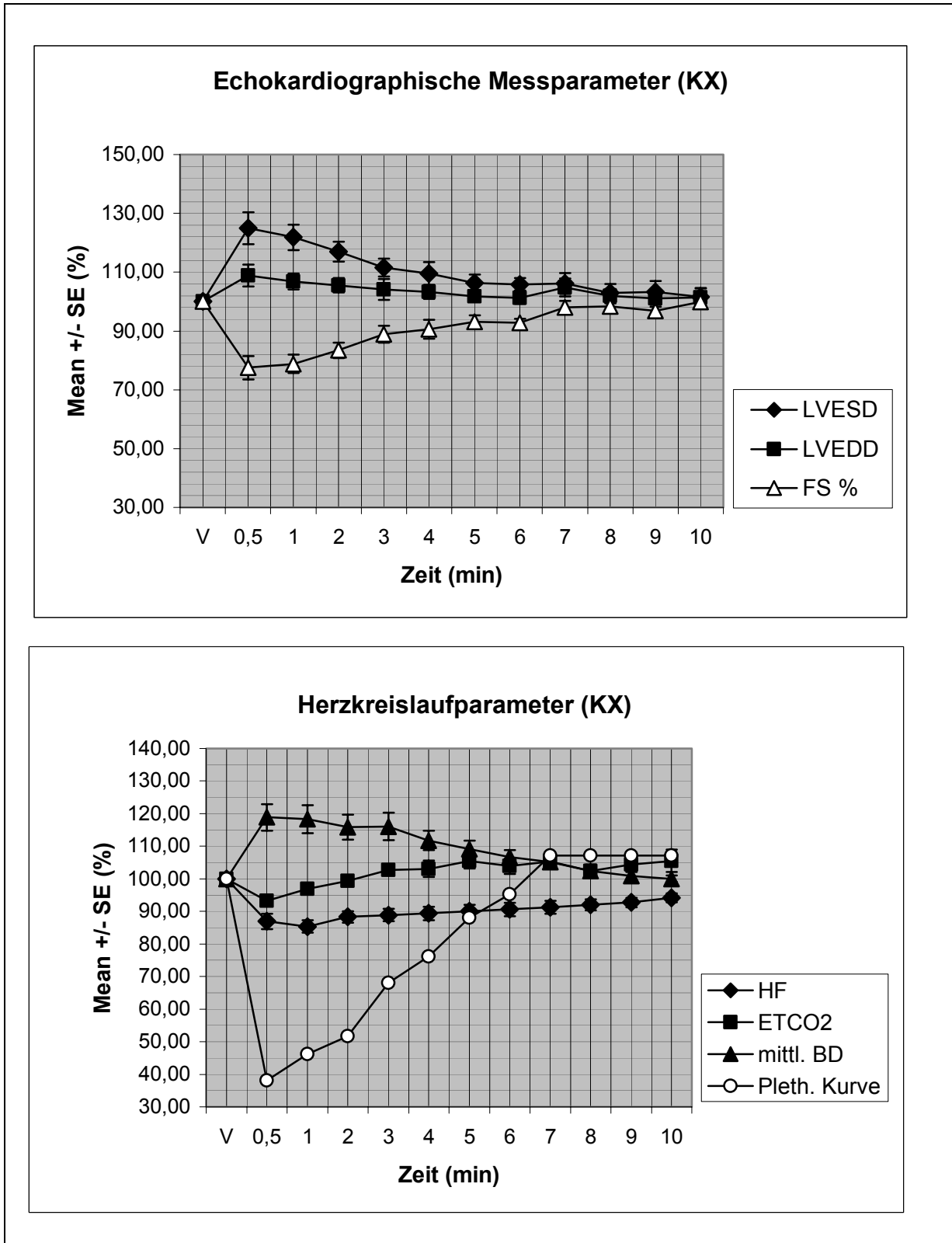
Der Vorwert für den ETCO<sub>2</sub> im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 38,78 \text{ mmHg} \pm 1,30 \text{ mmHg}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgesetzt. In der KX-Gruppe kann man einen signifikanten Abfall des ETCO<sub>2</sub> während der ersten Messung nach Bolusgabe beobachten ( $M_1 = 93,30 \% \pm 1,50 \%$ ). Auf diesen initialen Abfall folgt ein Anstieg des ETCO<sub>2</sub> über die Ausgangswerte hinaus, der zum Zeitpunkt der Messung M<sub>6</sub> signifikant gegenüber dem Vorwert ist ( $105,44 \% \pm 2,33 \%$ ; siehe Abb. 19).

### **Periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)**

Die statistische Auswertung der SpO<sub>2</sub> erfolgt für die mit dem Pulsoxymeter ermittelten Werte. Der Vorwert für die SpO<sub>2</sub> im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 99,00 \% \pm 0,88 \%$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Während der 10-minütigen Messung kommt es zu keiner signifikanten Veränderung der SpO<sub>2</sub>, es lässt sich lediglich ein tendenzieller Anstieg nachvollziehen ( $M_3 = 100,24 \% \pm 0,24 \%$ ).



**Abbildung 18:** Messparameter der Gefäßsonographie in der KX-Gruppe. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, Durchmesser = Gefäßdurchmesser, Syst BFG = maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, Diast BFG = maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit



**Abbildung 19:** Echokardiographische- und HerzKreislauf-Parameter der KX-Gruppe. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, LVESD = linksventrikulärer Durchmesser in der Endsystole, LVEDD = linksventrikulärer Durchmesser in der Enddiastole, FS % = fractional shortening, HF = Herzfrequenz, ETCO<sub>2</sub> = endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, mittl. BD = mittlerer Blutdruck, Pleth. Kurve = Amplitudenhöhe der plethysmographischen Kurve

### 3.3.4 Ergebnisse der MMF-Anästhesie und ihrer Antagonisierung mit AFN

Die aufgeführten Messdaten zeigen die Entwicklung der verschiedenen Messparameter über den Messzeitraum von 10 Minuten unter dem Einfluss von MMF auf. Um die eintretenden Veränderungen besser beurteilen zu können, wird der jeweils zu Beginn einer Messung ermittelte Vorwert (absoluter Mittelwert  $\pm$  absoluter Standardfehler) mit 100 % (relativer Mittelwert) gleichgesetzt. Die weiteren Messergebnisse werden jeweils als relativer Mittelwert (%) mit relativem Standardfehler (%) angegeben und zeigen so direkt die eintretenden Veränderungen gegenüber dem Vorwert auf. Absolute Mittelwerte und absolute Standardfehler der einzelnen Messergebnisse sind Tab. 9- Tab. 23 zu entnehmen.

#### 3.3.4.1 A. carotis communis unter MMF

Die sonographische Untersuchung der A. carotis communis wurde bei 8 Tieren der MMF-Gruppe durchgeführt.

##### **Gefäßdurchmesser der A. carotis communis**

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der A. carotis communis ( $M_0 = 1,99 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusapplikation kommt es zu einer geringen, nicht signifikanten Abnahme des Gefäßdurchmessers auf 98,23 %  $\pm$  3,68 % ( $M_1$ ). Bereits 1 Minute nach Versuchsbeginn ( $M_2$ ) wird ein Tiefstwert mit 97,08 %  $\pm$  3,57 % erreicht (siehe Abb. 20).

Nach der Antagonisierung der Wirkung der MMF-Kombinationsanästhesie durch AFN kommt es zu einer Abnahme des Gefäßdurchmessers von 100 % ( $M_0$ / Vorwert =  $1,97 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$ ) auf 93,63 %  $\pm$  2,36 % ( $M_5$ ). Diese Vasokonstriktion ist bereits 30 Sekunden nach der Bolusgabe und dann wieder ab der dritten Minute nach Applikation der Antagonisten als signifikant gegenüber dem Vorwert zu werten.

##### **Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis**

Der Vorwert für die MSB ( $M_0 = 76,72 \text{ cm/sec} \pm 3,82 \text{ cm/sec}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. In den ersten fünf Minuten nach Bolusgabe kommt es zu einem signifikantem Abfall der MSB ( $M_1 = 63,61 \text{ \%} \pm 6,15 \text{ \%}$ ). Der Vorwert wird am Ende der Messung fast wieder erreicht ( $M_{11} = 97,47 \text{ \%} \pm 8,00 \text{ \%}$ ; siehe Abb. 20).

Nach der AFN-Applikation kommt es zu einem signifikanten, bis zum Erwachen der Tiere anhaltenden Anstieg der MSB (von 100 % ( $M_0$ / Vorwert =  $59,72 \text{ cm/sec} \pm 2,59 \text{ cm/sec}$ ) auf  $M_1 = 110,04 \% \pm 5,34 \%$ ), wobei maximale Werte nach drei Minuten beobachtet werden können ( $M_4 = 127,84 \% \pm 5,91 \%$ ).

### **Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der A. carotis communis**

Der Vorwert ( $M_0$ ) für die MEB in der MMF-Gruppe beträgt  $7,24 \text{ cm/sec} \pm 0,64 \text{ cm/sec}$  (relativer Mittelwert = 100 %). Die MEB verhält sich während des Messzeitraumes uneinheitlich und weist zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zum Vorwert auf (siehe Abb. 20).

Auch nach der AFN-Applikation kommt es zu keiner signifikanten Veränderung gegenüber dem dazu ermittelten Vorwert von  $7,71 \text{ cm/sec} \pm 0,43 \text{ cm/sec}$  ( $M_0$ ; entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %), allerdings lässt sich eine tendenzielle Zunahme der MEB erkennen ( $M_1 = 113,09 \% \pm 6,49 \%$ ).

### **3.3.4.2 Aorta abdominalis unter MMF**

Die sonographische Untersuchung der Aorta abdominalis wurde bei 8 Tieren aus der MMF-Gruppe vorgenommen.

#### **Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis**

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis ( $M_0 = 3,28 \text{ mm} \pm 0,10 \text{ mm}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusapplikation steigt der Gefäßdurchmesser zunächst an ( $M_1 = 107,70 \% \pm 2,06 \%$ ), um sich am Ende der Messreihe wieder dem Vorwert anzugleichen ( $M_{11} = 100,44 \% \pm 2,56 \%$ ). Ein signifikanter Unterschied zum Vorwert liegt nur während der ersten beiden Messungen nach Bolusapplikation vor (siehe Abb. 20).

#### **Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis**

Für die MSB der Aorta wird ein Vorwert ( $M_0$ ) von  $83,12 \text{ cm/sec} \pm 6,84 \text{ cm/sec}$  ermittelt. Dieser Vorwert entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Die auf die Bolusapplikation eintretende Abnahme der MSB ( $M_1 = 64,03 \% \pm 5,61 \%$ ) bleibt bis zur 8. Minute nach der Bolusgabe signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt. Am Ende der Messung ist der Vorwert noch nicht vollständig erreicht ( $M_{11} = 91,16 \% \pm 8,39 \%$ , siehe Abb. 20).



### **Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der Aorta abdominalis**

Der Vorwert für die MEB ( $M_0 = 10,92 \text{ cm/sec} \pm 1,54 \text{ cm/sec}$ ) wird mit einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgesetzt. Auf die Bolusapplikation hin kommt es zu einer Abnahme der MEB, die aber nur zum Zeitpunkt der Messung M1 ( $74,76 \% \pm 5,86 \%$ ) und M8 ( $72,95 \% \pm 6,92 \%$ ) signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt ist. Am Ende der Messreihe ist die MEB noch nicht auf den Vorwert angestiegen ( $M_{11} = 81,63 \% \pm 5,66 \%$ ; siehe Abb. 20).

### **3.3.4.3 Echokardiographische Untersuchungen unter MMF**

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden bei 8 Tieren der MMF-Gruppe durchgeführt.

#### **Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)**

Der Vorwert für den LVESD ( $M_0 = 10,07 \text{ mm} \pm 0,31 \text{ mm}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Bis zur zweiten Minute nach Bolusgabe ( $M_1 = 108,66 \% \pm 4,06 \%$ ) und zum Zeitpunkt der Messung M6 ( $103,78 \% \pm 3,35 \%$ ) ist der Anstieg des LVESD als signifikant zu bezeichnen. Am Ende der Messreihe ist der Vorwert noch nicht wieder erreicht ( $M_{11} = 103,08 \% \pm 2,83 \%$ ; siehe Abb. 21).

#### **Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)**

Für den LVEDD wird ein Vorwert ( $M_0$ ) von  $15,61 \text{ mm} \pm 0,35 \text{ mm}$  (relativer Mittelwert = 100 %) ermittelt. Die auf die Bolusapplikation eintretende Zunahme des LVEDD ist zwischen der 6. und 9. Minute ( $M_7$ - $M_{10}$ ) nach Bolusgabe als signifikant zu bewerten. Die maximale Zunahme des LVEDD tritt erst kurz vor Ende der Messreihe auf ( $M_{10} = 103,52 \% \pm 2,23 \%$ ; siehe Abb. 21).

#### **Fractional shortening (FS %)**

Der Vorwert der fractional shortening in der MMF-Gruppe ( $M_0 = 35,54 \% \pm 0,70 \%$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Auf die Bolusgabe hin kommt es zu einer Abnahme der fractional shortening ( $M_1 = 87,37 \% \pm 4,59 \%$ ), die während der ersten beiden Minuten nach Bolusapplikation als signifikant gegenüber dem Vorwert zu bewerten ist. Der Vorwert wird am Ende der Messreihe wieder erreicht ( $M_{11} = 98,40 \% \pm 2,25 \%$ ; siehe Abb. 21).

### 3.3.4.4 Ergebnisse des Herz-Kreislauf- und Atem-Monitorings unter MMF

Die Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter wurden im ersten Versuchsabschnitt bei 8 Tieren aus der MMF-Gruppe erfasst.

#### **Herzfrequenz**

Der Vorwert für die Herzfrequenz im ersten Versuchsabschnitt ( $M_0 = 147 \text{ min}^{-1} \pm 9 \text{ min}^{-1}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Wie auch bei den beiden anderen Anästhesiemethoden kommt es nach Bolusgabe zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz, die über den gesamten Messzeitraum anhält. Der Abfall der Herzfrequenz ist direkt im Anschluss an die Bolusgabe besonders stark ausgeprägt ( $M_1 = 58,96 \% \pm 2,38 \%$ ; siehe Abb. 21).

Auf die subkutane Verabreichung der Antagonisten hin kommt es zu einem bis zum Zeitpunkt des Erwachens anhaltenden signifikanten Anstieg der Herzfrequenz von 100 % (Vorwert/ $M_0 = 125 \text{ min}^{-1} \pm 7 \text{ min}^{-1}$ ) auf  $121,94 \% \pm 3,00 \%$  ( $M_6$ ).

#### **Systolischer Blutdruck**

Der Vorwert für den systolischen Blutdruck ( $M_0 = 78,75 \text{ mmHg} \pm 3,86 \text{ mmHg}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgestellt. Unmittelbar nach Bolusgabe lässt sich ein peak-artiger, signifikanter Anstieg des systolischen Blutdrucks auf  $108,12 \% \pm 2,80 \%$  ( $M_1$ ) nachweisen. Auf diesen initialen Blutdruckanstieg folgt im weiteren Verlauf ein Blutdruckabfall auf  $85,97 \% \pm 3,94 \%$  ( $M_3$ ), der zwischen der 2. und 8. Minute nach Bolusgabe ( $M_3$ - $M_9$ ) signifikant ist. Am Ende der Messreihe wird der Vorwert annähernd wieder erreicht ( $M_{11} = 97,90 \% \pm 1,25 \%$ ).

Unmittelbar auf die Applikation der Antagonisten hin (Vorwert/ $M_0 = 75,25 \text{ mmHg} \pm 3,35 \text{ mmHg} = 100 \%$ ) fällt der systolische Blutdruck ab. Dieser Blutdruckabfall ist während der gesamten Messdauer signifikant und erreicht zum Zeitpunkt der vorletzten Messung ( $M_5 = 73,09 \% \pm 6,28 \%$ ) seinen niedrigsten Wert.

#### **Diastolischer Blutdruck**

Der Vorwert für den diastolischen Blutdruck ( $M_0 = 56,88 \text{ mmHg} \pm 1,37 \text{ mmHg}$ ) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach Bolusgabe lässt sich ein signifikanter Anstieg des diastolischen Blutdrucks nachvollziehen ( $M_1 = 121,96 \% \pm 2,79 \%$ ), der allerdings nur bis eine Minute nach Bolusgabe signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht bleibt. Am Ende der Messreihe wird der Vorwert wieder erreicht ( $M_{11} = 102,21 \% \pm 3,01 \%$ ).

Unmittelbar nach der Applikation des AFN-Gemisches kommt es zu einem bis zum Erwachen der Tiere anhaltenden, signifikanten Abfall des diastolischen Blutdrucks von 100 % (Vorwert/  $M_0 = 55,75 \text{ mmHg} \pm 1,26 \text{ mmHg}$ ) auf  $82,21 \% \pm 3,61 \% (M_5)$ .

### **Mittlerer Blutdruck**

Der Vorwert ( $M_0$ ) für den mittleren Blutdruck beträgt  $64,38 \text{ mmHg} \pm 1,25 \text{ mmHg}$ . Dieser Wert entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Unmittelbar auf die Bolusapplikation hin kommt es während der ersten Minute zu einem kurzzeitigen, aber signifikanten Anstieg des mittleren Blutdrucks ( $M_1 = 116,99 \% \pm 2,31 \%$ ). Der Vorwert wird bereits nach zwei Minuten wieder erreicht ( $M_3 = 98,49 \% \pm 4,14 \%$ ). Während der letzten acht Minuten der Messung kommt es zu keiner deutlichen Veränderung des mittleren Blutdrucks gegenüber dem Vorwert (siehe Abb. 21).

Unmittelbar auf die Applikation der Antagonisten hin lässt sich ein bis zum Erwachen der Tiere anhaltender signifikanter Abfall des mittleren Blutdrucks von 100 % (Vorwert/  $M_0 = 64,00 \text{ mmHg} \pm 1,52 \text{ mmHg}$ ) auf  $77,53 \% \pm 4,59 \% (M_5)$  nachweisen.

### **Amplitude der plethysmographischen Kurve**

Nach Bolusapplikation kann man eine Abflachung der plethysmographischen Amplitude beobachten, die sich jedoch während der zehnmütigen Messreihe wieder der Ausgangssituation angleicht (siehe Abb. 21). Nach der Applikation der Antagonisten kommt es zu einer Zunahme der Amplitudenhöhe, die bis zum Abbruch der Versuche beim Erwachen der Tiere anhält.

### **Endexpiratorischer $\text{CO}_2$ -Partialdruck (ETCO<sub>2</sub>)**

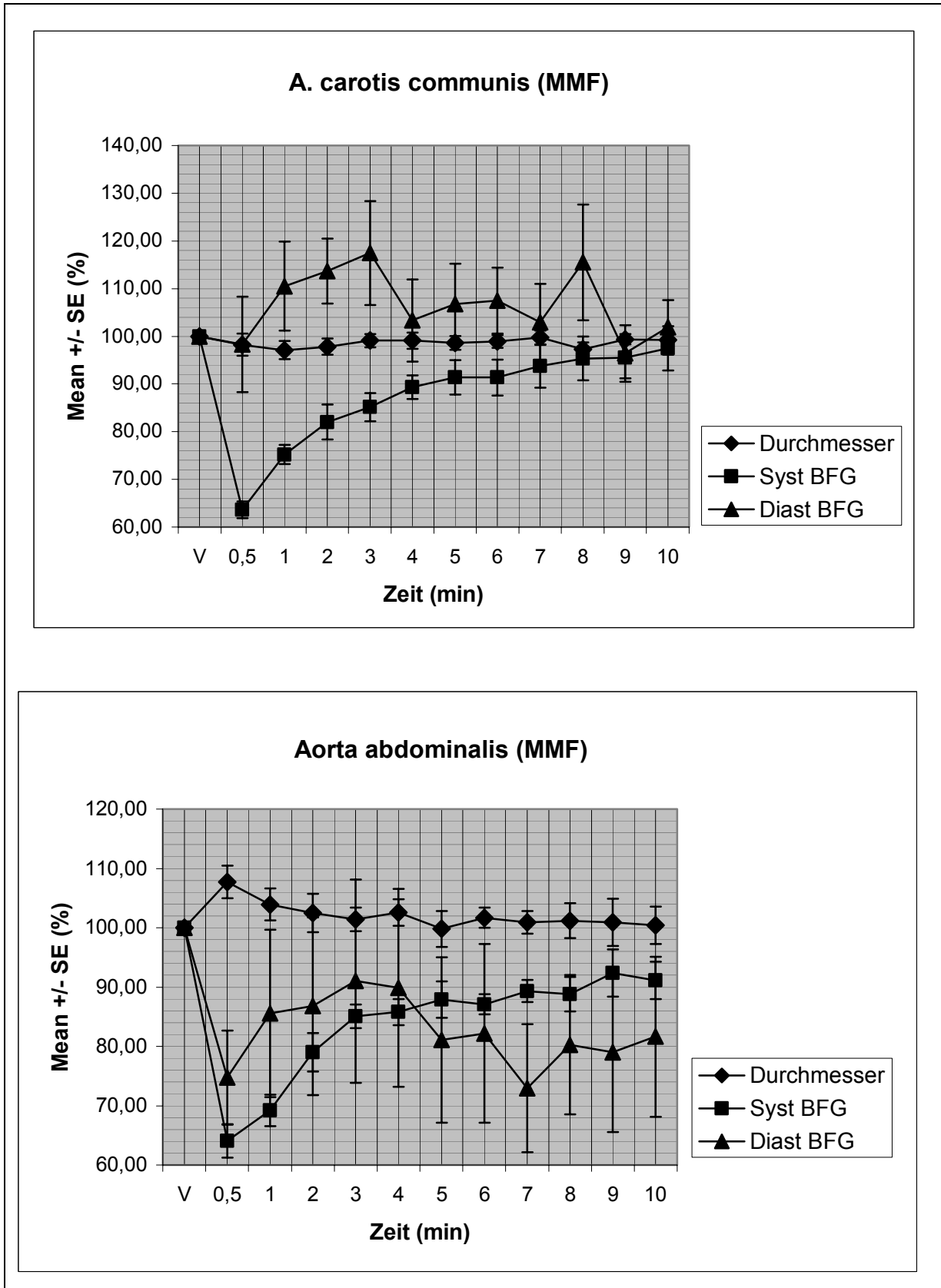
Der Vorwert für den ETCO<sub>2</sub> ( $M_0 = 38,00 \text{ mmHg} \pm 1,62 \text{ mmHg}$ ) wird einem relativen Mittelwert von 100 % gleichgesetzt. Auf einen initialen, signifikanten Abfall des ETCO<sub>2</sub> ( $M_1 = 83,45 \% \pm 4,20 \%$ ) folgt im weiteren Verlauf ein tendenzieller Anstieg des ETCO<sub>2</sub> auf  $105,47 \% \pm 3,36 \% (M_5)$  (siehe Abb. 21).

Nach der subkutanen Applikation der Antagonisten AFN kommt es zu einem tendenziellen Anstieg des ETCO<sub>2</sub> von 100 % (Vorwert/  $M_0 = 36,75 \text{ mmHg} \pm 0,53 \text{ mmHg}$ ) auf  $102,43 \% \pm 1,33 \% (M_2)$ .

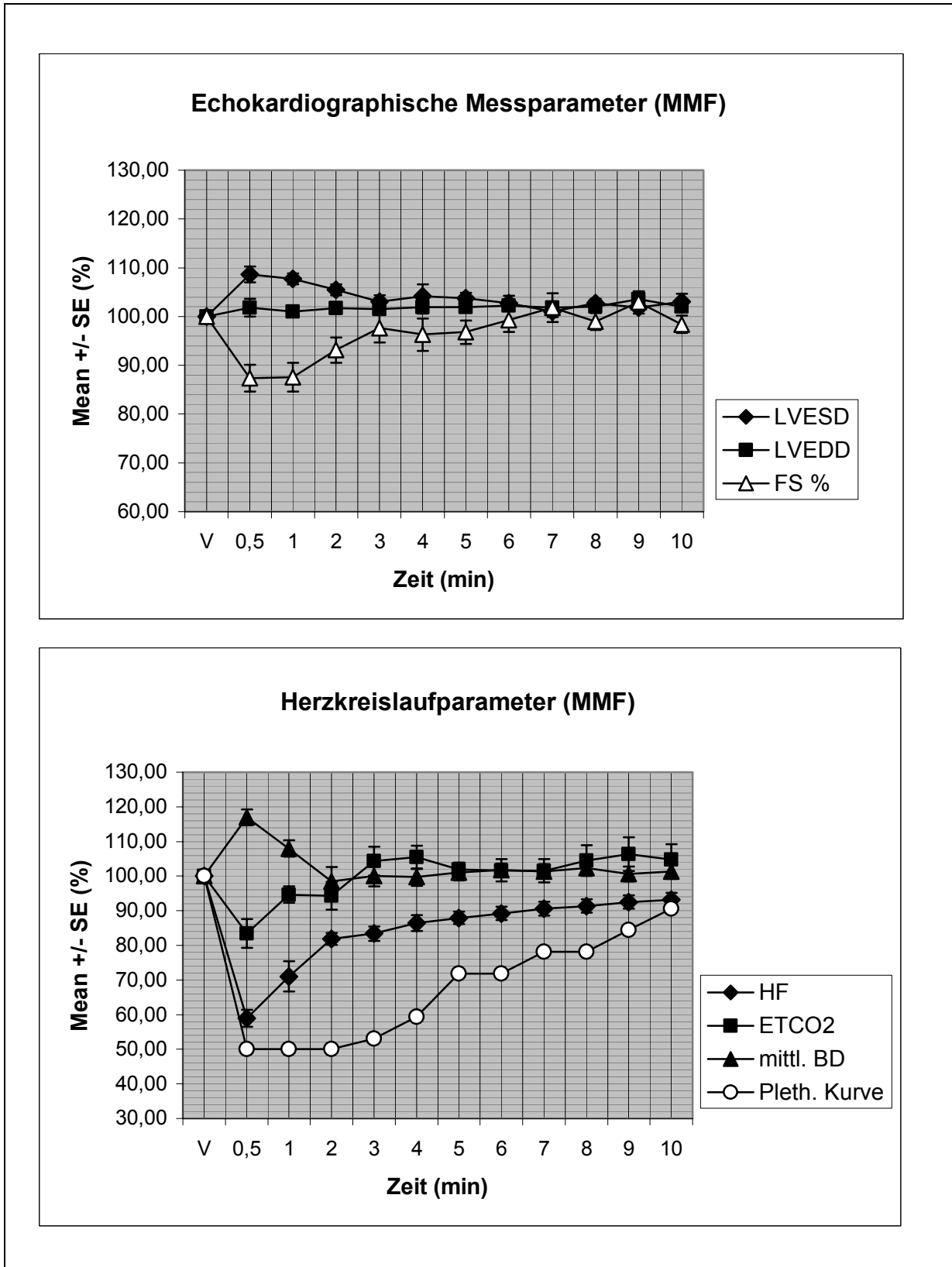
### **Periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)**

Die statistische Auswertung der SpO<sub>2</sub> erfolgt für die mit dem Pulsoxymeter ermittelten Werte. Der Vorwert für die SpO<sub>2</sub> (M0 = 97,88 % ± 1,37 %) entspricht einem relativen Mittelwert von 100 %. Nach der Bolusapplikation lässt sich lediglich eine tendenzielle Abnahme der SpO<sub>2</sub> erkennen (M2 = 96,37 % ± 1,95 %), während signifikante Veränderungen ausbleiben.

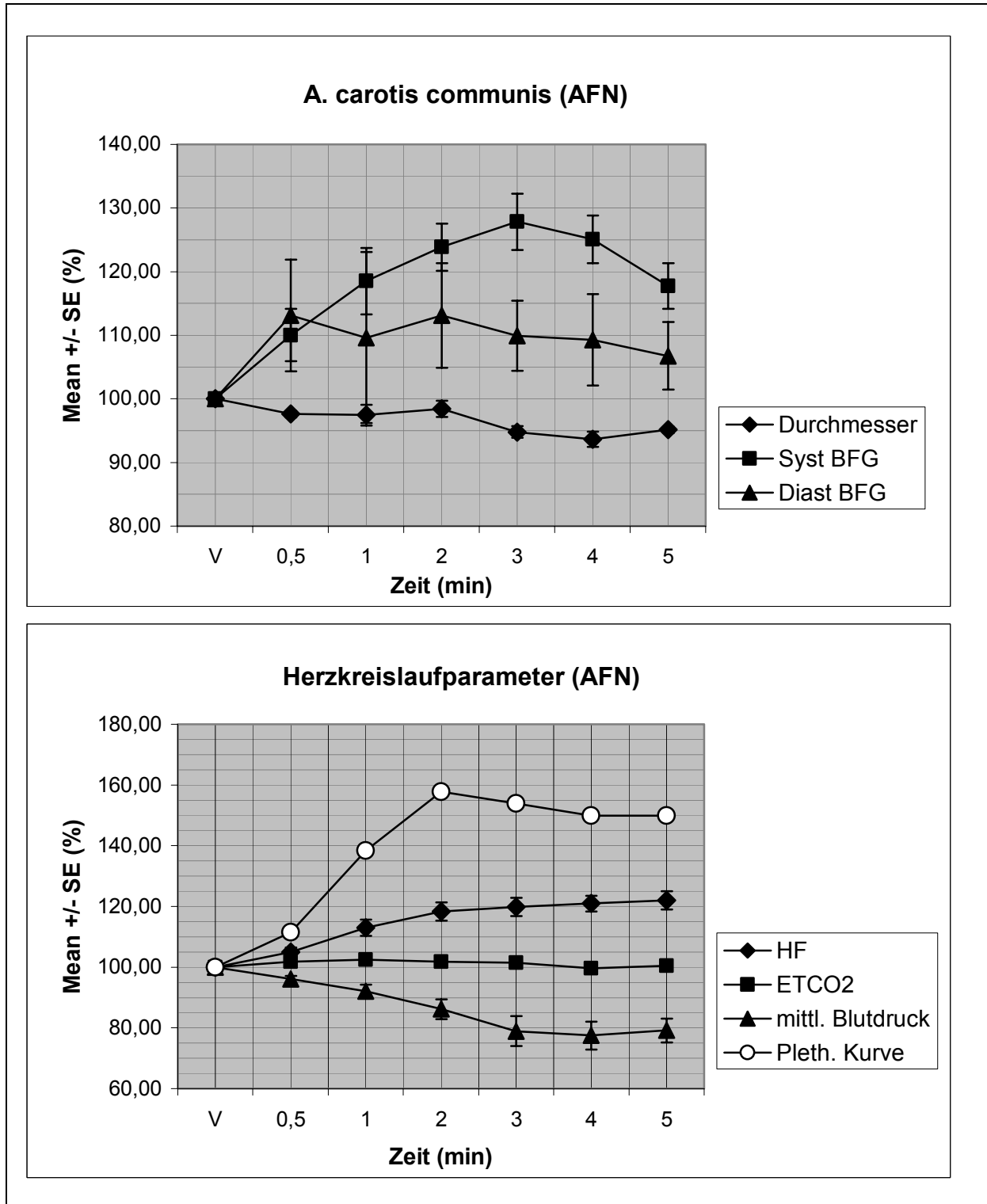
Die Antagonisierung der MMF-Anästhesie durch subkutane Applikation der Antagonisten dagegen führt zu einem tendenziellen Anstieg der SpO<sub>2</sub> von 100 % (Vorwert/ M0 = 99,38 % ± 0,50 %) auf 100,65 % ± 0,52 % (M4).



**Abbildung 20:** Messparameter der Gefäßsonographie in der MMF-Gruppe. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, Durchmesser = Gefäßdurchmesser, Syst BFG = maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, Diast BFG = maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit



**Abbildung 21:** Echokardiographische- und HerzKreislauf-Parameter der MMF-Gruppe. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, LVESD = linksventrikulärer Durchmesser in der Endsystole, LVEDD = linksventrikulärer Durchmesser in der Enddiastole, FS % = fractional shortening, HF = Herzfrequenz, ETCO<sub>2</sub> = endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, Pleth. Kurve = Amplitudenhöhe der plethysmographischen Kurve



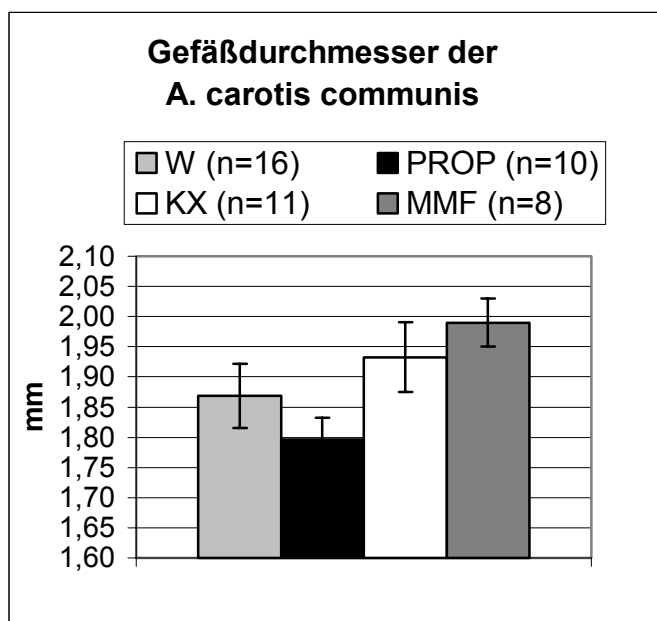
**Abbildung 22:** Sonographische Messparameter der A. carotis communis und HerzKreislauf-Parameter in der MMF-Gruppe nach Applikation der Antagonisten AFN. V = Vorwert, Mean % = Mittelwert in %, SE % = Standardfehler in %, min = Minuten, Durchmesser = Gefäßdurchmesser, Syst BFG = maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, Diast BFG = maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit, HF = Herzfrequenz, ETCO<sub>2</sub> = endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, Pleth. Kurve = Amplitudenhöhe der plethysmographischen Kurve

### 3.3.5 Vergleich der Vorwerte der Anästhesie-Studie mit den Wachwerten der Diabetes-Studie

Da die Versuchstiere der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der Ermittlung der Vorwerte bereits in Narkose liegen, werden die Vorwerte der drei Versuchsgruppen mit den Wachwerten von Tieren der Diabetes-Studie (VIERLING, Diss, in Vorb.) verglichen. Ein Vergleich erfolgt dabei zum einen für den Gefäßdurchmesser sowie für die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit der A. carotis communis und der Aorta abdominalis, und zum anderen für den mittleren Blutdruck und die Herzfrequenz. Die im folgenden Abschnitt angeführten Messwerte stellen jeweils den Mittelwert mit Standardfehler der Vorwerte bzw. Wachwerte dar.

#### 3.3.5.1 Gefäßdurchmesser der A. carotis communis

Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der A. carotis communis beträgt in der PROP-Gruppe im Mittel  $1,80 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$ , in der KX-Gruppe  $1,93 \text{ mm} \pm 0,06 \text{ mm}$  und in der MMF-Gruppe  $1,99 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$ . Der Wachwert für den Gefäßdurchmesser der A. carotis communis bei den Tieren der Diabetes-Studie liegt im Mittel bei  $1,87 \text{ mm} \pm 0,05 \text{ mm}$  und unterscheidet sich damit nicht signifikant von den Vorwerten der drei Anästhesiegruppen.

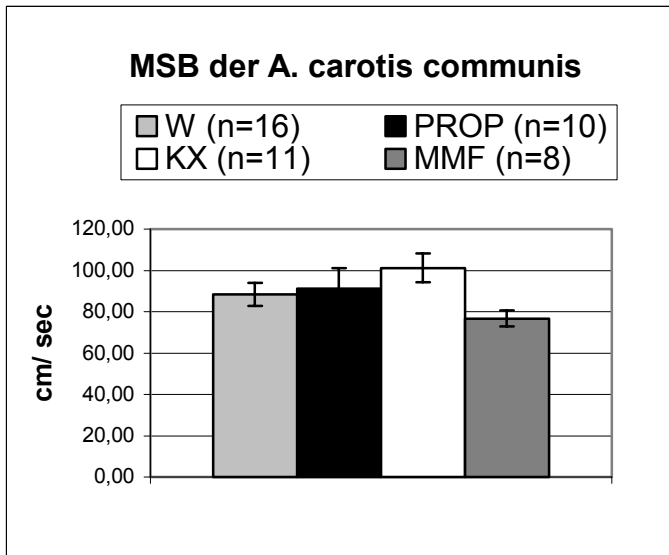


**Abbildung 23:** Gefäßdurchmesser der A. carotis communis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der Versuchstiere aus den drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mean  $\pm$  SE in mm, W = Wachwert aus der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der KX-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der MMF-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl



### 3.3.5.2 Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis

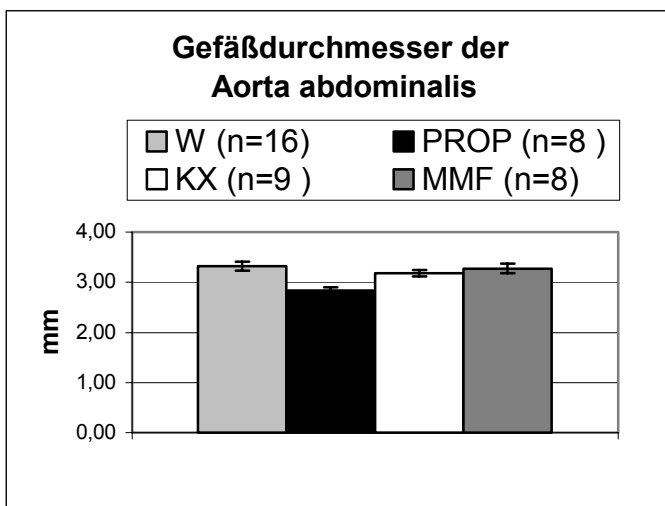
Der Vorwert für die MSB beträgt in der PROP-Gruppe 91,28 cm/sec  $\pm$  9,67 cm/sec, in der KX-Gruppe 101,21 cm/sec  $\pm$  6,90 cm/sec und in der MMF-Gruppe 76,72 cm/sec  $\pm$  3,82 cm/sec. Der Wachwert aus der Diabetes-Studie beträgt 88,38 cm/sec  $\pm$  5,69 cm/sec und unterscheidet sich damit nicht signifikant von den Vorwerten der drei Anästhesiegruppen.



**Abbildung 24:** Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mean  $\pm$  SE in cm /sec. W = Wachwert der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der KX-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der MMF-Versuchsgruppe, n = Versuchstieranzahl

### 3.3.5.3 Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis

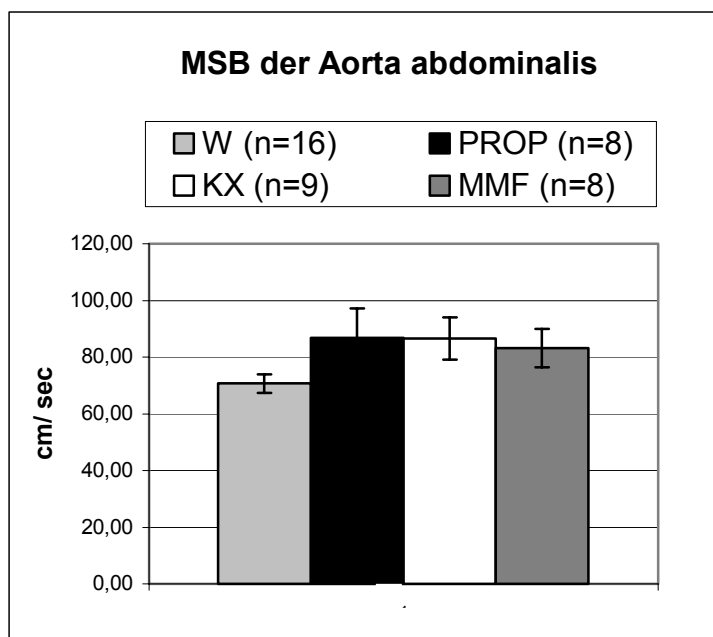
Der Vorwert für den Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis beträgt in der PROP-Gruppe im Mittel 2,84 mm  $\pm$  0,05 mm, in der KX-Gruppe 3,18 mm  $\pm$  0,07 mm und in der MMF-Gruppe 3,28 mm  $\pm$  0,10 mm. Der Wachwert aus der Diabetes-Studie unterscheidet sich mit 3,33 mm  $\pm$  0,09 mm nur signifikant von dem Vorwert der PROP-Gruppe.



**Abbildung 25:** Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mean  $\pm$  SE in mm. W = Wachwert der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der KX-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der MMF-Versuchsgruppe, n = Versuchstieranzahl

### 3.3.5.4 Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis

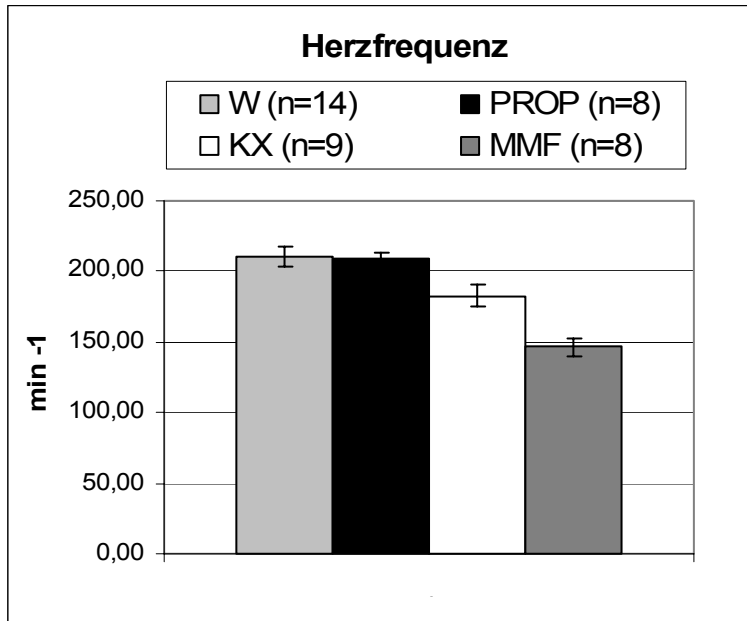
Der Vorwert für die MSB der Aorta abdominalis beträgt in der PROP-Gruppe im Mittel  $86,69 \text{ cm/sec} \pm 10,38 \text{ cm/sec}$ , in der KX-Gruppe  $86,56 \text{ cm/sec} \pm 7,48 \text{ cm/sec}$  und in der MMF-Gruppe  $83,12 \text{ cm/sec} \pm 6,84 \text{ cm/sec}$ . Der Wachwert aus der Diabetes-Studie beträgt im Mittel  $70,69 \text{ cm/sec} \pm 3,27 \text{ cm/sec}$ . Es liegt damit kein signifikanter Unterschied zwischen dem Wachwert und den Vorwerten der Anästhesiegruppen vor.



**Abbildung 26:** Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mean  $\pm$  SE in cm/sec. W = Wachwert der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der KX-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der MMF-Versuchsgruppe, n = Versuchstieranzahl

### 3.3.5.5 Herzfrequenz

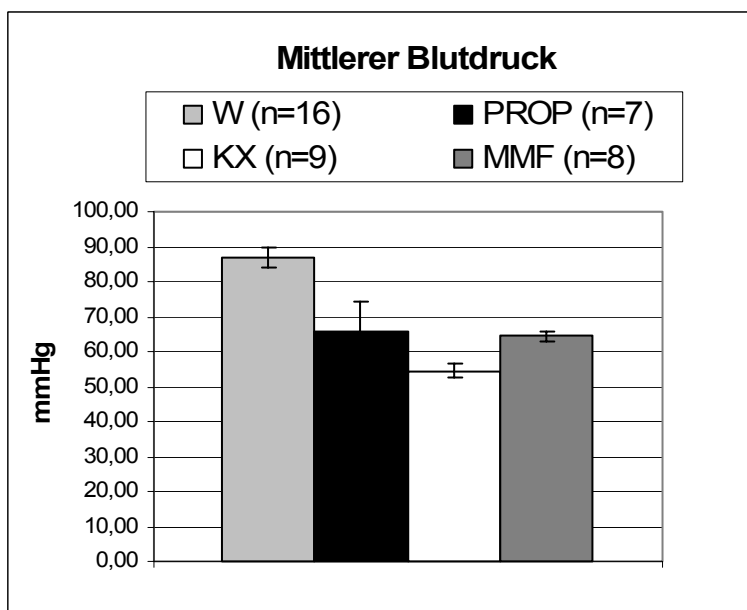
Der Vorwert für die im ersten Versuchsabschnitt ermittelte Herzfrequenz beträgt in der PROP-Gruppe im Mittel  $208,88 \text{ min}^{-1} \pm 4,82 \text{ min}^{-1}$ , in der KX-Gruppe  $182,67 \text{ min}^{-1} \pm 8,10 \text{ min}^{-1}$  und in der MMF-Gruppe  $146,50 \text{ min}^{-1} \pm 9,34 \text{ min}^{-1}$ . Der Wachwert unterscheidet sich mit  $210,79 \text{ min}^{-1} \pm 6,97 \text{ min}^{-1}$  signifikant von den Vorwerten der KX- und der MMF-Gruppe, während kein signifikanter Unterschied zum Vorwert der PROP-Gruppe vorliegt.



**Abbildung 27:** Herzfrequenz. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mean  $\pm$  SE in  $\text{min}^{-1}$ , W = Wachwert der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der KX-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der MMF-Gruppe, n = Versuchstierzahl

### 3.3.5.6 Mittlerer Blutdruck (MAP)

Der Vorwert für den MAP beträgt in der PROP-Gruppe im Mittel  $65,71 \text{ mmHg} \pm 8,38 \text{ mmHg}$ , in der KX-Gruppe  $54,56 \text{ mmHg} \pm 1,99 \text{ mmHg}$  und in der MMF-Gruppe  $64,38 \text{ mmHg} \pm 1,25 \text{ mmHg}$ . Der Wachwert aus der Diabetes-Studie beträgt im Mittel  $86,73 \text{ mmHg} \pm 2,71 \text{ mmHg}$  und ist damit signifikant höher als die Vorwerte der drei Anästhesiegruppen.



**Abbildung 28:** MAP. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. Die Darstellung der Werte erfolgt als Mean  $\pm$  SE in mmHg. W = Wachwert der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der KX-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der MMF-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 8:** Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der Versuchsgruppen der vorliegenden Studie

<b>A. carotis, max. systolische Blutflussgeschwindigkeit (cm/sec)</b>				
	n	MW	SE	SIG/ W
W	16	88,38	± 5,69	
PROP	10	91,28	± 9,67	-
KX	11	101,21	± 6,90	-
MMF	8	76,72	± 3,82	-
<b>A. carotis, Gefäßdurchmesser (mm)</b>				
	n	MW	SE	SIG/ W
W	16	1,87	± 0,05	
PROP	10	1,80	± 0,04	-
KX	11	1,93	± 0,06	-
MMF	8	1,99	± 0,04	-
<b>Aorta abd., max. systolischer Fluss (cm/sec)</b>				
	n	MW	SE	SIG/ W
W	16	70,69	± 3,27	
PROP	8	86,69	± 10,38	-
KX	9	86,56	± 7,48	-
MMF	8	83,12	± 6,84	-
<b>Aorta abd., Gefäßdurchmesser (mm)</b>				
	n	MW	SE	SIG/ W
W	16	3,33	± 0,09	
PROP	8	2,84	± 0,05	+
KX	9	3,18	± 0,07	-
MMF	8	3,28	± 0,10	-
<b>Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)</b>				
	n	MW	SE	SIG/ W
W	14	210,79	± 6,97	
PROP	8	208,88	± 4,82	-
KX	9	182,67	± 8,10	+
MMF	8	146,50	± 9,34	+
<b>mittlerer Blutdruck (mmHg)</b>				
	n	MW	SE	SIG/ W
W	16	86,73	± 2,71	
PROP	7	65,71	± 8,38	+
KX	9	54,56	± 1,99	+
MMF	8	64,38	± 1,25	+

W= Wachwert aus der Diabetes-Studie, PROP = Vorwert der Propofol-Versuchsgruppe, KX = Vorwert der Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Vorwert der Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl, MW = arithmetisches Mittel, SE = Standardfehler, SIG/ W = signifikanter Unterschied zum Wachwert der Diabetes-Studie, + = signifikant, - = nicht signifikant

### 4 DISKUSSION

#### 4.1 Zielsetzung und Versuchsplanung

In der vorliegenden Arbeit soll unabhängig voneinander der Einfluss von Bolusgaben von drei bereits etablierten Injektionsnarkosen auf die Vasoaktivität an der A. carotis communis und der Aorta abdominalis im Kaninchen sonographisch untersucht werden. Zusätzlich zur Gefäßsonographie wird eine echokardiographische Untersuchung sowie ein Herz-Kreislauf-Monitoring durchgeführt, um die Ergebnisse in einem hämodynamischen Kontext beurteilen zu können.

##### 4.1.1 Vasoaktiver Einfluss der Anästhetika

Aufgrund seiner bedeutenden Rolle als Versuchs- und Heimtier und der Tatsache, dass das Kaninchen als ein sehr sensibler Narkosepatient angesehen werden muss (ASTNER 1998, HABERSTROH und HENKE 2004), ist der Einfluss verschiedener Anästhetika auf den Herz-Kreislaufapparat beim Kaninchen bereits in zahlreichen Studien untersucht worden.

Die vasoaktive Wirkung von Anästhetika beim Kaninchen und auch anderen Tierarten wurde dabei bislang in zahlreichen In-vitro-Studien an isolierten Arterienstücken durch Zugabe vasoaktiver Substanzen untersucht (CHIBA und TSUKADA 1990, RATZ et al. 1993, YAMAZAKI et al. 1995, DOJO et al. 2002), wobei eine Veränderung des Relaxationsgrades der Arterienringe z.B. mit Hilfe der *cannula inserting*-Methode (CHIBA und TSAKUDA 1990) oder über einen isometrischen Kraftabnehmer (DOJO et al. 2002) ermittelt werden kann.

Die vasoaktive Wirkung von Anästhetika an peripheren Gefäßen kann darüber hinaus auch indirekt über die Bestimmung des systemischen Gefäßwiderstandes, der sich wiederum aus dem mittleren Blutdruck und der Herzauswurfleistung ableiten lässt (DOURSOUT et al. 2002), oder über die Ermittlung der peripheren Gewebsdurchblutung mit Hilfe der Plethysmographie (EBERT et al. 1992, SELLGREN et al. 1994) abgeschätzt werden.

Für den direkten Nachweis vasoaktiver Wirkungen von Anästhetika am lebenden Tier wird die dopplersonographische Bestimmung von Blutflussgeschwindigkeiten verschiedener Gefäße mit Hilfe von perivaskulären Ultraschallsonden beschrieben, die in Vorversuchen

beim anästhesierten Tier direkt um die zu untersuchenden Gefäße platziert werden und daher mit einem invasiven Eingriff verbunden sind (KLIDE et al. 1975, DOURSOUT et al. 2002).

Veröffentlichungen über perkutane sonographische Untersuchungen zum vasoaktiven Einfluss von Pharmaka liegen dagegen nur vereinzelt vor. So untersuchten WALKER und GEISER (1986) den hämodynamischen Effekt von Acetylpromazin an der Metatarsalarterie beim Pferd mit Hilfe des Doppler- und zweidimensionalen B-Bild-Verfahrens. Auch LEE et al. (1990) stellten den Einfluss von Xylazin an der A. carotis der Ziege mit Hilfe dieser Untersuchungstechnik dar und wiesen in einer direkten Gegenüberstellung mit der Angiographie eine vergleichbar gute Messgenauigkeit für die Sonographie nach. Beim Menschen wurde im Rahmen einer Studie der Einfluss verschiedener Anästhetika auf die Hirnarterien mit Hilfe transkranieller Dopplersonographie untersucht (SCHREGEL et al. 1995).

Im Gegensatz zu den indirekten Untersuchungstechniken und In-vitro-Untersuchungen zum Einfluss der Anästhetika auf die Vasoaktivität bietet die sonographische Untersuchung die Möglichkeit, die durch Anästhetika hervorgerufenen Reaktionen direkt in vivo sichtbar und messbar zu machen. Gegenüber der Anwendung von perivaskulären Ultraschallsonden ist die fehlende Invasivität der perkutanen Gefäßsonographie positiv hervorzuheben.

### **4.1.2 Endotheliale Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell**

Aufgrund der Möglichkeit, Atherosklerose durch Cholesterin-reiche Fütterung beim Kaninchen zu induzieren, wird das Kaninchen bevorzugt als Versuchstier in der Atheroskleroseforschung eingesetzt (SKATULLA 1998). Die Gefäßsonographie bietet im Gegensatz zu der ebenfalls in der Atheroskleroseforschung angewendeten Katheter-Technik die Möglichkeit, auf nicht-invasive und kostengünstige Weise atherosklerotische Gefäße zu untersuchen. Während die sonographische Untersuchung von atherosklerotischen Gefäßen in Hinblick auf die Plaquemorphologie, die Bestimmung des Gefäßwiderstandes und der Blutflussgeschwindigkeiten im Rahmen der Atheroskleroseforschung beim Kaninchen ein inzwischen etabliertes Verfahren darstellt (ALLOTT et al. 1999), handelt es sich bei der Messung der Vasoaktivität zur Prüfung der endothelialen Funktion um eine aus der Humanmedizin übernommene sonographische Untersuchungstechnik (CHIN et al. 1990, MANO et al. 1996), mit deren Hilfe bereits in einem Frühstadium der Erkrankung atherosklerotische Prozesse nachgewiesen werden, die makroskopisch noch nicht in Erscheinung treten (MANO et al. 1996).

Für die Durchführung der endothelialen Funktionsprüfung im Kaninchen ist eine gute Hypnose und Relaxation der Tiere notwendig. Nur eine bereits vor der Messung ausreichend tiefe Anästhesie gewährleistet, dass sich die Tiere während der 10-minütigen Messung der endo-

thelialen Funktion nicht bewegen können. Sowohl Bewegungen von Seiten der Tiere als auch ein Blutdruckanstieg, wie er beim Erwachen der Tiere beobachtet werden kann, würden zu Messfehlern führen, die eine aussagekräftige Messung der endothelialen Funktion verhindern. Um eine ausreichend tiefe Anästhesie für die endotheliale Funktionsprüfung zu erzielen, können Bolusgaben zum Vertiefen der Anästhesie appliziert werden.

Aufgrund der Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie der Tiere und der bisherigen Unklarheit über den vasoaktiven Einfluss von Bolusgaben der angewendeten Anästhetika, ist die Aussagekraft der endothelialen Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell derzeit noch eingeschränkt. Mit Hilfe der vorliegenden Studie soll die Aussagekraft der endothelialen Funktionsprüfung im Tiermodell am Kaninchen verbessert werden, indem Bolusgaben von drei etablierten Anästhesieverfahren unabhängig voneinander auf ihre vasoaktive Eigenwirkung untersucht werden und das Anästhesieverfahren ausgewählt wird, welches einen möglichst geringen bzw. gut definierbaren und standardisierbaren Einfluss auf die Messung ausübt.

### 4.1.3 Auswahl geeigneter Gefäße

Für die im Kaninchen-Modell durchgeführte Atheroskleroseforschung eignet sich vor allem die Untersuchung der Aorta abdominalis und der A. carotis communis (SKATULLA 1998). Aus diesem Grund wurden diese *zentralen* Gefäße auch in der vorliegenden Arbeit für die Untersuchung des vasoaktiven Einflusses der Anästhetika ausgewählt. Die Darstellung der Anästhetikawirkungen an einem *peripheren* Gefäß wäre für das Verständnis ihrer hämodynamischen Wirkungen eine wünschenswerte Ergänzung des vorliegenden Versuchplans gewesen, die sonographische Darstellung peripherer Arterien beim Kaninchen wird jedoch durch deren Größe und Verlauf limitiert. Auch die A. auricularis eignet sich nicht für eine Vergleichsuntersuchung, da dieses Gefäß aufgrund einer hohen Dichte an  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren beim Kaninchen einer starken sympathikusabhängigen Tonusregulation unterliegt (LI et al. 1998).

Rückschlüsse auf die Wirkung der Anästhetika an peripheren Gefäßen und auf den peripheren Gefäßwiderstand können in der vorliegenden Arbeit allerdings aus der maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit und der plethysmographischen Kurve gezogen werden, da es sich hierbei um Messparameter handelt, die stark vom peripheren Gefäßwiderstand und der peripheren Perfusion abhängig sind (EBERT et al. 1989, SCHÄBERLE 1998).

### 4.1.4 Auswahl der Anästhetika und der Dosierungen

Da Inhalations-Mononarkosen mit Isofluran oder Serofluran beim Kaninchen mit einer starken Herz-Kreislaufdepression einhergehen (WREDE 1999), sollen in der vorliegenden Studie drei bereits etablierte Injektionsanästhesieverfahren beim Kaninchen untersucht werden. Dabei soll die in der tierärztlichen Praxis gebräuchliche Ketamin-Xylazin (KX)-Kombinationsanästhesie zwei Anästhesieverfahren gegenübergestellt werden, die sich durch eine gute Steuerbarkeit auszeichnen. Beim Vergleich der drei Anästhesiemethoden muss beachtet werden, dass man nicht von einer Äquipotenz der gewählten Dosierungen ausgehen kann. Die Studie beabsichtigt daher nicht den direkten Vergleich der Anästhetika untereinander, sondern vielmehr einen Vergleich der Wirkungen dieser bereits etablierten Anästhesiemethoden beim Kaninchen.

Das Hypnotikum Propofol wird beim Kaninchen für Kurznarkosen sowie zur Einleitung oder Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewendet. Aufgrund einer kurzen Wirkungsdauer (SMITH et al. 1994) und der Tatsache, dass Propofol keine kumulativen Effekte aufweist und daher beliebig oft nachdosiert werden kann (HENKE et al. 2003), ist die Anästhesie mit Propofol als gut steuerbar zu beurteilen. Die Hypnose ist jedoch durch eine fehlende analgetische Potenz gekennzeichnet, so dass bei invasiven Eingriffen eine Kombination mit einem Analgetikum notwendig ist (ERHARDT et al. 2004). Da die Vasoaktivitätsmessungen zur Prüfung der endothelialen Funktion lediglich ein Hypnosestadium mit guter Relaxation erfordern, kommt Propofol für diese Untersuchung beim Kaninchen auch als Monoanästhetikum in Frage, wobei nach Narkoseeinleitung mit Propofol eine kontinuierliche Zufuhr des Anästhetikums über eine Dauertropfinfusion gewährleistet werden muss. Bis zum Erreichen eines steady state-Zustandes kann dabei einem Abflachen der Anästhesie zusätzlich über kontrollierte Bolusgaben entgegengewirkt werden.

Die KX-Kombinationsanästhesie wird in der Tiermedizin bei verschiedenen Tierarten zum Erzielen eines chirurgischen Anästhesiestadiums für mittellang bis lang wirkende Narkosen verwendet (WRIGHT 1982). Aufgrund einer längeren Wirkungsdauer und der Gefahr der Kumulation bei wiederholter Anwendung (EBERT et al. 2002) muss die KX-Anästhesie im Vergleich zur Propofolmonoanästhesie allerdings als schlecht steuerbar beurteilt werden. Im Gegensatz zu Propofol hat Ketamin-Xylazin jedoch den Vorteil, dass neben der intravenösen Applikation auch eine intramuskuläre oder subkutane Injektion möglich ist (HABERSTROH und HENKE 2004), wodurch die Anwendung in der tierärztlichen Praxis auch bei kleinen Heimtieren leicht durchgeführt werden kann.



## DISKUSSION

---

Die Eignung der MMF-Kombinationsanästhesie für das Kaninchen wurde bereits in der Arbeit von ASTNER (1998) belegt. Der Vorteil dieser Anästhesiemethode, die wie auch Ketamin-Xylazin ein chirurgisches Anästhesiestadium ermöglicht, ist in der guten Steuerbarkeit aufgrund der vollständigen Antagonisierbarkeit der Anästhetika durch Atipamezol-Flumazenil-Naloxon zu sehen.

Bei der Wahl geeigneter Dosierungen (siehe Tab. 7) für die verschiedenen Anästhesiemethoden wurden Dosierungsvorschläge für mittellange Narkosen aus der Literatur miteinander verglichen.

Sowohl SEDGWICK et al. (1992), HÖNIG (1993), HENKE et al. (2003) als auch HABERSTROH und HENKE (2004) empfehlen für Propofol eine Dosierung von 8,0 bis 15,0 mg/kg KGW für das Kaninchen. In der vorliegenden Arbeit wird Propofol zur Narkoseeinleitung nach Wirkung dosiert, wobei sich eine Dosierung von durchschnittlich 12,0 mg/kg KGW als wirksam erwies. Aufgrund der kurzen Wirkungsdauer des Hypnotikums wurden die Tiere unmittelbar nach der Narkoseeinleitung zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie über eine Dauertropfinfusion mit Propofol in einer Dosierung von 70-80 mg/kg/h KGW versorgt. Ein trotz der Dauertropfinfusion eintretendes Abflachen der Narkose während der Versuchsvorbereitung, konnte durch zusätzliche Bolusgaben kontrolliert werden. Die Größe des Propofol-Testbolus, der in jedem Versuchsabschnitt zu Beginn der Messung appliziert wurde, war auf 8,0 mg/kg KGW festgelegt und entspricht damit einer üblichen Dosierung, wie sie zum Vertiefen einer bestehenden Anästhesie angewendet wird.

Ein Vergleich der für die Kombinationsanästhesie Ketamin-Xylazin in der Literatur angegebenen Dosierungsvorschläge für das Kaninchen zeigt, dass die benötigten Anästhetikamengen je nach Applikationsart stark variieren (siehe Tab. 2). Sowohl ERHARDT (1984), SEDGWICK et al. (1992) als auch HÖNIG (1993) empfehlen bei intravenöser Applikation eine Dosierung von 8 bis 10 mg/kg KGW Ketamin und 0,4 bis 1,2 mg/kg KGW bzw. 0,5 bis 1,5 mg/kg KGW Xylazin. Da die vorliegende Studie beabsichtigt, ein geeignetes Anästhesieverfahren für die endotheliale Funktionsprüfung im Rahmen einer sonographischen Untersuchungen zu finden und ein chirurgisches Toleranzstadium daher nicht notwendig ist, wurden die Dosierungen mit 6,0 mg/kg KGW Ketamin und 0,6 mg/kg KGW Xylazin etwas niedriger gewählt, um so lediglich ein Hypnosestadium mit einer guten Muskelrelaxation zu erzielen. Der zu Beginn eines jeden Versuchsabschnittes applizierte Testbolus entspricht 2/3 der Einlei-

tungsdosis und damit einer Dosierung, wie sie auch sonst zum Vertiefen einer bestehenden Anästhesie angewendet wird.

Aufgrund eines individuell stark schwankenden Narkosemittelbedarfs der Versuchstiere, der bei den Kaninchen zusätzliche Bolusgaben während der Versuchsdurchführung in unterschiedlicher Häufigkeit notwendig machte (siehe Tab. 7), scheint die intravenöse Applikation von Ketamin-Xylazin in der angewendeten Dosierung nicht geeignet zu sein, um eine gleichmäßige Anästhesie beim Kaninchen zu gewährleisten.

Im Falle der MMF-Kombinationsanästhesie wird zur Narkoseeinleitung die von ASTNER (1998) und HABERSTROH und HENKE (2004) vorgeschlagene Dosierung für das Kaninchen übernommen (siehe Tab. 3). Da in einem Vorversuch eine massive Herz-Kreislaufbelastung nach einer intravenösen Applikation des MMF-Gemischs beobachtet werden konnte, wird zumindest die Narkoseeinleitung wie bei ASTNER (1998) beschrieben durch eine intramuskuläre Injektion erzielt. Um jedoch die unmittelbare Wirkung der Kombinationsanästhesie sonographisch untersuchen zu können, wird die Testbolusgabe selbst intravenös durchgeführt. Eine geeignete Testbolusgröße, die ein sicheres Fortführen der Anästhesie ermöglicht, ist in einem Vorversuch ermittelt worden und entspricht 1/6 der Einleitungsdosis. Die Antagonisierung der MMF-Kombinationsanästhesie erfolgte durch die intramuskuläre Injektion von Atipamezol, Flumazenil und Naloxon in der von ASTNER (1998) empfohlenen Dosierung (siehe Tab. 3).

Eine Überprüfung der Narkosetiefe beim Kaninchen kann grundsätzlich über das Komprimieren der Ohrmuschelspitze oder des Zehenendgliedes einer Hintergliedmaße erfolgen (ASTNER 1998). Während der Ausfall dieser beiden Reflexe bereits auf das Vorliegen einer chirurgischen Toleranz hinweist, sind die Reflexe im Stadium der Hypnose noch auslösbar (HENKE und ERHARDT 2001). Eine Überprüfung der Narkosetiefe anhand dieser Reflexe während der Versuchsdurchführung war in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht möglich, da für die sonographische Untersuchung eine absolute Immobilität der Tiere notwendig ist. Auch eine Überprüfung der Narkosetiefe anhand des Palpebralreflexes wurde nicht durchgeführt, da es sich hierbei um einen unzuverlässigen Parameter zur Einschätzung der Narkosetiefe beim Kaninchen handelt (KO et al. 1992, FLECKNELL 1996b, HELLEBREKERS et al. 1997). Die Überprüfung der Narkosetiefe erfolgte aus diesen Gründen in der vorliegenden Studie in erster Linie über die Herzfrequenz, den Blutdruck und in der MMF-Gruppe auch über den Atemtyp.

### 4.1.5 Überlegungen zum Narkosemanagement

Sowohl Propofol (PONTE und SADLER 1989), als auch die beiden Komponenten der KX-Kombinationsanästhesie (HARABACZ 1981, FLECKNELL 1996c, ASTNER 1998) und die MMF-Kombinationsanästhesie (ASTNER 1998) üben beim Kaninchen eine atemdepressive Wirkung aus. Um Narkosezwischenfällen vorzubeugen, wurden daher alle Versuchstiere nach Narkoseeinleitung intubiert und über ein Kleintierbeatmungsgerät mit Sauerstoff beatmet. Entgegen der Beobachtungen von ASTNER (1998) fällt in der MMF-Gruppe eine sehr stabile selbstständige Atmung auf, die eine Beatmung der Tiere nicht notwendig und aufgrund der Geräte-bedingten Ausstattung auch nicht möglich machte, da das verwendete Beatmungsgerät keine Vorrichtung zur assistierten Beatmung aufweist. Um dennoch eine standardisierte Versuchsdurchführung zu gewährleisten, wurde bei den Tieren dieser Versuchsgruppe der Beatmungsschlauch mit sauerstoffangereicherter Luft dem Tubus lediglich vorgelagert.

Diese Abweichung in der Versuchsdurchführung bei den verschiedenen Versuchsgruppen kann im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse geduldet werden, da in der Studie nicht die Anästhetika selbst miteinander verglichen werden sollen, sondern die Anästhesieverfahren und damit auch das Narkosemanagement. Zudem zeigen die Ergebnisse der peripheren Sauerstoffsättigung und des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks, dass die selbstständige Atmung in der MMF-Gruppe zu keiner nennenswerten Beeinflussung der Parameter führt und die Einatmung von sauerstoffangereicherter Luft durch den vorgelagerten Tubus daher eine ausreichende Standardisierung der Versuchsdurchführung gewährleistet.

### 4.1.6 Versuchstiere

Der Einfluss der Anästhetika auf die Vasoaktivität wird in der vorliegenden Studie an gesunden Kaninchen untersucht, um so zunächst grundlegende Erkenntnisse über die Wirkungen der Anästhetika an den Gefäßen zu erlangen. Für die Übertragung dieser Erkenntnisse auf die endotheliale Funktionsprüfung im Rahmen der Atheroskleroseforschung sind Folgestudien an atherosklerotisch veränderten Kaninchen notwendig, um zu prüfen, ob die vasoaktive Wirkung der Anästhetika durch die morphologischen Veränderungen und einen erhöhten Cholesterolspiegel beeinflusst wird.

Die im Rahmen von Atherosklerosestudien in Tierversuchen eingesetzten Kaninchen weisen zu Versuchsbeginn aufgrund einer mehrwöchigen vorausgehenden Diät zum Zwecke der Atheroskleroseinduktion bereits ein fortgeschrittenes Alter auf, das je nach Futterzusammensetzung und Versuchsplan schwanken kann (SKATULLA 1998). Bei den Versuchstieren der

Firma ProCorde GmbH beginnt die Fütterung mit einem Cholesterin-reichen Futter bei 20 Wochen alten Tieren. Nach einer 8-wöchigen Cholesterin-reichen Fütterung werden dann im Alter von 28 Wochen die gefäßsonographischen Untersuchungen durchgeführt. Obwohl in der vorliegenden Studie aus technischen Gründen überwiegend bis 14 Wochen alte Kaninchen eingesetzt wurden, lassen die an insgesamt vier Kaninchen mit einem Alter von 28-32 Wochen durchgeführten Versuche keine Alters- oder Gewichtsabhängigkeit der Versuchsergebnisse erkennen.

### **4.1.7      Versuchsplan**

Um die sonographischen Messungen an der A. carotis communis und der Aorta abdominalis über einen Zeitraum von 10 Minuten in minütlichen Abständen beim Kaninchen durchführen zu können, muss eine gute und stabile Hypnose und Relaxation der Tiere gewährleistet werden, da bereits geringgradige Bewegungen der Tiere zu Veränderungen des Gefäßausschnittes im Ultraschallbild und damit zu Messfehlern führen können. Zwar konnte in der Diabetes-Studie von VIERLING (Diss, in Vorb.) gezeigt werden, dass eine sonographische Untersuchung dieser Gefäße grundsätzlich auch beim wachen Kaninchen durchführbar ist, jedoch eignet sich diese Vorgehensweise nicht für kurz hintereinander folgende Messungen.

Nachteilig an der sich daraus ergebenden Notwendigkeit für eine Basisanästhesie ist dementsprechend deren Einfluss auf die untersuchten Messparameter. Inwiefern die Messparameter durch die Basisanästhesie beeinflusst werden, kann anhand eines Vergleichs der Vorwerte mit den „Wachwerten“ der Diabetes-Studie abgeschätzt werden.

Die nacheinander durchgeführte sonographische Untersuchung der A. carotis communis, der Aorta abdominalis und des Herzens bedingt eine Unterteilung des Versuches in drei Abschnitte. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass sich die Tiere zum Zeitpunkt der echokardiographischen Messung im letzten Versuchsabschnitt bereits deutlich länger in Narkose befinden und die auf eine Bolusgabe eintretenden Veränderungen dadurch gegebenenfalls schwächer oder stärker ausfallen können.

Im Falle der MMF-Gruppe erfolgt in einem vierten Versuchsabschnitt die Antagonisierung der Anästhesie mit AFN. Da die Antagonisierung aufgrund des damit verbundenen Erwachens der Tiere nur einmal pro Versuch durchgeführt werden kann, werden die eintretenden Veränderungen lediglich an der A. carotis communis gemessen. Weitere Untersuchungen sind

notwendig, um vergleichend die Wirkung der Antagonisten an der Aorta abdominalis und am Herzen darzustellen.

### **4.1.8 Überlegungen zur Blutdruckmessung**

Der beim Kaninchen invasiv über die Ohrarterie gemessene Blutdruck weist gute Übereinstimmungen mit dem Aortendruck auf (WESSLAU et al. 1984). Als nachteilig erweist sich bei dieser Methode der Blutdruckmessung allerdings die starke Beeinflussung des Gefäßtonus der Ohrarterie durch stressauslösende Faktoren (TALSETH et al. 1981). Zur Vermeidung von Blutdruckschwankungen sollte der Veneverweilkatheter daher möglichst proximal an der Ohrbasis liegen (TALSETH et al. 1981).

In der vorliegenden Studie gelang es bei insgesamt 26 % der Tiere aus der PROP-Gruppe nicht, den Blutdruck über die Ohrarterie zu bestimmen. Darüber hinaus kann zwar in allen drei Versuchsabschnitten ein Abfall des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks in der PROP-Gruppe nachgewiesen werden, aufgrund eines hohen Standardfehlers ist dieser aber im ersten Versuchsabschnitt nicht signifikant, während er im zweiten Versuchsabschnitt dagegen fast durchgehend signifikant ist. Als Ursache für diese Differenzen kann ein Messunvermögen des für die Humanmedizin konzipierten Datex-Gerätes diskutiert werden, da der mittlere Blutdruck in der PROP-Gruppe teilweise auf Werte unter 30 mmHg abgefallen ist. Als weitere Ursache muss man eine unzureichende Blutdruckmessung infolge einer Konstriktion der peripheren Blutbahn in Betracht ziehen.

### **4.1.9 Überlegungen zur plethysmographischen Amplitude**

Die plethysmographische Amplitude spiegelt die Durchblutung der peripheren Strombahn wieder, wobei eine Abflachung der Amplitudenhöhe deutliche Hinweise auf das Absinken des Blutdrucks und/ oder eine Konstriktion der peripheren Strombahn gibt (ERHARDT et al. 1989). Da die Amplitudenhöhe aber auch von Faktoren wie der Hautdicke und der Zeit, die die Klemme auf der Haut sitzt, beeinflusst wird, erscheint eine quantitative Auswertung der plethysmographischen Kurve nicht sinnvoll und ist aufgrund der gegebenen technischen Möglichkeiten in der vorliegenden Studie auch nicht durchführbar gewesen. Die subjektive Beschreibung des Amplitudenverlaufs soll lediglich eine Idee von dem Einfluss der untersuchten Anästhetika auf die periphere Gewebdurchblutung vermitteln, um die anderen Untersuchungsergebnisse in einem besseren Kontext interpretieren zu können.

### 4.1.10 Vergleich der Vorwerte mit den „Wachwerten“ der Diabetes-Studie

In der im gleichen Zeitraum stattfindenden Diabetes - Studie (VIERLING, Diss, in Vorb.) wird die vasoaktive Wirkung eines oralen Antidiabetikums aus einem *Hintonia latiflora*-Extrakt bei wachen, auf dem Schoß fixierten Kaninchen sonographisch an der *A. carotis communis* und der *Aorta abdominalis* untersucht. Die sonographische Untersuchungstechnik stimmt dabei mit der beschriebenen Methodik überein und auch die Versuchstiere entsprechen hinsichtlich ihrer Rasse, ihrem Alter und ihrer Gewichtsklasse den Versuchstieren der vorliegenden Studie. Als sonographische Messparameter werden ebenfalls der Gefäßdurchmesser und die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit der beiden Gefäße bestimmt. Als weitere Messparameter werden der mittlere Blutdruck, die Herzfrequenz und der Blutzuckerspiegel ermittelt.

Da man im Rahmen der Diabetes-Studie vor der Applikation des zu testenden Antidiabetikums Basalwerte bestimmt, können diese als sogenannte „Wachwerte“ mit den Vorwerten der bereits anästhesierten Tiere der vorliegenden Arbeit verglichen werden, um so den Einfluss der Basisanästhesie auf die Größe der Vorwerte abschätzen zu können.

## 4.2 Messergebnisse

### 4.2.1 Propofolanästhesie

Propofol ermöglichte bei allen Tieren dieser Versuchsgruppe in der gewählten Dosierung eine rasche, exzitationsfreie und gut steuerbare Anästhesie. Bei zwei der insgesamt 15 Versuchstiere kam es nach Narkoseeinleitung zu einem vorübergehenden Atemstillstand, der auf die atemdepressive Wirkung des Propofol zurückzuführen ist (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Eine Intubation und kontrollierte Beatmung der Tiere ist bei dieser Anästhesie daher immer empfehlenswert.

#### 4.2.1.1 Messparameter der Gefäßsonographie

Propofol bewirkt an der *A. carotis communis* und der *Aorta abdominalis* innerhalb des Messzeitraumes von zehn Minuten nach einer Bolusgabe eine Vasokonstriktion. Der **Gefäßdurchmesser** der *A. carotis communis* verkleinert sich dabei um insgesamt 15,2 % und der Gefäßdurchmesser der *Aorta abdominalis* um insgesamt 14,6 %. Ein Vergleich mit den

Wachwerten der Diabetes-Studie (VIERLING, in Vorb.) zeigt, dass die Vorwerte für den Gefäßdurchmesser der A. carotis communis nicht signifikant durch die bereits bestehende Anästhesie verändert sind, sondern dem Wachwert entsprechen. An der Aorta abdominalis dagegen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Wachwert und dem Vorwert der PROP-Gruppe. Die zum Zeitpunkt der Vorwert-Messung bestehende Vasokonstriktion der Aorta abdominalis in der PROP-Gruppe lässt sich dabei wahrscheinlich auf das zur Narkoseeinleitung verabreichte Propofol zurückführen.

Wie es nach dem Prinzip des Kontinuitätsgesetzes zu erwarten ist, erhöht sich bei einer Verkleinerung des Gefäßdurchmessers die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (NEUERBURG-HEUSLER und HENNERICI 1999). Im vorliegenden Falle kommt es zu einer Zunahme der **maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit (MSB)** in der A. carotis communis um 57,6 %, während die MSB in der Aorta abdominalis um 24,5 % ansteigt. Anhand eines Vergleichs der Vorwerte mit dem Wachwert aus der Diabetes-Studie kann keine Beeinflussung der Vorwerte durch die bereits bestehende Anästhesie nachgewiesen werden. DOURSOUT et al. (2002) konnten an der A. carotis und der Koronararterie bei Hunden mit Hilfe perivaskulärer Untraschallsonden ebenfalls eine Zunahme der maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit durch Propofol nachweisen.

Der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen vasokonstriktorischen Wirkung von Propofol an den beiden zentralen Gefäßen A. carotis communis und Aorta abdominalis steht eine in der Literatur beschriebene vasodilatative Wirkung von Propofol gegenüber: So konnten GACAR et al. (1995) an Koronararterien vom Rind in einer In-vitro-Studie eine direkte vasodilatative Wirkung von Propofol nachweisen und auch GOODCHILD und SERRAO (1989) beschreiben in einer Studie an anästhesierten Hunden eine direkte vasodilatative Wirkung des Anästhetikums an Arteriolen. Auch in anderen In-vitro-Studien an Aorten und Koronararterien verschiedener Tierarten wird eine vasodilatative Wirkung von Propofol beschrieben (PARK et al. 1992, CHANG und DAVIS 1993, YAMANOUE et al. 1994). Während NAKAMURA et al. (1992) in einer In-vitro-Studie an verschiedenen zentralen und peripheren Arterien des Hundes ebenfalls eine vasodilatative Wirkung des Propofols in hohen Dosierungen nachweisen können, stellten sie für klinisch relevante Dosierungen dagegen eine vasokonstriktorische Wirkung fest.

Die nur teilweise Übereinstimmung der vorliegenden Ergebnisse mit den Angaben aus der Literatur kann zum einen ebenfalls auf Unterschiede in der angewendeten Propofoldosierung zurückgeführt werden, zum anderen lassen sich die Ergebnisse von In-vitro-Studien auch nur bedingt auf das Tier übertragen und sind daher kritisch zu bewerten. Schließlich spielt auch

der Messzeitpunkt eine wichtige Rolle: Während in der vorliegenden Studie die unmittelbare Wirkung von Propofol auf die Vasoaktivität innerhalb der ersten Minuten nach Applikation getestet wurde, wird z.B. in der Studie von GOODCHILD und SERRAO (1989) eine Messung erst nach 30 Minuten durchgeführt. Eine Abhängigkeit der vasoaktiven Wirkung vom Messzeitpunkt wird auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit angedeutet, da einige über den 10-Minuten Messzeitraum hinaus aufgenommene Daten bezüglich des Gefäßdurchmessers der A. carotis communis ebenfalls eine Tendenz zur Vasodilatation aufweisen. Als Ursache für die Vasokonstriktion der A. carotis communis und der Aorta abdominalis kann ein reflektorisches Geschehen aufgrund der eintretenden Bradykardie und der Erniedrigung des MAP nach Propofolapplikation diskutiert werden.

Als weiterer sonographischer Messparameter der Gefäße wird die **maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB)** bestimmt. Sie ist ein Parameter, der unter anderem besonders vom peripheren Gefäßwiderstand abhängig ist. Ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand führt dabei zu einer Abnahme der MEB, während ein verminderter peripherer Gefäßwiderstand eine Zunahme der MEB bewirkt (SCHÄBERLE 1998). In der PROP-Gruppe kann sowohl an der A. carotis communis als auch an der Aorta abdominalis eine Abnahme der MEB um 32,0 % bzw. 35,4 % festgestellt werden, weshalb man von einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand während des zehnmütigen Messzeitraumes ausgehen kann. Als Ursache für den Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes kann diskutiert werden, ob der in der vorliegenden Studie an den beiden zentralen Gefäßen nachgewiesene vasokonstriktorische Effekt auch auf die Gefäße der Peripherie zutrifft. Der nachgewiesene Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes steht allerdings im Widerspruch zu der in zahlreichen Studien publizierten Auffassung, dass Propofol eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes bewirkt (BLAKE et al. 1988, CLAEYS et al. 1988, PAGEL und WALTIER 1993, WOUTERS et al. 1995, ROBINSON et al. 1997, DOURSOUT et al. 2002). Als mögliche Ursache kann auch hier wieder der unterschiedliche Messzeitraum diskutiert werden, da die genannten Studien nicht den unmittelbaren Einfluss innerhalb der ersten Minuten nach Propofolapplikation untersuchen.

#### 4.2.1.2 Messparameter der Echokardiographie und des Herz-Kreislauf-Monitorings

Die echokardiographische Untersuchung der Versuchstiere aus der PROP-Gruppe zeigt eine Verkleinerung des **Durchmessers des linken Ventrikels** sowohl **in der endsystolischen (LVESD)**; um 9,2 %) als auch in der **enddiastolischen Phase (LVEDD)**; um 10,8 %) auf. Die



sich aus diesen beiden Parametern ableitende **fractional shortening (FS)**; siehe Formel S. 33) vermindert sich um 6,6 % im Vergleich zum Vorwert. Die Abnahme der fractional shortening ist bis auf einen einzelnen Messzeitpunkt (M7) während der 10-minütigen Messung als nicht signifikant zu bewerten. Auch GAUSS et al. (1991) konnten in einer humanmedizinischen Studie keinen Einfluss von Propofol auf die fractional shortening feststellen. Die fractional shortening ist ein Messparameter, der eine Aussage über die Kontraktilität des Herzens macht, wobei die Aussagekraft aufgrund einer Abhängigkeit des Parameters von der Vor- und Nachlast sowie der Herzfrequenz eingeschränkt bleibt (SCHMAILZL 1994). Die in zahlreichen Studien beschriebene negativ-inotrope Wirkung von Propofol (BRÜSSEL et al. 1989, PAGEL und WALTIER 1993) äußert sich aufgrund einer gleichzeitigen Nachlastreduktion laut GAUSS et al. (1991) daher nicht in einer Abnahme der fractional shortening.

Die **Herzfrequenz** bei den Tieren aus der PROP-Gruppe verminderte sich im ersten Versuchsabschnitt innerhalb des Messzeitraumes um 15,1 %. Der Vorwert für die Herzfrequenz liegt mit  $209 \text{ min}^{-1}$  im physiologischen Rahmen (GÜTTNER 1993, ASTNER 1998) und unterscheidet sich auch nicht signifikant von dem Wachwert der Diabetes-Studie. Während in verschiedenen Studien bei anderen Tierarten und dem Menschen ebenfalls eine Abnahme der Herzfrequenz durch Propofol festgestellt werden konnte (BRÜSSEL et al. 1989, TRAMER et al. 1997), stimmt diese Beobachtung nicht mit der Aussage von BLAKE et al. (1988) überein, die beim Kaninchen eine tachykarde Wirkung von Propofol nachgewiesen haben. Während normalerweise ein Blutdruckabfall mit einer reflektorischen Erhöhung der Herzfrequenz einhergeht, erklären sich CULLEN et al. (1987) und ROCCHICCIOLI et al. (1989) die bei Propofol zu beobachtende Bradykardie bei gleichzeitiger Hypotonie mit einer herabgesetzten Einflussnahme des Barorezeptorreflexes infolge einer verminderten Aktivität vagaler und sympathischer Komponenten durch Propofol.

Sowohl der systolische, als auch der diastolische und der **mittlere Blutdruck (MAP)** sinken während des 10-minütigen Messzeitraumes deutlich ab, aufgrund eines relativ großen Standardfehlers ist dieser Blutdruckabfall im ersten Versuchsabschnitt jedoch statistisch nicht signifikant. Der MAP vermindert sich im ersten Versuchsabschnitt um 22,3 %. Der Vorwert für den MAP ist mit 65,71 mmHg bereits deutlich niedriger, als er für das Kaninchen in der Literatur beschrieben wird (DHASMANA et al. 1984, BLUM et al. 1992, ASTNER 1998). Auch der im Rahmen der eigenen Arbeit erhobene Vergleich des Vorwertes der PROP-Gruppe mit dem Wachwert aus der Diabetes-Studie weist auf einen signifikant erniedrigten

MAP der Propofol-anästhesierten Tiere hin. Diese Beobachtung kann zum einen durch eine hypotone Wirkung des Propofols erklärt werden, zum anderen kann eine Blutdruckmessung beim wachen Tier einen stressbedingten Anstieg des Blutdrucks bewirken.

Die hypotone Wirkung des Propofols wird in zahlreichen Studien beschrieben (CLAEYS et al. 1988, BRÜSSEL et al. 1989, EBERT et al. 1992). Als Ursache für die Hypotension wird dabei zum einen eine kardiodepressive Wirkung von Propofol angeführt (BLAKE et al. 1988, BRÜSSEL et al. 1989, PAGEL und WALTIER 1993), zum anderen wird hierfür die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes verantwortlich gemacht (CLAEYS et al. 1988, ROBINSON et al. 1997). In der vorliegenden Arbeit kann man dagegen aufgrund der Abflachung der plethysmographischen Amplitude und der verminderten MEB sowie der zumindest an den zentralen Gefäßen nachgewiesenen vasokonstriktorisches Wirkung von Propofol auf einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand innerhalb des Messzeitraumes schließen. Da im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung kein Hinweis auf eine kardiodepressive Wirkung von Propofol zu erhalten war, die den Blutdruckabfall erklären könnte, steht der beobachtete Blutdruckabfall scheinbar im Konflikt mit den anderen Untersuchungsergebnissen. Eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch könnte sein, dass es aufgrund des erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes auch an der Ohrarterie zu einer Vasokonstriktion kommt, die eine aussagekräftige Messung des Blutdrucks nicht ermöglicht. Damit würde auch erklärt werden, warum die Blutdruckmessung in der PROP-Gruppe bei 26 % der Versuchstiere nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte und warum der Blutdruckabfall im ersten Versuchsabschnitt nicht signifikant ist.

Die Amplitude der **plethysmographischen Kurve** flacht auf die Bolusgabe hin zunächst ab, um dann am Ende der Messreihe sogar über die Ausgangswerte hinweg anzusteigen. Die ab der 7. Minute nach Bolusgabe zu beobachtende Vergrößerung der plethysmographischen Amplitude über die Ausgangssituation hinaus kann auf eine nun eintretende Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zurückgeführt werden, wie er auch in der Literatur im Zusammenhang mit Propofol beschrieben wird.

Aufgrund einer kontinuierlichen Beatmung der Versuchstiere aus der PROP-Gruppe kann eine während des gesamten Messzeitraumes über der physiologischen Grenze von 90 % liegende **periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)** und ein ebenfalls nicht signifikant veränderter **endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck (ETCO<sub>2</sub>)** beobachtet werden.

### 4.2.2 Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesie

Die intravenös verabreichte KX-Kombinationsanästhesie ermöglichte in der vorliegenden Studie eine schnelle und exzitationsfreie Narkoseeinleitung der Tiere. Auffällig war die innerhalb der Versuchsgruppe stark schwankende Wirkungsdauer der Anästhetika in der angewendeten Dosierung, die bei einigen Tieren ein mehrfaches Nachdosieren zwischen den Versuchsabschnitten notwendig machte. Eine Abhängigkeit des Narkosemittelbedarfs vom Gewicht und Alter der Tiere kann in dem Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Die Aufwachphase war durch ein plötzliches Erwachen der Tiere gekennzeichnet, das gelegentlich von Exzitationen begleitet war. Aufgrund der kardiodepressiven Wirkung von KX bei intravenöser Applikation, der Schwankungen in der Wirkungsdauer und dem trotz kontinuierlichem Herzkreislauf-Monitoring unerwartet eintretendem Erwachen der Tiere, muss die KX-Kombinationsanästhesie der vorliegenden Arbeit als schlecht steuerbar beurteilt werden.

#### 4.2.2.1 Messparameter der Gefäßsonographie

Die KX-Kombinationsanästhesie bewirkt sowohl an der A. carotis communis als auch an der Aorta abdominalis eine Vasodilatation. Der Durchmesser der A. carotis communis vergrößert sich dabei um 7,5 %, während der Durchmesser der Aorta abdominalis um 6,2 % zunimmt. Die Vergrößerung des **Gefäßdurchmessers** geht infolge des Kontinuitätsgesetzes erwartungsgemäß mit einer Abnahme der **MSB** einher. Die MSB in der A. carotis communis sinkt um 38,3 % ab, während man in der Aorta abdominalis eine Reduktion um 33,3 % beobachten kann. Auch die verminderte Kontraktilität des Herzens infolge der KX-Kombinationsanästhesie kann als Ursache für die Abnahme der MSB angeführt werden. Ein Vergleich der Vorwerte der Tiere aus der KX-Gruppe mit den Wachwerten aus der Diabetes-Studie ergibt sowohl für den Gefäßdurchmesser als auch für die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit keine signifikanten Abweichungen, weshalb eine Einflussnahme der Basisanästhesie auf die Messungen weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Über die vasoaktive Wirkung von Ketamin liegen in der Literatur unterschiedliche Angaben vor. Während man einerseits aufgrund einer sympathomimetischen Wirkung und gesteigerten Katecholaminfreisetzung durch Ketamin eine über  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren der Gefäßwände vermittelte vasokonstriktorische Wirkung vermutet (WRIGHT 1982), ist in verschiedenen In-vitro-Studien eine vasodilatative Wirkung nachgewiesen worden, die in erster Linie auf eine

Hemmung des spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms durch Ketamin zurückgeführt wird (RATZ et al. 1993, YAMAZAKI et al. 1995). Die vasodilatative Wirkung von Ketamin konnte in In-vitro-Studien auch an Gefäßen von Kaninchen nachgewiesen werden (KANMURA et al. 1993, RATZ et al. 1993, YAMAZAKI et al. 1995). Inwiefern auch eine vaskonstriktorische Wirkung aufgrund eines sympathomimetischen Effekts von Ketamin für diese Tierart zutrifft bleibt unklar, da beim Kaninchen unmittelbar auf eine Ketaminapplikation hin eine kardiodepressive Wirkung nachgewiesen wurde, die im Gegensatz zu dem herzkreislaufstimulierenden Effekt von Ketamin bei anderen Tierarten steht (CLANACHAN et al. 1976, SANFORD und COLBY 1980, PEETERS et al. 1988).

Die vasoaktive Wirkung von Xylazin wird in der Literatur ebenfalls unterschiedlich beschrieben. Während einerseits eine vasokonstriktorische Wirkung über periphere postsynaptische  $\alpha$ -Adrenozeptoren angenommen wird (HASKINS et al. 1986, WAGNER et al. 1991), können CHIBA und TSUKADA (1990) eine vasodilatative Wirkung an der A. carotis der Ratte nachweisen, die sie mit einer antagonistischen Wirkung von Xylazin an den peripheren  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren erklären. LEE et al. (1990) konnten sonographisch an der A. carotis der Ziege nach Xylazinapplikation eine Zunahme des Gefäßdurchmessers bei unveränderter Blutflussgeschwindigkeit feststellen, die sie sich ebenfalls mit einer hemmenden Wirkung von Xylazin an  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren erklären. Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene vasodilatatorische Wirkung der KX-Kombinationsanästhesie kann demnach auf eine Hemmung des spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms durch Ketamin oder eine antagonistische Wirkung von Xylazin an peripheren  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren zurückgeführt werden.

Als weiterer sonographischer Messparameter wurde an den beiden Gefäßen die **MEB** bestimmt. Während es in der A. carotis communis zu einer Abnahme der MEB um 32,8 % kommt, kann man in der Aorta abdominalis eine leichte, aber nicht signifikante Zunahme der MEB feststellen. Die Abnahme der MEB in der A. carotis communis weist auf einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand hin (SCHÄBELE 1998). Dieser erhöhte periphere Gefäßwiderstand wird auch von KLIDE et al. (1975) nachgewiesen und kann auf die vasokonstriktorische Wirkung von Xylazin über periphere  $\alpha$ -Adrenozeptoren zurückgeführt werden (HASKINS et al. 1986). Das unterschiedliche Verhalten der MEB in den beiden untersuchten Gefäßen wiederum kann durch das unterschiedliche Endstromgebiet erklärt werden.

### 4.2.2.2 Messparameter der Echokardiographie und des Herz-Kreislauf-Monitorings

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung zur Bestimmung des Einflusses der KX-Anästhesie auf die Herzkontraktilität fällt eine Zunahme sowohl des **LVESD** (um 25,0 %) als auch des **LVEDD** (um 8,9 %) auf. Während BREITHARDT (2001) ebenfalls eine signifikante Zunahme des LVESD unter KX-Anästhesie beim Kaninchen feststellen konnte, erschien im Gegensatz zur vorliegenden Studie der LVEDD anästhesierter Kaninchen dagegen gegenüber wachen Kaninchen tendenziell erniedrigt. Die aus den beiden Parametern abgeleitete **fractional shortening** vermindert sich in der vorliegenden Arbeit auf die Bolusapplikation hin um 22,5 %. Auch BREITHARDT (2001) konnte bei KX-anästhesierten Kaninchen eine gegenüber wachen Tieren verminderte FS feststellen, die sie als Ausdruck einer negativ-inotropen Wirkung der Anästhetika interpretiert.

Die negativ-inotrope Wirkung von Ketamin ist bereits in verschiedenen Studien festgestellt worden (DOWDY und KAYA 1968, GOLDBERG 1970). Während bei einigen Tierarten und dem Menschen diese negativ-inotropen Eigenschaften des Ketamin durch eine ebenfalls eintretende Sympathikusstimulierung scheinbar überlagert werden (ADAMS 1997), überwiegt beim Kaninchen die kardiodepressive Wirkung (CLANACHAN et al. 1976, SANFORD und COLBY 1980, PEETERS et al. 1988).

Auch Xylazin führt am Herzen zu einer verminderten Kontraktilität (FOSSE et al. 1987, WAGNER et al. 1991), so dass die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene negativ-inotrope Wirkung der KX-Kombinationsanästhesie durch ein synergistisches Zusammenspiel der beiden Komponenten erklärt werden kann.

Die zum Zeitpunkt der Vorwert-Messung im ersten Versuchsabschnitt ermittelte **Herzfrequenz** ist mit  $183 \text{ min}^{-1}$  signifikant gegenüber dem Wachwert der Diabetes-Studie vermindert, so dass man davon ausgehen kann, dass die Basisanästhesie bereits einen Einfluss auf die Herzfrequenz ausgeübt hat.

Auf die Bolusapplikation hin kommt es im ersten Versuchsabschnitt zu einer Abnahme der Herzfrequenz um 14,7 %. Die bradykarde Wirkung der KX-Kombinationsanästhesie stimmt mit der in der Literatur beschriebenen Bradykardie unter Ketamin- (CLANACHAN et al. 1976, SANFORD und COLBY 1980) und unter Xylazineinfluss (KLIDE et al. 1975, CAMPBELL et al. 1979, SANFORD und COLBY 1980, FOSSE et al. 1987) beim Kaninchen überein und wird auch in anderen Studien beschrieben (SANFORD und COLBY 1980, ASTNER 1998, BREITHARDT 2001). Da eine Abnahme der Herzfrequenz auch zu einer

verminderten Kontraktilität des Herzens führt, lässt sich die erwähnte Reduktion der fractional shortening auch darauf zurückführen (SCHMAILZL 1994).

Der **MAP** ist zum Zeitpunkt der Vorwert-Messung im ersten Versuchsabschnitt signifikant gegenüber dem MAP von wachen Kaninchen erniedrigt, wie ein Vergleich mit dem Wert aus der Diabetes-Studie aufzeigt.

Innerhalb des 10-minütigen Messzeitraumes nach der Bolusapplikation im ersten Versuchsabschnitt kommt es in der KX-Gruppe dagegen zu einem signifikanten Anstieg des MAP um 18,9 %. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von SANFORD und COLBY (1980), die während der ersten zehn Minuten nach einer intramuskulären KX-Applikation einen Blutdruckabfall beim Kaninchen um 30 % nachweisen konnten. Auch ASTNER (1998) stellt beim Kaninchen einen auf eine intramuskuläre KX-Gabe hin eintretenden signifikanten Blutdruckabfall innerhalb der ersten Minuten fest. Als Erklärung für diese widersprüchlichen Versuchsergebnisse können Abweichungen in der Versuchsdurchführung diskutiert werden. So liegt z.B. die Dosierung der vorliegenden Studie mit 6 mg/kg KGW Ketamin und 0,6 mg/kg KGW Xylazin deutlich unter den Dosierungen, die in der Studie von SANFORD und COLBY (1980) und der Studie von ASTNER (1998) untersucht wurden (35 bzw. 50 mg/kg KGW Ketamin und 5 bzw. 4 mg/kg KGW Xylazin). Auch die Art der Applikation unterscheidet sich in den Studien; während in der vorliegenden Studie eine intravenöse Injektion durchgeführt wird, wird sowohl in der Studie von SANFORD und COLBY (1980) als auch in der Studie von ASTNER (1989) eine intramuskuläre Injektion beschrieben.

Der Einfluss von Ketamin auf den Blutdruck ist bei den verschiedenen Tierarten unterschiedlich. Während Ketamin beim Menschen und einigen Tierarten aufgrund einer sympathomimetischen Wirkung einen Anstieg des Blutdrucks bewirkt (WRIGHT 1982, LARSEN 2002a), steht beim Kaninchen und einigen anderen Tierarten eine kardiodepressive Wirkung im Vordergrund, die mit einem Abfall des MAP als Folge der negativ-inotropen und chronotropen Wirkung am Herzen einhergeht.

Der Einfluss von Xylazin auf den Blutdruck wird mit seiner Wirkung an peripheren und zentralen  $\alpha$ -Adrenozeptoren erklärt. Demnach bewirkt Xylazin über periphere  $\alpha$ -Adrenozeptoren zunächst einen initialen Blutdruckanstieg, auf den eine über prä- und postsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren vermittelte Hypotension infolge zentraler Stimulation folgt (LÖSCHER 2003). Während AZIZ und MARTIN (1978) diesen biphasischen Blutdruckverlauf auch beim Kaninchen nachweisen konnten, kommt es laut CAMPBELL et al. (1979) und

## DISKUSSION

---

SANFORD und COLBY (1980) lediglich zu einer hypotensiven Phase beim Kaninchen. Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Blutdruckanstieg kann durch die initial blutdrucksteigernde Wirkung von Xylazin aufgrund einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes über die vasokonstriktorische Wirkung von Xylazin an peripheren Gefäßen erklärt werden. Eine längerfristige Messung des Blutdruckverlaufs unter dem Einfluss von KX in der vorliegenden Arbeit wäre zum besseren Vergleich mit vorliegenden Studien aufschlussreich gewesen.

Die **plethysmographische Amplitude** der KX-Gruppe flacht auf die Bolusgabe hin zunächst deutlich ab, um sich dann innerhalb des Messzeitraumes von zehn Minuten wieder der Ausgangssituation anzugleichen. Da laut ERHARDT et al. (1989) eine Abflachung der plethysmographischen Amplitude auf eine Hypotension und/ oder eine Konstriktion der peripheren Strombahn zurückzuführen ist und im vorliegenden Fall ein signifikanter Blutdruckanstieg nachgewiesen werden konnte, erklärt sich das Verhalten der plethysmographischen Amplitude mit einer Konstriktion der peripheren Gefäße. Während man also an den zentralen Gefäßen A. carotis communis und Aorta abdominalis eine Vasodilatation nachweisen kann, wirkt sich die KX-Anästhesie an der terminalen Strombahn scheinbar gegenteilig aus, so dass man zwischen einer zentralen und einer peripheren Gefäßwirkung unterscheiden muss. Eine Vasokonstriktion peripherer Gefäße und ein daraus resultierender erhöhter peripherer Gefäßwiderstand erklären auch den nachgewiesenen Blutdruckanstieg. Die Abnahme der MEB in der A. carotis communis deutet ebenfalls auf einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand hin.

Aufgrund einer ständigen Beatmung der Tiere weist die  $SpO_2$  in der KX-Gruppe nur geringgradige Schwankungen auf und sinkt zu keinem Zeitpunkt unter die physiologische Grenze von 90 %. Der innerhalb der ersten halben Minute nach Bolusgabe eintretende signifikante Abfall des  $ETCO_2$  lässt sich durch die kardiodepressive Wirkung von Ketamin-Xylazin erklären, die unmittelbar nach der Bolusgabe am stärksten in Erscheinung tritt. Durch die eingeschränkte Herzarbeit kommt es zu einer verminderten Durchblutung der Lungen und dadurch zu einer herabgesetzten  $CO_2$ -Abgabe an die Expirationsluft.

### 4.2.3 Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Kombinationsanästhesie

Die MMF-Kombinationsanästhesie wurde aufgrund ihrer starken kardiodepressiven Wirkung zur Narkoseeinleitung intramuskulär verabreicht, wobei eine volle Wirkung nach 5 bis 10 Minuten eintrat. Dieses Anästhesieverfahren ermöglichte bei allen Tieren aus der Versuchsgruppe eine exzitationsfreie und komplikationslose Narkose, die aufgrund der Antagonisierbarkeit durch eine Atipamezol-Flumazenil-Nalaxon (AFN)-Mischung gut steuerbar ist. Die Tiere wiesen während der gesamten Versuchsdauer eine stabile selbstständige Atmung auf, die eine Beatmung über das Beatmungsgerät nicht nötig machte. Durch eine Vorlagerung des Beatmungsschlauchs vor den Tubus wurde jedoch gewährleistet, dass auch die Tiere der MMF-Gruppe sauerstoffangereicherte Luft während der Versuchsdurchführung eingeatmet haben. Obwohl es wünschenswert gewesen wäre, die Versuchsbedingungen für die drei Versuchsgruppen einheitlich zu gestalten, war das im vorliegenden Fall praktisch nicht durchführbar. Mit den gewählten Dosierungen der MMF-Kombinationsanästhesie für die Narkoseeinleitung und die Testboli konnte ein während der gesamten Versuchsdurchführung gleichmäßig anhaltendes Hypnosestadium mit guter Muskelrelaxation erzielt werden, so dass eine zusätzliche Nachdosierung zwischen den Versuchsabschnitten nicht notwendig war.

#### 4.2.3.1 Messparameter der Gefäßsonographie

Die MMF-Kombinationsanästhesie führt an der A. carotis communis und der Aorta abdominalis zu unterschiedlichen vasoaktiven Reaktionen. Während man an der A. carotis communis keine signifikante Veränderung des Gefäßdurchmessers innerhalb des 10-minütigen Messzeitraumes feststellen kann, kommt es an der Aorta abdominalis zu einer Zunahme des **Gefäßdurchmessers** um 7,7 %. Die **MSB** sinkt in beiden Gefäßen ab. In der A. carotis communis vermindert sie sich dabei um 36,4 %, während es in der Aorta abdominalis zu einer Abnahme der MSB um 36,0 % kommt. Die Abnahme der MSB in der A. carotis communis lässt sich nicht wie im Falle der Aorta abdominalis durch die Zunahme des Gefäßdurchmessers erklären und muss daher auf die negativ-inotrope und -chronotrope Wirkung der Kombinationsanästhesie sowie einen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes zurückgeführt werden. Ein Vergleich der Vorwerte für den Gefäßdurchmesser und die MSB der beiden Gefäße mit den Vorwerten wacher Tiere aus der Diabetes-Studie ergibt keine signifikanten Unterschiede, so



dass man von keiner nennenswerten Beeinflussung der Messparameter durch die Basisanästhesie ausgehen kann.

Während man einerseits weiß, dass Medetomidin als  $\alpha_2$ -Agonist über periphere postsynaptische  $\alpha$ -Adrenozeptoren eine vasokonstriktorische Wirkung an arteriellen und venösen Gefäßwänden ausübt (RUFFOLO 1985), kommt es andererseits über eine zentrale Senkung des Sympathikustonus zu einer gegenteiligen Wirkung (HAYASHI und MAZE 1993). Auch Fentanyl bewirkt über eine Hemmung der sympathischen Aktivität eine Vasodilatation (FREYE 1991b). Laut REVES et al. (1985) kommt es auch durch Midazolam an Venen zu einer Vasodilatation. Die unterschiedliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Substanzen kann als Ursache für die nachgewiesene unterschiedliche vasoaktive Wirkung der MMF-Kombinationsanästhesie an der A. carotis communis und der Aorta abdominalis angeführt werden. Inwiefern sich die beteiligten Substanzen dabei potenzieren oder gegenseitig in ihrer Wirkung aufheben, muss in weiteren Untersuchungen unter experimentellen Bedingungen erforscht werden.

Der Verlauf der **MEB** in der A. carotis communis lässt keine klare Tendenz erkennen und verhält sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedlich zum Vorwert. Die MEB in der Aorta abdominalis dagegen sinkt um 27,1 % ab und deutet damit auf einen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes hin, der wie bereits erwähnt, auch den Abfall der MSB erklärt. Die Wirkung von Medetomidin auf den peripheren Gefäßwiderstand ist aufgrund seiner Wirkung an peripheren und zentralen  $\alpha$ -Adrenozeptoren zweigeteilt. Zum einen kommt es aufgrund einer postsynaptischen Rezeptorerregung an den Gefäßen zu einer Vasokonstriktion und damit zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes (RUFFOLO 1985), zum anderen bewirkt die zentrale Herabsetzung des Sympathikustonus eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. LÖSCHER (2003) erklärt sich damit den bei einigen Tierarten zu beobachtenden biphasischen Blutdruckverlauf. Obwohl man beim Kaninchen lediglich eine hypotensive Phase nachweisen konnte (BLUM et al. 1992, HELLEBREKERS et al. 1997), kann es auch hier im Zuge einer Gegenregulation zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes kommen. Midazolam bewirkt eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (REVES et al. 1985) und auch bei Fentanyl kann man aufgrund seiner vasodilatativen Wirkung (FREYE 1991a, FREYE 1991b) von einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes ausgehen. Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes bei gleichzeitigem Anstieg des MAP kann aufgrund der beschriebenen Wirkungen der einzelnen Komponenten vorrangig mit einer vasokonstriktiven Wirkung durch Medetomidin erklärt werden.

### 4.2.3.2 Messparameter der Echokardiographie und des Herz-Kreislauf-Monitorings

Die echokardiographische Untersuchung der Tiere aus der MMF-Gruppe ergibt eine Zunahme des **LVESD** um 8,7 % und eine Zunahme des **LVEDD** um 3,5 %. Die sich aus diesen beiden Messwerten errechnende **fractional shortening** vermindert sich dabei um 12,6 %.

Während für Fentanyl in niedrigen Dosierungen negativ-inotrope Eigenschaften weitgehend ausgeschlossen werden können, können in hohen Dosierungen negativ-inotrope Wirkungen festgestellt werden (STRAUER 1972). Auch Midazolam bewirkt laut REVES et al. (1985) eine Reduktion der Kontraktilität des Myokards und eine verminderte Ventrikelfüllung. Insgesamt betrachtet besitzt Midazolam ihrer Meinung nach allerdings keine gravierenden hämodynamischen Eigenschaften. Auch Medetomidin scheint am Herzen keinen direkten Effekt auszuüben, da postsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren im Myokard nicht vorkommen (HAYASHI und MAZE 1993). Die durch die zentral bedingte Senkung des Sympathikustonus hervorgerufene Abnahme der Herzfrequenz (HAYASHI und MAZE 1993) dagegen bewirkt aufgrund des kausalen Zusammenhangs zwischen Herzfrequenz und Herzkontraktilität eine Abnahme der Kontraktilität (SCHMAILZL 1994).

Die **Herzfrequenz** sinkt unter dem Einfluss von MMF 30 Sekunden nach der Bolusgabe im ersten Versuchsabschnitt um 41,0 % ab. Bereits eine Minute nach Bolusgabe ist die Herzfrequenz nur noch um 29,0 % gegenüber dem Vorwert vermindert, die Ausgangswerte werden allerdings während der 10-minütigen Messung nicht wieder erreicht. Die anhaltende bradykarde Wirkung der MMF-Kombinationsanästhesie äußert sich auch in einem bereits signifikant erniedrigten Vorwert der MMF-Gruppe durch die Basisanästhesie, wie ein Vergleich mit dem Wachwert aus der Diabetes-Studie aufzeigt.

Die bradykarde Wirkung von Medetomidin konnte bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (STENBERG 1989, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). BLUM et al. (1992) stellten eine Reduktion der Herzfrequenz beim Kaninchen um 40 % durch Medetomidin fest. Der Einfluss von Midazolam auf die Herzfrequenz wird unterschiedlich beschrieben. Während JONES et al. (1979) eine Zunahme der Herzfrequenz durch Midazolam feststellten, kommt es laut SAKAMOTO et al. (1994) zu keiner Einflussnahme auf die Herzfrequenz. Dagegen führt Fentanyl zu einer Abnahme der Herzfrequenz, die zum einen auf einen zentral erhöhten Vagustonus und zum anderen auch auf einen direkten negativ-chronotropen Effekt zurückgeführt wird (PATSCHE et al. 1976). DHASMANA et al. (1982) konnten beim Kaninchen eine 50 %ige Reduktion der Herzfrequenz durch Fentanyl in

einer Dosierung von 25 µg/kg KGW nachweisen. Die in der vorliegenden Studie nachgewiesene Abnahme der Herzfrequenz durch die MMF-Kombinationsanästhesie entspricht auch den Ergebnissen von ASTNER (1998), die eine Abnahme um maximal 35 % nachweisen konnte.

Der **MAP** in der MMF-Gruppe steigt in der ersten Minute nach Bolusapplikation im ersten Versuchsabschnitt um 17,0 % signifikant an, bereits zwei Minuten nach Bolusgabe werden allerdings wieder die Ausgangswerte erreicht. Auch ASTNER (1998) konnte einen initialen Blutdruckanstieg beim Kaninchen durch eine MMF-Kombinationsanästhesie innerhalb der ersten Minute feststellen. Dem Absinken des Blutdrucks auf das Niveau der Ausgangswerte innerhalb der ersten zehn Minuten folgt in der Studie von ASTNER (1998) ein signifikanter Blutdruckabfall, der in der vorliegenden Studie aufgrund des auf 10 Minuten begrenzten Messzeitraumes nicht nachgewiesen werden konnte.

Der für den  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonisten Medetomidin bei verschiedenen Tierarten beschriebene biphasische Blutdruckverlauf aufgrund einer peripheren Vasokonstriktion und einer gleichzeitig zentralen sympathikushemmenden Wirkung konnte außer in der Studie von ASTNER (1998) beim Kaninchen bislang nicht nachgewiesen werden. Wie auch bei dem ebenfalls zu den  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonisten zählenden Xylazin wird beim Kaninchen lediglich eine hypotensive Phase beschrieben (BLUM et al. 1992), die sich HELLEBREKERS et al. (1997) mit einer verminderten Sensitivität der peripheren Gefäße des Kaninchens gegenüber dem vasoaktiven Effekt von  $\alpha_2$ -Agonisten erklären. Da der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Blutdruckanstieg nur während der ersten Minute nach Bolusgabe eintritt, kann der fehlende Nachweis des biphasischen Blutdruckverlaufs durch Medetomidin beim Kaninchen in den vorherigen Studien eventuell auf die unterschiedliche Wahl der Messzeitpunkte zurückgeführt werden.

Während Midazolam eine blutdrucksenkende Wirkung zugeschrieben wird und daher nicht für den beobachteten Blutdruckanstieg verantwortlich sein kann (REVES et al. 1985), bewirkt Fentanyl laut DHASMANA et al. (1982) über eine verstärkte Katecholaminfreisetzung einen vorübergehenden Blutdruckanstieg. Diese Beobachtungen stimmen nicht mit denen von PATSCHKE et al. (1976) überein, die in den ersten Minuten nach Fentanylapplikation einen Blutdruckabfall infolge einer peripheren Venendilatation nachweisen konnten.

Auf die Bolusapplikation hin kommt es in der MMF-Gruppe genauso wie in der KX-Gruppe zunächst zu einer Abflachung **der plethysmographischen Amplitude**, die sich während des

10-minütigen Messzeitraumes dann wieder der Ausgangssituation angleicht. Auch hier deutet die Abflachung der plethysmographischen Amplitude auf eine Vasokonstriktion der Gefäße der terminalen Strombahn hin, so dass man auch im Falle der MMF-Anästhesie im Hinblick auf ihre vasoaktive Wirkung zwischen zentralen und peripheren Gefäßen unterscheiden muss. Die nachgewiesene Abnahme der MSB und MEB in der Aorta abdominalis sowie der initiale Blutdruckanstieg können ebenfalls durch eine Vasokonstriktion peripherer Gefäße und einen dadurch bedingten erhöhten peripheren Gefäßwiderstand erklärt werden.

Obwohl die Tiere aus der MMF-Gruppe nicht beatmet wurden, werden entgegen der Beobachtungen von ASTNER (1998), die bei nicht beatmeten Tieren während einer MMF-Anästhesie einen Abfall des  $\text{SpO}_2$  unter 80 % feststellen konnte, in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen des  $\text{SpO}_2$  während des Messzeitraumes festgestellt. Diese unterschiedlichen Beobachtungen lassen sich durch die mittelbare Sauerstoffsubstitution in der vorliegenden Arbeit erklären.

Der signifikante Abfall des  $\text{ETCO}_2$  während der ersten halben Minute nach Bolusgabe kann wie bei der KX-Gruppe durch die kardiodepressive Wirkung der MMF-Kombinationsanästhesie und der daraus resultierenden Minderdurchblutung der Lungenarterien erklärt werden.

#### 4.2.4 Die Antagonisierung durch Atipamezol-Flumazenil-Naloxon

Die Applikation der in einer Mischspritze aufgezogenen Antagonisten der MMF-Kombinationsanästhesie erfolgte subkutan im Bereich der linken und rechten Flanke. Die durchschnittliche Zeit bis zum Erwachen der Tiere und dem Abbruch der Messungen betrug 5 bis 7 Minuten. Dies entspricht auch den Untersuchungsergebnissen von ASTNER (1998), die ein Erwachen der Tiere nach intramuskulärer Applikation der Antagonisten in einem Zeitraum von 2 bis 7 Minuten feststellen konnte. Bei allen Tieren verlief die Aufwachphase ruhig und ohne Zwischenfälle; spätestens 30 Minuten nach Injektion der Antagonisten war bei allen Kaninchen der Stellreflex wieder vollständig vorhanden. Obwohl sie zu diesem Zeitpunkt noch einen sedierten Eindruck machten, konnten sie sich selbstständig fortbewegen und reagierten auf Reize aus der Umwelt.

Die sonographischen Messparameter erfasste man in der Zeit von der Applikation der Antagonisten bis zum Erwachen der Tiere wie im ersten Versuchsabschnitt an der A. carotis com-

munis. Auf die Applikation der Antagonisten hin zeigte sich eine **Vasokonstriktion** der A. carotis communis um 6,4 %. Die **MSB** erhöht sich erwartungsgemäß um bis zu 27,8 %. Die **MEB** verändert sich nicht signifikant, es lässt sich aber eine tendenzielle Zunahme während des 5 bis 7-minütigen Messzeitraumes erkennen, die auf einen verminderten peripheren Gefäßwiderstand hindeutet.

Die **Herzfrequenz** steigt auf die Applikation der Antagonisten hin um 21,9 % an, während der **MAP** um 22,5 % abfällt. Auch ASTNER (1998) konnte einen Herzfrequenzanstieg und einen Blutdruckabfall auf die Antagonisierung der Kombinationsanästhesie durch Atipamezol-Flumazenil-Naloxon feststellen. Der Anstieg der Herzfrequenz wird von allen drei Komponenten des Antagonistengemisches verursacht; sowohl Atipamezol (SAVOLA 1989, RECTOR et al. 1998) als auch Flumazenil (WHITWAM 1995) und Naloxon (PADDLEFORD und SHORT 1973) haben als Antagonisten eine positiv chronotrope Wirkung. Atipamezol hebt die Vasokonstriktion durch Medetomidin auf und induziert unmittelbar auf die Applikation einen signifikanten Blutdruckabfall (VAINIO 1990, DOBROMYLSKYJ 1996, DENNIS und DARRYL 2002). Eine Atipamezolinjektion in Abwesenheit von  $\alpha_2$ -Agonisten würde dagegen keinen Blutdruckabfall bewirken. TENDILLO et al. (1996) konnten beim Schwein sogar einen signifikanten Anstieg des mittleren Blutdrucks feststellen. Die hypotone Wirkung des Atipamezol kann durch den potentiell blutdrucksteigernden Effekt von Flumazenil (WHITWAM 1995) und Naloxon (PADDLEFORD und SHORT 1973) nicht ausgeglichen werden.

Auf die Applikation der Antagonisten hin kommt es zu einer Amplitudenerhöhung der **plethysmographischen Kurve**, die ebenso wie der tendenzielle Anstieg der MEB auf eine erhöhte Durchblutung der terminalen Strombahn und einen verminderten peripheren Gefäßwiderstand hinweist. Der auf die Antagonisierung eintretende Blutdruckabfall kann durch diese erhöhte Durchblutung der terminalen Strombahn aufgrund einer vasodilatativen Wirkung der Antagonisten an peripheren Gefäßen erklärt werden. Die vasoaktive Wirkung der Antagonisten ist demnach ebenfalls für zentrale und periphere Gefäße unterschiedlich. Der an der A. carotis communis nachgewiesene vasokonstriktorische Effekt der Antagonisten kann dabei als ein reflektorischer Vorgang dieses zentralen Gefäßes auf die Hypotension interpretiert werden.

Auf die AFN-Gabe hin werden weder der **ETCO<sub>2</sub>** noch der **SpO<sub>2</sub>** signifikant verändert.

### 4.3 Schlussbetrachtung und Ausblick

#### 4.3.1 Vasoaktiver und hämodynamischer Einfluss der drei Anästhesieverfahren nach Bolusgabe im Vergleich

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass alle drei Anästhesiemethoden einen vasoaktiven Einfluss an den untersuchten Gefäßen ausüben und zudem eine mehr oder weniger stark ausgeprägte echokardiographisch nachweisbare Wirkung auf das Herz besitzen.

Der vasoaktive Einfluss von Propofol in der gewählten Dosierung äußert sich sowohl an der A. carotis communis als auch an der Aorta abdominalis in einer für 5 bis 7 Minuten nach Bolusgabe signifikanten Vasokonstriktion bei gleichzeitiger Zunahme der MSB, Abnahme der MEB und einer Blutdrucksenkung. Die Abnahme der MEB deutet dabei ebenso wie das Abflachen der plethysmographischen Amplitude auf eine Vasokonstriktion peripherer Gefäße und einen daraus resultierenden erhöhten peripheren Gefäßwiderstand hin. Diese Beobachtungen stimmen nicht mit den in der Literatur beschriebenen Auswirkungen von Propofol auf das kardiovaskuläre System überein, nach denen Propofol eine Vasodilatation (YAMANOUE et al. 1994, GACAR et al. 1995, CHANG und DAVIS 1993) und Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes bedingt (GOODCHILD und SERRAO 1989). Dieser Unterschied ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen, in der vorliegenden Studie der unmittelbare Einfluss der Anästhetika in den ersten Minuten nach einer Bolusgabe untersucht wird. Die Auswirkungen eines Propofol-Bolus auf die Herzarbeit sind als vergleichsweise gering einzustufen. Während die Herzfrequenz wie auch bei den beiden anderen Anästhesiemethoden deutlich abfällt, wird die Kontraktilität des Herzens nur unwesentlich beeinflusst.

Im Gegensatz zu Propofol bewirkt eine KX-Bolusgabe in der gewählten Dosierung an beiden Gefäßen eine vorübergehend signifikante Vasodilatation bei gleichzeitiger Abnahme der MSB. Auch hier weisen die Abnahme der plethysmographischen Amplitudenhöhe und die Reduktion der MEB in der A. carotis communis auf eine verminderte Durchblutung der terminalen Strombahn infolge einer Vasokonstriktion peripherer Gefäße hin, weshalb man im Hinblick auf die vasoaktive Wirkung der KX-Anästhesie zwischen zentralen und peripheren Gefäßen unterscheiden muss. Im Gegensatz zur Propofol-Anästhesie ist die Herzarbeit unter KX deutlich beeinträchtigt. Neben einer durch den erhöhten peripheren Gefäßwiderstand

bedingten Nachlasterhöhung und einer deutlichen Reduktion der Herzfrequenz führt eine KX-Bolusgabe zu einer signifikanten Abnahme der Herzkontraktilität. Während die beschriebenen vasoaktiven und hämodynamischen Wirkungen der KX-Anästhesie mit Angaben aus der Literatur für diese Kombinationsanästhesie oder ihrer Bestandteile übereinstimmen (LEE et al. 1990, RATZ et al. 1993, YAMAZAKI et al. 1995), entspricht der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene signifikante Blutdruckanstieg nicht den Beobachtungen von SANFORD und COLBY (1980), die nach intramuskulärer Injektion von KX beim Kaninchen innerhalb der ersten 10 Minuten nach Applikation einen kontinuierlichen Blutdruckabfall um 30 % nachweisen konnten. Auch ASTNER (1998) stellte drei Minuten nach einer intramuskulären KX-Applikation einen signifikanten Blutdruckabfall beim Kaninchen fest. Weitere Untersuchungen sind daher notwendig, um die Abhängigkeit des Blutdrucks von der Dosierung und Applikationsform beim Kaninchen zu erforschen. Der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Blutdruckanstieg lässt sich auf die Vasokonstriktion peripherer Gefäße und den erhöhten peripheren Gefäßwiderstand zurückführen.

Während die MMF-Anästhesie an der A. carotis communis lediglich eine Abnahme der MSB bewirkt, kann an der Aorta abdominalis eine kurzfristig signifikante Vasodilatation bei gleichzeitiger Abnahme der MSB und MEB nachgewiesen werden. Wie bei den beiden anderen Anästhesiemethoden deuten die Abnahme der MEB und der plethysmographischen Amplitudenhöhe auf eine verminderte Durchblutung der terminalen Strombahn aufgrund einer Vasokonstriktion peripherer Gefäße hin, so dass auch im Falle der MMF-Anästhesie im Hinblick auf ihre vasoaktive Wirkung zwischen zentralen und peripheren Gefäßen unterschieden werden muss. Auch hier kann neben einer aus der Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes resultierenden Nachlasterhöhung eine massive Abnahme der Herzfrequenz und eine signifikante Reduktion der fractional shortening nachgewiesen werden, im Gegensatz zur KX-Anästhesie ist der Abfall der fractional shortening jedoch nur während der ersten beiden Minuten nach Bolusgabe signifikant.

Diese Erkenntnisse zur unmittelbaren Wirkung der Anästhetika auf das kardiovaskuläre System sind insbesondere für die Aufrechterhaltung einer bestehenden Anästhesie über kontrollierte Bolusgaben bei Risikopatienten, wie z.B. Neugeborenen oder sehr alten Patienten, von Bedeutung. Nahezu alle Anästhetika führen zu einer Kreislaufdepression, die vor allem bei Risikopatienten mit einem Mangel an Kompensationsmechanismen zu einer Überbeanspruchung führen können. Die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzzeitvolumens kann grundsätzlich über eine Erhöhung der Herzfrequenz oder einer Zunahme der Herzkontrak-

tilität gewährleistet werden. Ein Vergleich der drei untersuchten Anästhesiemethoden untereinander zeigt, dass sie alle mit einer Abnahme der Herzfrequenz einhergehen, während die Herzkontraktilität durch Propofol am wenigsten und KX am stärksten beeinträchtigt wird. Im Hinblick auf die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System kann daher Propofol in der gewählten Dosierung zum Erreichen einer mittellangen Anästhesie beim Kaninchen empfohlen werden, wobei seine hypotone Wirkung jedoch insbesondere bei Risikopatienten berücksichtigt werden muss. Folgestudien sind darüber hinaus notwendig, um die Auswirkungen einer Kombination von Propofol mit einem Analgetikum zu testen, da Propofol alleine kein chirurgisches Anästhesiestadium ermöglicht. Während die vorgestellte MMF-Anästhesiemethode aufgrund ihrer guten Steuerbarkeit und einer nur kurzfristigen kardialen Beeinträchtigung nach Bolusgabe ebenfalls zum Erreichen einer mittellangen Anästhesie für das Kaninchen empfohlen werden kann, scheint die KX-Anästhesiemethode in der gewählten Dosierung und Applikationsform insbesondere für Risikopatienten wegen ihrer schlechten Steuerbarkeit und deutlichen Herzkreislaufbeeinträchtigung nach Bolusapplikation nicht geeignet zu sein.

### **4.3.2 Die endotheliale Funktionsprüfung im Kaninchen-Modell**

Das Ziel der Studie ist es, ein sicheres Anästhesiemanagement für das Kaninchen zu finden, welches eine gute Hypnose und Relaxation ermöglicht, gut steuerbar ist und einen geringen bzw. definierbaren und standardisierbaren vasoaktiven Einfluss an den im Rahmen der Atheroskleroseforschung bevorzugt untersuchten Gefäßen wie der Aorta abdominalis, insbesondere aber der A. carotis communis, ausübt.

Zum einen wird in der Arbeit demonstriert, dass alle drei Anästhesiemethoden in den gewählten Dosierungen eine ausreichende Hypnose und Relaxation der Versuchstiere induzieren und somit eine praktische Durchführung der endothelialen Funktionsprüfung im Kaninchen überhaupt ermöglichen, da bereits geringgradige Bewegungen der Tiere zu Messfehlern führen können.

Zum anderen kann in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass alle drei Anästhesiemethoden einen vasoaktiven Einfluss an den untersuchten Gefäßen ausüben, wobei sich die Durchmesser der beiden Gefäße, die MSB der A. carotis communis und die MSB der Aorta abdominalis im Falle der KX-Anästhesie innerhalb des zehnminütigen Messzeitraumes wieder den Vorwerten angleichen. Lediglich die MSB der Aorta abdominalis in der PROP- und der MMF-Gruppe entsprechen am Ende der Messungen noch nicht wieder den Vorwerten,



## DISKUSSION

---

jedoch sind die Abweichungen nicht mehr als signifikant zu beurteilen. Während sich die MEB der A. carotis communis sowohl in der KX- als auch in der MMF-Gruppe innerhalb von zehn Minuten wieder den Vorwerten angleicht, werden für die MEB der Aorta abdominalis und im Falle der PROP-Gruppe auch für die MEB der A. carotis communis die Vorwerte am Ende der Messung noch nicht vollständig erreicht, wobei jedoch auch hier keine signifikanten Abweichungen mehr vorliegen. Der Einfluss der untersuchten Anästhesiemethoden auf die Vasoaktivität ist demnach innerhalb von zehn Minuten nach einer Bolusgabe reversibel und daher als gut definierbar und standardisierbar zu beurteilen.

Bolusgaben von Anästhetika können während einer endothelialen Funktionsprüfung zum Vertiefen einer bestehenden Allgemeinanästhesie notwendig werden, um eine ausreichende Relaxation und Hypnose der Tiere während der Messung zu gewährleisten. Während bislang der vasoaktive Einfluss der Anästhetika bei der endothelialen Funktionsprüfung im anästhesierten Kaninchen nicht berücksichtigt wurde (MANO et al. 1996), kann in Zukunft mit Hilfe der Ergebnisse der vorliegenden Studie die Aussagekraft solcher Untersuchungen durch Berücksichtigung von Messpausen im Anschluss an Bolusgaben deutlich verbessert werden. Da der vasoaktive Einfluss der Anästhetika in der vorliegenden Arbeit jedoch an gesunden Kaninchen untersucht worden ist, sind Folgestudien an Kaninchen mit atherosklerotischen Veränderungen notwendig, um zu prüfen, ob die vasoaktive Wirkung der Anästhetika durch morphologische Gefäßveränderungen oder einen erhöhten Cholesterinspiegel beeinflusst wird.

Aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und ausgeprägten kardialen Effekte, kann die KX-Anästhesie in der gewählten Dosierung nicht für die endotheliale Funktionsprüfung beim Kaninchen empfohlen werden. Sowohl die Propofol- als auch die MMF-Anästhesiemethode kommen dagegen für diese Indikation beim Kaninchen in Frage, wobei sich die Propofolanästhesie aufgrund einer sehr hohen Metabolisierungsrate durch eine besonders gute Steuerbarkeit und gut reversible Wirkung nach Bolusgabe bezüglich kardiovaskulärer Parameter auszeichnet.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

Der vasoaktive Einfluss von drei etablierten Injektionsanästhesie-Methoden wird im Hinblick auf Bolusgaben, wie sie zum Vertiefen einer bestehenden Allgemeinanästhesie angewendet werden, für das Kaninchen sonographisch an der A. carotis communis und der Aorta abdominalis untersucht. In Ergänzung dazu werden echokardiographische Messungen und ein Herz-Kreislauf-Monitoring durchgeführt.

In einer experimentellen Studie wird bei insgesamt 34 Kaninchen der Einfluss einer Propofol (PROP)-Monoanästhesie, einer Ketamin-Xylazin (KX)-Kombinationsanästhesie und einer Medetomidin-Midazolam-Fentanyl (MMF)-Kombinationsanästhesie auf die Vasoaktivität getestet. Nach Narkoseeinleitung mit den jeweils zu untersuchenden Anästhetika in gebräuchlicher Dosierung werden die Kaninchen intubiert und mit 100 % Sauerstoff versorgt bzw. kontrolliert beatmet. Die Versuche gliedern sich in drei Abschnitte, in denen nacheinander die auf eine Testbolus-Applikation der zu untersuchenden Anästhetika hin eintretenden Veränderungen an der A. carotis communis, der Aorta abdominalis und dem Herzen über einen Messzeitraum von jeweils 10 Minuten sonographisch dargestellt werden. In der MMF-Versuchsgruppe wird in einem vierten Versuchsabschnitt die Wirkung der Antagonisten Atipamezol-Flumazenil-Naloxon (AFN) bis zum vollständigen Erwachen der Tiere an der A. carotis communis untersucht.

Im Rahmen der sonographischen Untersuchungen wird der Gefäßdurchmesser, die maximale systolische (MSB) und die maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der A. carotis communis und der Aorta abdominalis sowie der endsystolische und der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser und die fractional shortening des Herzens bestimmt. Das Monitoring schließt die Bestimmung der Herzfrequenz, des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks, der peripheren Sauerstoffsättigung, des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks sowie die Aufnahme der Amplitude einer plethysmographischen Kurve ein.

Die Ergebnisse der Studie demonstrieren, dass alle drei Anästhesiemethoden eine vasoaktive Wirkung an den untersuchten Gefäßen ausüben. Ein Propofol-Bolus führt dabei sowohl an der A. carotis communis als auch an der Aorta abdominalis zu einer für 5 bis 7 Minuten nach Bolusgabe signifikanten Vasokonstriktion bei gleichzeitiger Zunahme der MSB und Abnahme der MEB und des Blutdrucks. Ein KX-Bolus bewirkt an beiden Gefäßen eine entsprechend lang anhaltende signifikante Vasodilatation bei gleichzeitiger Abnahme der MSB und Zu-

## ZUSAMMENFASSUNG

---

nahme des Blutdrucks. Die MEB ist nur in der A. carotis communis signifikant vermindert. Ein MMF-Bolus führt an der A. carotis communis zu keiner signifikanten Veränderung des Gefäßdurchmessers, während er an der Aorta abdominalis kurzfristig signifikant zunimmt. Die MSB ist in beiden Gefäßen signifikant vermindert, während die MEB nur in der Aorta abdominalis signifikant abfällt. Der Blutdruck ist nur in der ersten Minute nach Bolusgabe signifikant erhöht. In allen drei Versuchsgruppen nähern sich die Werte für den Gefäßdurchmesser bei beiden Gefäßen innerhalb des 10-minütigen Messzeitraumes wieder vollständig den Ausgangswerten an, während der Einfluss der Anästhetika auf die MSB und MEB nur an der A. carotis communis innerhalb des Messzeitraumes vollständig reversibel ist. Neben der vasoaktiven Wirkung lässt sich für alle drei Anästhesieverfahren eine negativ-inotrope und -chronotrope Wirkung nachweisen, die in der KX-Gruppe am stärksten und in der PROP-Gruppe am geringsten ausgeprägt ist.

Durch die Erkenntnisse der Studie erweitert sich das Wissen über die untersuchten Anästhetika bezüglich ihrer kardiovaskulären Wirkungen nach Bolusgaben. Dieses Wissen ermöglicht nicht nur eine enorme Verbesserung der Standardisierung experimenteller Studien der Atherosklerose- und Diabetesforschung, sondern trägt darüber hinaus dazu bei, Anästhetika-induzierte kardiovaskuläre Reaktionen insbesondere bei Risikopatienten richtig einzuschätzen und zu stabilisieren.

### 6 SUMMARY

**Ultrasound examination of the influence of the injectable anaesthetic regimes propofol, ketamine-xylazine or medetomidine-midazolam-fentanyl on vasoactivity and hemodynamic in the rabbit.**

The vasoactive influence of bolus applications, as they are indicated for deepening anaesthesia, of three already established injectable anaesthetic regimes in the rabbit is examined via ultrasound in the carotid artery and the aorta abdominalis. In addition to that echocardiographic measurements and a cardiovascular monitoring are carried out.

Within the scope of an experimental study the influence on vasoactivity of propofol (PROP), a combination of ketamine-xylazine (KX) and a combination of medetomidine-midazolam-fentanyl (MMF) is examined in 34 rabbits. After induction of anaesthesia in a common dosage the rabbits were intubated and ventilated with 100 % oxygen. The experiment is divided into three parts, wherein the succession of changes after a bolus application of an anaesthetic agent is examined sonographically in the carotid artery, the aorta abdominalis and the heart for an examination period of ten minutes. In the MMF-group a fourth part is carried out, in which the effect of the antagonists atipamezole-flumazenil-naloxone (AFN) is investigated in the carotid artery until the animals regained consciousness. By means of ultrasound examinations the vessel diameter, the maximal systolic (MSB) and the maximal enddiastolic blood-flow velocity (MEB) of the carotid artery and the aorta abdominalis, the enddiastolic and endsystolic leftventricular diameter and the fractional shortening of the heart are determined. Monitoring includes the determination of heart frequency, end-tidal CO<sub>2</sub> concentration, peripheral oxygen saturation as well as systolic, diastolic and mean arterial blood pressure (MAP). In addition to these examinations, the course of a plethysmographical graph is noted.

The results demonstrate, that each of the three tested anaesthetic regimes exerts a vasoactive effect on the examined vessels. Propofol causes as well in the carotid artery as in the aorta abdominalis a significant vasoconstriction for 5 until 7 minutes after bolus application, while MSB increases and MEB and MAP decreases. KX-boli induces a significant vasodilation and reduction of MSB in both vessels and an increase in MAP. MMF-boli causes no significant changes in vessel diameter of the carotid artery, while a significant increase in vessel diameter can be observed during the first minute after bolus application in the aorta abdominalis. MSB

## ZUSAMMENFASSUNG

---

decreases in both vessels, while MEB is reduced significantly only in the aorta abdominalis. MAP increases only during the first minute after bolus application significantly. In all three groups vessel diameters reach their baseline values during the examination period of ten minutes, while the MSB and MEB seem to be completely reversible only in the carotid artery during the examination period of ten minutes. In addition to the stated vasoactive effects, each of the examined anaesthetic regimes shows negative inotropic and chronotropic effects, which are most dominantly exhibited in the KX-group and less obvious in the PROP-group.

The results of this study increase the knowledge about the cardiovascular effects of the examined anaesthetics after bolus applications. This knowledge improves the standardization of experimental studies in atherosclerosis and diabetes research. In addition to that the results contribute especially in cardiac risk patients to assess and stabilize anaesthetics-induced cardiovascular reactions.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

AANTAA R, SCHEININ M (1993)

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agents in anaesthesia.

Acta Anaesth Scand 37: 433-448

ADAM HK, GLEN JB, HOYLE PA (1980)

Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35868, a new i.v. anaesthetic agent.

Br J Anaesth 52: 743-746

ADAMS HA (1986)

Plasma-Katecholamine und Streß-Parameter bei wehrmedizinisch relevanten Anaesthesieverfahren.

Wehrmed Mschr 30: 517-538

ADAMS HA (1997)

S-(+)-Ketamin: Kreislaufinteraktion bei totaler intravenöser Anästhesie und Analogsedierung.

Anaesthesist 46: 1081-1087

ADAMS HA, THIEL A, JUNG A, FENGLER G, HEMPELMANN G (1992)

Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden.

Anaesthesist 41: 588-596

AL-KHUDHAIRI D, GORDON G, MORGAN M, WHITWAM JG (1982)

Acute cardiovascular changes following dispropofol. Effects in heavily premedicated patients with coronary artery disease.

Anaesthesia 37: 1007-1010

ALLAN PL (1995)

Vascular ultrasound and arterial disease.

Imaging 7: 121-133

ALLOTT CP, BARRY CD, BRAMLEY J, JOHN NW, MELLOR PM, THOMSON DS, REILLY CF (1999)

Noninvasive 3-D ultrasound of atherosclerotic plaques in the Watanabe rabbit.

Ultrasound Med Biol 25: 905-914

AMREIN R, HETZEL W (1990)

Pharmacology of Dormicum® (midazolam) and Anexate® (flumazenil).

Acta Anaesth Scand 34 (Suppl. 92): 6-15

ARNDT JO, MIKAT M, PARASHER C (1984)

Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unaesthetized dogs.

Anesthesiology 61: 355-361

ARONSKI A, KÜBLER A (1977)

Eigene Untersuchungen zur Wirkung von Naloxon.

Anaesthesist 26: 354-356

## LITERATURVERZEICHNIS

---

ASTNER S (1998)

Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen – Xylazin/ Ketamin, Medetomidin/ Ketamin, Medetomidin/ Fentanyl/ Midazolam.

Vet Med, Diss, München

AZIZ MA, MARTIN RJ (1978)

Agonist and local anaesthetic properties of xylazine.

Zbl Vet Med A 25: 181-188

BALLETSCHOFER BM, RITTIG K, STOCK J, LEHN-STEFAN A, OVERKAMP D, DIETZ K, HÄRING HU (2003)

Insulin resistant young subjects at risk of accelerated atherosclerosis exhibit a marked reduction in peripheral endothelial function early in life but not differences in intima-media thickness.

Atherosclerosis 171: 303-309

BARR F (1992)

Grundlagen des diagnostischen Ultraschalls.

In: BARR F (Hrsg.): Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart: 1-16

BAUMGARTNER C (2002)

Myokardiale Apoptosehemmung durch adenoviralen Gentransfer von p35 zur Steigerung der kardialen Kontraktionskraft im insuffizienten Kaninchenherz.

Vet Med, Diss, München

BELLER JP, POTTECHER T, LUGNIER A, MANGIN P, OTTENI JC (1988)

Prolonged sedation with propofol in ICU patients: Recovery and blood concentrations changes during periodic interruptions in infusion.

Br J Anaesth 61: 583-588

BLAKE DW, JOVER B, Mc GRATH BP (1988)

Haemodynamic and heart rate reflex responses to propofol in the rabbit. Comparison with althesin.

Br J Anaesth 61: 194-199

BLUM JR, DAUNT DA, HAMM TE, FAROGHI A, BIRUSINGH D (1992)

Cardiorespiratory effects of medetomidine in rabbits (abstract).

Vet Surg 21: 158

BREITHARDT AK (2001)

Echokardiographische Untersuchung gesunder Weißer Neuseeländer-Kaninchen im wachen und narkotisierten Zustand.

Vet Med, Diss, München

BRÜSSEL T, THEISSEN JL, VIGFUSSON G, LUNKENHEIMER P, VAN AKEN H, LAWIN P (1989)

Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol.

Anesth Analg 69: 35-40

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- CAMPBELL KB, KLAVANO PA, RICHARDSON P, ALEXANDER JE (1979)  
Hemodynamic effects of xylazine in the calf.  
Am J Vet Res 40: 1777-1780
- CARTER SW, ROBERTSON SA, STEEL CJ, JOURDENAIS DA (1990)  
Cardiopulmonary effects of xylazine sedation in the foal.  
Equine Veterinary Journal 22: 384-388
- CASPI J, KLAUSNER JM, SAFADI T, AMAR R, ROZIN RR, MERIN G (1988)  
Delayed respiratory depression following fentanyl anesthesia for cardiac surgery.  
Crit Care Med 16: 238-240
- CHANG KSK, DAVIS RF (1993)  
Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca<sup>2+</sup> channel blocker.  
Anesth Analg 76: 24-32
- CHAVES AA, WEINSTEIN DM, BAUER JA (2001)  
Non-invasive echocardiographic studies in mice: Influence of anaesthetic regimes.  
Life sciences 69: 213-222
- CHIBA S, TSUKADA M (1990)  
Pharmacological analysis of vasodilator responses to Alpha<sub>2</sub>-Adrenoceptor agonists in isolated rat common carotid arteries.  
Japan J Pharmacol 53: 135-143
- CHIN HP, LIU CR, LIU CH, BLANKENHORN DH (1990)  
Very early aortic responses during atherosclerosis induction in rabbits: measurement by duplex ultrasound. I. Non-invasive study of aortic hyperresponsiveness to serotonin.  
Atherosclerosis 83: 1-8
- CLAEYS MA, GEPTS E, CAMU F (1988)  
Hemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol.  
Br J Anaesth 60: 3-9
- CLANACHAN AS, MC GRATH JC, MAC KENZIE JE (1976)  
Cardiovascular effects of ketamine in the pithed rat, rabbit and cat.  
Br J Anaesth 48: 935-938
- COCKSHOTT ID (1985)  
Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism – an overview.  
Postgr Med J 61 (Suppl. 3): 45-50
- COURT MH, GREENBLATT DJ (1991)  
Pharmacokinetics and preliminary observations of the behavioral effects of midazolam in dogs.  
J Vet Pharmacol Therap 15: 343-350
- CULLEN PM, TURTLE M, PRYS-ROBERTS C, WAY WL, DYE J (1987)  
Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans.  
Anesth Analg 66: 1115-1120



## LITERATURVERZEICHNIS

---

- DALEY SJ, HERDERICK EE, CORNHILL JF, ROGERS KA (1994)  
Cholesterol-fed and Casein-fed rabbit models of atherosclerosis Part 1: Differing lesion area and volume despite equal plasma cholesterol levels.  
Arterioscler Thromb 14: 95-104
- DANDONA P, ALJADA A, CHAUDHURI A (2003)  
Vascular reactivity and thiazolidinediones.  
The American Journal of Medicine 115: 81S-86S
- DEANE CR (1997)  
Seeing harmonics: a new way to view vasculature.  
Ultrasound Obstet Gynecol 9: 220- 221
- DEEGAN R, HE HB, WOOD AJJ, WOOD M (1991)  
Effects of anesthesia on norepinephrine kinetics.  
Anesthesiology 75: 481-488
- DENNIS PM, DARRYL JH (2002)  
Cardiopulmonary effects of a medetomidine-ketamine combination administered intravenously in gopher tortoises.  
JAVMA 220: 1516-1519
- DHASMANA KM, PRAKASH O, SAXENA PR (1982)  
Effects of fentanyl, and the antagonism by naloxone, on regional blood flow and biochemical variables in conscious rabbits.  
Arch Int Pharmacodyn 260: 115-129
- DHASMANA KM, SAXENA PR, PRAKASH O, VAN DER ZEE HT (1984)  
A study on the influence of ketamine on systemic and regional haemodynamics in conscious rabbits.  
Arch Int Pharmacodyn Therap 269: 323-334
- DOBROMYLSKYJ P (1996)  
Cardiovascular changes associated with anaesthesia induced by medetomidine combined with ketamine in cats.  
J Small Anim Pract 37: 169-172
- DOJO M, KINOSHITA H, IRANAMI H, NAKAHATA K, KIMOTO Y, HATANO Y (2002)  
Ketamine stereoselectively affects vasorelaxation mediated by ATP-sensitive K<sup>+</sup>-channels in the rat aorta.  
Anesthesiology 97: 882-886
- DOURSOUT MF, JOSEPH PM, LIANG YY, HARTLEY CJ, CHELLY JE (2002)  
Role of propofol and its solvent, intralipid, in nitric oxide-induced peripheral vasodilatation in dogs.  
Br J Anaesth 89: 492-498
- DOWDY EG, KAYA K (1968)  
Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581.  
Anesthesiology 29: 931-943

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- EBERT TJ, MUZI M, BERENS R, GOFF D, KAMPINE JP (1992)  
Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate.  
*Anesthesiology* 76: 725-733
- EBERT U, FREY HH, SCHULZ R (2002)  
Pharmakologie des zentralen Nervensystems.  
In: Frey HH und Löscher W (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 2. Auflage. Enke Verlag, Stuttgart: 87-128
- ENDOU M, HATTORI Y, NAKAYA H, GOTOH Y, KANNO M (1992)  
Electrophysiologic mechanisms responsible for inotropic responses to ketamine in guinea pig and rat myocardium.  
*Anesthesiology* 76: 409-418
- ERHARDT W (1984)  
Anästhesieverfahren beim Kaninchen.  
*Tierärztl Prax* 12: 391-402
- ERHARDT W, HABERSTROH J, SCHINDELE M, NIEHAUS B, VICK KP, BLUMEL G (1988)  
The principle of „balanced anesthesia“ in high risk canine patients.  
*Tierärztl Prax* 16: 179-185
- ERHARDT W, LENDL C, HIPPE R, SCHINDELE M, BLÜMEL G (1989)  
Die Pulsoxymetrie – ein nicht invasives Verfahren zur unmittelbaren und kontinuierlichen Überwachung von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz – Vergleichsstudien zur Blutgasanalyse und zum Hämoreflektometer an Hund, Schwein und Schaf.  
*Berl Münch Tierärztl Wschr* 102: 289-292
- ERHARDT W, HENKE J, KROKER R (2004)  
Allgemeinanästhetika.  
In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.): *Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtieren*. Schattauer-Verlag, Stuttgart: 16-87
- ERHARDT W (2004)  
Anästhesieregime.  
In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.): *Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtieren*. Schattauer-Verlag, Stuttgart: 318-328
- EVENS RG (1991)  
Doppler sonographic imaging of the vascular system.  
*JAMA* 265: 2382-2387
- FINKING G, HANKE H (1997)  
Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research.  
*Atherosclerosis* 135: 1-7

## LITERATURVERZEICHNIS

---

FISCHER K (1973)

Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Narkotika auf das Herz.

In: Gemperle M, Kreuscher H, Langrehr D (Hrsg.): Ketamin. Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik. Bericht über das II. Mainzer Ketamin-Symposium am 7. und 8. April 1972. Anesthesiology and resuscitation, 69. Springer, Berlin: 11-21

FLECKNELL PA (1996a)

General anaesthesia.

In: Flecknell PA (Hrsg.): Laboratory Animal Anaesthesia, 2. Auflage. Academic Press, San Diego: 15-68

FLECKNELL PA (1996b)

Monitoring anaesthesia.

In: Flecknell PA (Hrsg.): Laboratory Animal Anaesthesia, 2. Auflage. Academic Press, San Diego: 76-87

FLECKNELL PA (1996c)

Rabbits.

In: Flecknell PA (Hrsg.): Laboratory Animal Anaesthesia, 2. Auflage. Academic Press, San Diego: 182-190

FLECKNELL PA, MITCHELL M (1984)

Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits.

Lab Anim 18: 143-146

FLECKNELL PA, JOHN M, MITCHELL M, SHUREY C, SIMPKIN S (1983)

Neuroleptanalgesia in the rabbit.

Lab Anim 17: 104-109

FOSSE RT, GRONG K, STANGELAND L, LEKVEN J (1987)

Anesthetic interaction in cardiovascular research models: effects of xylazine and pentobarbital in cats.

Am J Vet Res 48: 211-218

FREYE E (1991a)

Wünschenswerte Effekte und Nebenwirkungen der Opiode.

In: Freye E (Hrsg.): Opiode in der Medizin. Springer Verlag, Berlin: 24-41

FREYE E (1991b)

Einsatz der Opiode in der Anästhesiologie.

In: Freye E (Hrsg.): Opiode in der Medizin. Springer Verlag, Berlin: 80-101

FREYE E (1991c)

Unterschiedliche Pharmakokinetik der Opiode und ihre Bedeutung für den praktischen Einsatz.

In: Freye E (Hrsg.): Opiode in der Medizin. Springer Verlag, Berlin: 108-112

- GACAR N, GÖK S, KALYONCU NI, ÖZEN I, SOYKAN N, AKTÜRK G (1995)  
The effect of endothelium on the response to propofol on bovine coronary artery rings.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 39: 1080-1083
- GAUSS A, HEINRICH H, WILDER-SMITH OHG (1991)  
Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone.  
*Anaesthesia* 46: 99-105
- GOLDBERG AH (1970)  
Effects of ketamine on contractile performances and excitability of isolated heart muscle.  
*J Pharmacol Exp Ther* 175: 388-394
- GONZALES MA, SELWYN AP (2003)  
Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease.  
*The American Journal of Medicine* 115: 99S-106S
- GOODCHILD CS, SERRAO JM (1989)  
Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog.  
*Br J Anaesth* 63: 87-92
- GORDON G, GRUNDY EM, AL-KHUDHAIRI D, ANDERSON DJ, WHITWAM JG (1984)  
Antagonism of the effects of midazolam on phrenic nerve activity in the dog by Ro 15-1788 and Ro 15-3505.  
*Br J Anaesth* 56: 1161-1165
- GROTE B, DOENICKE A, KUGLER J, SUTTMANN H, LOOS A (1981)  
Intramuskuläre Applikation von Midazolam.  
*Arzneim-Forsch/Drug Res* 31: 2224-2225
- GÜTTNER J (1993)  
Anhang: Physiologische Daten der Versuchstierarten.  
In: Güttner J, Bruhin H, Heinecke H (Hrsg.): *Wörterbuch der Versuchstierkunde*. Gustav Fischer Verlag, Jena: 426
- HAAPALINNA A, VIITAMAA T, MAC DONALD E, SAVOLA JM, TUOMISTO L, VIRTANEN R, HEINONEN E (1997)  
Evaluation of the effects of a specific  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, atipamezole, on  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine.  
*Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 356: 570-582
- HABERSTROH J, HENKE J (2004)  
Kaninchen.  
In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.): *Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtieren*. Schattauer-Verlag, Stuttgart: 629-641
- HARABACZ I (1981)  
Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin-Xylazin i.m. beim Kaninchen.  
*Vet Med, Diss, München*

HASKINS SC, PATZ JD, FARVER TB (1986)  
Xylazine and xylazine-ketamine in dogs.  
Am J Vet Res 47: 636-641

HAYASHI Y, MAZE M (1993)  
Alpha-2-adrenoceptor agonist and anaesthesia.  
Brit J Anaesth 71: 108-118

HELLEBREKERS LJ, DE BOER EJW, VAN ZUYLEN MA, VOSMER H (1997)  
A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol-anaesthesia in rabbits.  
Lab Anim 31: 58-69

HEMPELMANN G, BOLDT J (1988)  
Hämodynamische Wirkungen der Benzodiazepine.  
Anästh Intensivther Notfallmed 23: 132-135

HENKE J, ERHARDT W (1998)  
Kaninchen und Nager – Möglichkeiten zur Injektionsnarkose.  
Kleintier Konkret 4: 22-24

HENKE J, ERHARDT W (2001)  
Wie muss für Analgesie während der Anästhesie gesorgt werden?  
In: Henke J, Erhardt W (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Enke-Verlag, Stuttgart: 77-81

HENKE J, FALTERMEIER C, ERHARDT W (2003)  
Anästhesie, Analgesie und Euthanasie bei kleinen Heimtieren.  
Tierärztl Prax 31 (K): 394-397

HESS R, HERZ A, FRIEDEL K (1971)  
Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect.  
J Pharm Exp Ther 179: 474-484

HESS R, STIEBLER G, HERZ A (1972)  
Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit.  
Europ J Clin Pharmacol 4: 137-141

HETZEL G (2000)  
Physik und Technik.  
In: WUPPERMANN T (Hrsg.): Ultraschallkurs Gefäße. Urban & Fischer, München: 3-18

HOBBS BA, ROLHAL GT, SPRENKEL TL, ANTHONY KL (1991)  
A comparison of several combinations for anesthesia in rabbits.  
Am J Vet Res 52: 669-674

HÖNIG M (1993)  
Anästhesie beim Heimkaninchen.  
Vortragsband der 8. Arbeitstagung der Fachgruppe „Kleintierkrankheiten“ der DVG, Celle: 313-319

- IVANKOVICH AD, MILETICH DJ, REIMANN C, ALBRECHT RF, ZAHED B (1974)  
Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.  
*Anesth Analg* 53: 924-933
- JAFFE HJ, MARTIN WR (1985)  
Opioid analgetics and antagonists.  
In: Goodman Gilman A, Goodman LS (Hrsg): *The pharmacological basics of therapeutics*,  
7. Auflage. MacMillan Publishing Company, New York: 491-527
- JOAKIMSEN O, BONAA KH, STENSLAND-BUGGE E (1997)  
Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology: the Tromso study.  
*Stroke* 28: 2201-2207
- JONES DJ, STEHLING LC, ZAUDER HL (1979)  
Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog.  
*Anesthesiology* 51: 430-434
- KANMURA Y, KAJIKURI J, ITOH T, YOSHITAKE J (1993)  
Effects of ketamine on contraction and synthesis of inositol 1, 4, 5-triphosphate in smooth muscle of the rabbit mesenteric artery.  
*Anesthesiology* 79: 571-579
- KERN A (1927)  
Das Kaninchenherz.  
*Morphologisches Jahrbuch* 58: 125-152
- KHOURY Z, SCHWARTZ R, GOTTLIEB S, CHENZBRAUN A, STERN S, KEREN A (1997)  
Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound.  
*Am J Cardiol* 80: 1429-1433
- KLEINE-DÜRSCHMIDT C (1989)  
Zur mikroskopischen Anatomie von Herz, Arterien und Venen bei Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen und Maus – eine vergleichende Literaturstudie.  
*Vet Med, Diss, München*
- KLEWS PM (1993)  
Einführung in die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS).  
In: Wolf KJ, Fobbe F (Hrsg.): *Farbkodierte Duplexsonographie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 1-13
- KLIDE AM, CALDERWOOD HW, SOMA LR (1975)  
Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs.  
*Am J Vet Res* 36: 931-935
- KO JC, THURMON JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ, OLSON WA (1992)  
A comparison of medetomidine-propofol and medetomidine-midazolam-propofol anaesthesia in rabbits.  
*Lab Anim Sci* 42: 503-507

KÖHLER E (1992)

Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie.

In: Köhler E (Hrsg.): Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik, 5. Auflage. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart: 1-9

KRAUSE W (1884a)

Herz.

In: Krause W (Hrsg.): Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht, 2. Auflage. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig: 244-246

KRAUSE W (1884b)

Arterien des großen Kreislaufes.

In: Krause W (Hrsg.): Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht, 2. Auflage. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig: 248-259

KUNST G, EIKE M, GRAF BM, HAGL S, VAHL CF (1999)

Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium.

Anesthesiology 90: 1363-1371

KUVIN JT, KARAS R (2003)

Clinical utility of endothelial function testing.

Circulation 107: 3243-3247

LAIGHT DW, CARRIER MJ, ÄNGGÅRG EE (1999)

Endothelial cell dysfunction and the pathogenesis of diabetic macroangiopathy.

Diabetes Metab Res Rev 15: 274-282

LANDWEHR P (1993a)

Hämodynamische Grundlagen.

In: Wolf KJ, Fobbe F (Hrsg.): Farbkodierte Duplexsonographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 21-25

LANDWEHR P (1993b)

Extrakranielle hirnversorgende Arterien.

In: Wolf KJ, Fobbe F (Hrsg.): Farbkodierte Duplexsonographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 55

LARSEN R (2002a)

Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika.

In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie, 7. Auflage. Urban & Fischer, München: 61-86

LARSEN R (2002b)

Opioide.

In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie, 7. Auflage. Urban & Fischer, München: 87-110

LAUVEN PM, KULKA P (1988)

Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung mit Flumazenil (Ro 15-1788).

Anästh Intensivther Notfallmed 23: 153-158

LEE SW, HANKES GH, PUROHIT RC, BARTELS JE, CARTEE RE, PABLO L, CONTI JC (1990)

Comparative study of ultrasonography and arteriography of the carotid artery of xylazine-sedated and halothane anesthetized goats.

Am J Vet Res 51: 109-113

LI Z, KOMAN A, SMITH BP, GORDON ES, SMITH TL (1998)

Alpha adrenoceptors in the rabbit ear thermoregulatory microcirculation.

Microvascular Research 55: 115-123

LÖSCHER W (2003)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 6. Auflage. Parey Buchverlag, Berlin: 55-108

LUNDY PM, COLHOUN EH, GOWDEY CW (1972)

Pressor responses to ketamine and circulating biogenic amines.

Nature 241: 80-82

LUNDY PM, LOCKWOOD PA, THOMPSON G, FREW R (1986)

Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms.

Anesthesiology 64: 359-363

MAC DONALD E, SCHEININ H, SCHEININ M (1988)

Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative.

Eur J Pharmacol 158: 119-127

MANO T, MASUYAMA T, YAMAMOTO K, NAITO J, KONDO H, NAGANO R, TANOUCHI J, HORI M, INOUE M, KAMADA T (1996)

Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions asseccable with intravascular ultrasound.

American Heart Journal 131: 231-238

MC GRATH JC, MAC KENZIE JE, MILLAR RA (1975)

Circulatory responses to ketamine: dependence on respiratory pattern and background anaesthesia in the rabbit.

Br J Anaesth 47: 1149-1156

MERO M, VAINIONPÄÄ S, VASENIUS J, VIHTONEN K, ROKKANEN P (1989)

Medetomidin-ketamine-diazepam anesthesia in the rabbit.

Acta Vet Scand (Suppl.) 85: 135-137

MÜCK-WEYMANN M, WUPPERMANN T (2000)

Physiologie und Pathologie des Blutflusses.

In: Wuppermann T (Hrsg.): Ultraschallkurs Gefäße. Urban & Fischer, München: 21-32

MUIR WW (1993)

Zur Prämedikation verwendete Pharmaka.

In: Muir WW, Hubbel JAE, Skarda RT (Hrsg.): Veterinäranaesthesie. Schattauer Verlag, Stuttgart: 10-20



MUIR WW, HUBBELL JAE (1988)

Cardiopulmonary and anaesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs.

Am J Vet Res 49: 530-534

NAKAMURA K, HATANO Y, HIRAKATA H, NISHIWADA M, TODA H, MORI K (1992)

Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries.

Br J Anaesth 68: 193-197

NAKANE T, CHIBA S (1986)

Comparison of vascular responses of isolated, perfused simian and canine coronary arteries to adrenergic agonists.

Jpn Heart J 27: 321-328

NEUERBURG-HEUSLER D, HENNERICI M (1999)

Ultraschallverfahren.

In: Neuerburg-Heusler D, Hennerici M (Hrsg.): Gefäßdiagnostik mit Ultraschall – Lehrbuch und Atlas, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 1-9

NEUMARK J (1986)

Naloxon – ein reiner Opiatantagonist.

Wien tierärztl Mschr 7: 240-242

OKU S, BENSON KT, HIRAKAWA M, GOTO H (1996)

Renal sympathetic nerve activity after dexmedetomidine in nerve-intact and baroreceptor-denervated rabbits.

Anesth Analg 83: 477-481

PADDLEFORD RR, ERHARDT W (1992a)

Anticholinergika und Anästhetika zur Prämedikation von Allgemeinanästhesien.

In: Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren. Schattauer, Stuttgart: 19-36

PADDLEFORD RR, ERHARDT W (1992b)

Allgemeinanästhesie.

In: Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintiere. Schattauer, Stuttgart: 37-62

PADDLEFORD RR, SHORT CE (1973)

An evaluation of naloxone as a narcotic antagonist in the dog.

JAVMA 163: 144-146

PAGEL PS, WARLTIER DC (1993)

Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs.

Anesthesiology 78: 100-108

PARK WK, LYNCH C, JOHNS RA (1992)

Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery.

Anesthesiology 77: 956-963

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- PATSCHKE D, HESS W, TARNOW J, WEYMAR A (1976)  
Die Wirkung von Fentanyl und Althesin auf die Hämodynamik, die Herzinotropie und den myokardialen Sauerstoffverbrauch des Menschen.  
Anaesthesist 25: 10-18
- PEETERS ME, GIL D, TESKE E, EYZENBACH V, V.D.BROM WE, LUMEIJ JT, DE VRIES HW (1988)  
Four methods for general anaesthesia in the rabbit: a comparative study.  
Lab Anim 22: 355-360
- PETROS AJ, BOGLE RG, PEARSON JD (1993)  
Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells.  
Br J Pharmacol 109: 6-7
- PONTE J, SADLER CL (1989)  
Effect of thiopentone, etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat.  
Br J Anaesth 62: 41-45
- POULSEN NAUTRUP C (2001)  
Dopplersonographische Rheologie.  
In: Poulsen Nautrup C, Tobias R (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschall Diagnostik bei Hund und Katze, 3. Auflage. Schlütersche, Hannover: 64-66
- RATZ PH, CALLAHAN PE, LATTANZIO FA (1993)  
Ketamine relaxes rabbit femoral arteries by reducing  $[Ca^{2+}]_i$  and phospholipase C activity.  
Eur J Pharmacol 236: 433-441
- RECTOR E, KRAMER S, KIETZMANN M, HART S, NOLTE I (1998)  
Beurteilung der antinozizeptiven Wirkung von systemisch und epidural appliziertem Xylazin in Allgemeinanästhesie mit Isofluran bei Hunden sowie Auswirkungen der Atipamezolgabe auf die postoperative Analgesie.  
Berl Münch Tierärztl Wschr 111: 438-451
- REICHER D, BHALLA P, RUBINSTEIN EH (1985)  
Cholinergic cerebral vasodilator effect of ketamine in rabbits.  
Stroke 18: 445-449
- REVES JG, FRAGEN RJ, VINIK HR, GREENBLATT DJ (1985)  
Midazolam: pharmacology and uses.  
Anesthesiology 62: 310-324
- ROBINSON BJ, EBERT TJ, O'BRIEN TJ, COLINCO MD, MUZI M (1997)  
Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans.  
Anesthesiology 86: 64-72
- ROCCHICCIOLI C, SAAD MAA, ELGHOZI JL (1989)  
Attenuation of the baroreceptor reflex by propofol anesthesia in the rat.  
J Cardiovasc Pharmacol 14: 631-635

ROSS R (1999)

Atherosclerosis- an inflammantory disease.  
N Engl J Med 340: 115-126

RUFFOLO RR (1985)

Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system.  
Pharmacol Biochem Behav 22: 827-833

SAKAMOTO M, YASUMOTO M, OSHUMI H, CHOI H, SHIBATA Y, KANO T (1994)

Effects of midazolam and flumazenil on carotid sinus baroreflex control of circulation in rabbits.

Br J Anaesth 73: 384-387

SALONEN JS (1989)

Pharmacokinetics of medetomidine.  
Acta Vet Scand 85: 39-47

SALONEN M, REID K, MAZE M (1992)

Synergistic interaction between  $\alpha_2$ -adrenergic agonists and benzodiazepines in rats.  
Anesthesiology 76: 1004-1011

SAMAIN E, MARTY J, GAUZIT R, BOUYER I, COUDERC E, FARINOTTI R, DESMONTS JM (1989)

Effects of propofol on baroreflex control of heart rate and on plasma noradrenaline levels.  
European Journal of Anaesthesiology 6: 321-326

SANFORD TD, COLBY ED (1980)

Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate, and respiratory rate in rabbits.  
Lab anim sci 30: 519-524

SAVOLA JM (1989)

Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole.  
Acta Vet Scand 85: 39-47

SCABELL P, HENKE J, DEPPE H, ULLRICH M, ERHARDT W (1999)

Vergleichsuntersuchung zur Medetomidin-Kombinationsanästhesie beim Hund.  
Tierärztl Prax 27: 231-238

SCHÄBERLE W (1998)

Physikalisch-technische und methodische Grundlagen.

In: Schäberle W (Hrsg.): Ultraschall in der Gefäßdiagnostik. Springer Verlag, Berlin: 1-18

SCHADT JC, YORK DH (1981)

The reversal of hemorrhagic hypotension by naloxone in conscious rabbits.  
Can J Physiol Pharmacol 59: 1208-1213

SCHAER H, BAASCH K, REIST F (1978)

Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung mit Naloxon.  
Anaesthesist 27: 259-266

SCHALL H (1995)

Kaninchen.

In: Gabrisch K, Zwart P (Hrsg.): Krankheiten der Heimtiere, 3.Auflage. Schlütersche, Hannover: 4

SCHMAILZL KJG (1994)

Konventionelle Echokardiographie: Untersuchungsgang, grundlegende Messungen und Beurteilungsaufgaben.

In: Schmailzl KJG (Hrsg.): Kardiale Ultraschalldiagnostik – Handbuch und Atlas. Blackwell Wissenschaft, Berlin: 77-83

SCHMIDT-OECHTERING GU, BECKER K (1992)

Alte und neue  $\alpha_2$ - Adrenozeptor-Agonisten. Teil 1: Xylazin und Medetomidin.

Tierärztl Prax 20: 447-458

SCHREGEL W, BREDENKOTTER U, SIHLE-WISSEL M, CUNITZ G (1995)

Transkranielle Dopplersonographie: Effekte intravenöser Anästhetika bei neurochirurgischen Patienten.

Ultraschall Med 16: 60-64

SCHWENKE DC (1995)

Selective increase in cholesterol at atherosclerosis-susceptible aortic sites after short-term cholesterol feeding.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 1928-1937

SEDGWICK CJ, ERHARDT W, KORBEL R, LENDL C (1992)

Anästhesie bei Reptilien, Vögeln, Primaten, Kaninchen und kleinen Nagern.

In: Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren. Schattauer, Stuttgart: 371-374

SELLGREN J, EJNELL H, ELAM M, PONTEN J, WALLIN G (1994)

Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery.

Anesthesiology 80: 534-544

SIMONS PJ, COCKSHOTT ID, DOUGLAS EJ, GORDON EA, ROWLAND M, HOPKIN K (1985)

Personal communication. In: Cockshott ID (1985): Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism- an overview.

Postgr Med J 61 (Suppl. 3): 45-50

SKARDA RT (1993)

Anästhesietechniken bei Vögeln, Fischen, Reptilien, Amphibien, Nagern und exotischen Katzen.

In: Muir WW, Hubbel JAE, Skarda RT (Hrsg.): Veterinäranästhesie. Schattauer Verlag, Stuttgart: 219

SKARDA RT, MUIR WW (1996)

Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal epidurally administered xylazine hydrochloride solution in mares.

AJVR 57: 193-200

SKATULLA L (1998)

Über die Induktion und Progression der Atherosklerose durch Cholesterin in verschiedenen Gefäßregionen weißer Neuseeland Kaninchen: ihre Beeinflussung durch Proteinzusätze und Veränderungen des Futterregimes.

Med, Diss, Heidelberg

SMITH I, WHITE PF, NATHANSON M, GOULDSON R (1994)

Propofol – an update on its clinical use.

Anesthesiology 81: 1005-1043

SOLD G (1986)

Einführung.

In: Sold G (Hrsg.): Zweidimensionale Echokardiographie. Urban & Schwarzenberg, München: 1-3

STEHOUWER CD, LAMBERT J, DONKER AJ, VAN HINSBERGH VW (1997)

Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy.

Cardiovasc Res 34: 55-68

STENBERG D (1989)

Physiological role of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain.

Acta Vet Scand (Suppl.) 82: 29-34

STEPHAN H, SONNTAG H, SCHENK HD, KOHLHAUSEN S (1987)

Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity.

Anaesthesist 36: 60-65

STEWART-LEE AL, FORSTER LA, NOUROOZ-ZADEH J, FERNS GAA, ÄNGGÅRD EE (1994)

Vitamin E protects against impairment of endothelium-mediated relaxations in cholesterol-fed rabbits.

Arterioscler Thromb 14: 494-499

STRAUER BE (1972)

Contractile responses to morphine, meperidine, piritramide and fentanyl. A comparative study on the isolated ventricular myocardium.

Anesthesiology 37: 304-310

STRAUSS AL, SCHÜTZ R (1998)

Nichtinvasive Diagnostik - Arterielle Flussmessung.

In: Rieger H, Schoop W (Hrsg.): Klinische Angiologie. Springer Verlag, Berlin:122-128

SVENDSEN E (1985)

Some characteristics of intimal folds in the rabbit aorta.

Acta Anat (Basel) 124: 178-180

TALSETH T, MC NAY JL, BALLINGER K, CLEMENTI WA, SHEPHERD AMM (1981)

Vasoconstriction limits to the use of the central ear artery pressure in conscious rabbits.

Laboratory Animals 15: 1-3

TAN K (2004)

Dyslipidaemia, inflammation and endothelial dysfunction in diabetes mellitus.  
International Congress Series 1262: 511-514

TENDILLO FJ, MASCIAS A, SANTOS M, SEGURA IAG, SAN ROMAN F, CASTILLO-OLIVARES JL (1996)

Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, detomidine, medetomidine, and the antagonist atipamezole in isoflurane-anaesthetized swine.  
Lab Anim Sci 46: 215-219

TRAMER MR, MOORE RA, MCQUAY HJ (1997)

Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity.  
Br J Anaesth 78: 642-651

TROITZSCH D, PEUKERT A, VOGT S (1995)

Ketamin-Midazolam-Kombination zur Anästhesie des Kaninchens – Ergebnisse neuroelektrophysiologischer Untersuchungen mittels evozierter Potentiale.  
Berl Münch Tierärztl Wschr 108: 143-147

TROITZSCH D, VOGT S, PEUKERT A (1996)

Untersuchungen zur Langzeitanästhesie beim Kaninchen.  
Tierärztl Prax 24: 519-521

VÄHÄ-VAHE AT (1990)

Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats.  
J Small Anim Pract 31: 193-197

VAINIO O (1989)

Introduction of the clinical pharmacology of medetomidine.  
Acta Vet Scand (Suppl.) 85: 85-88

VAINIO O (1990)

Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezol in dogs.  
Vet Rec 127: 447-450

VAINIO O, PALMU L (1989)

Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics.  
Acta Vet Scand 30: 401-408

VICKERY RG, SHERIDAN BC, SEGAL IS, MAZE M (1988)

Anaesthetic and hemodynamic stereoisomers of medetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, in halothane-anaesthetized dogs.  
Anesth Analg 67: 611-615

VIERLING C (in Vorb.)

Der vasodilatierende Effekt des antidiabetisch wirkenden *Hintonia latiflora*-Extraktes.  
Vet Med, Diss, München

- VIRTANEN R (1989)  
Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist atipamezole.  
*Acta Vet Scand (Suppl.)* 85: 29-37
- VIRTANEN R, SAVOLA JM, SAANO V (1989)  
Highly selective and specific antagonism of central and peripheral  $\alpha_2$ -adrenoceptors by atipamezole.  
*Arch Internat Pharmacodyn Therap* 301: 267-276
- VIRTANEN R, SAVOLA JM, SAANO V, NYMAN L (1988)  
Characterization of the selective specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist.  
*Europ J Pharmacol* 150: 9-14
- WAGNER AE, MUIR WW, HINCHCLIFF KW (1991)  
Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.  
*Am J Vet Res* 52: 651-657
- WALKER M, GEISER D (1986)  
Effects of acetylpromazine on the hemodynamics of the equine metatarsal artery, as determined by two-dimensional real-time and pulsed Doppler ultrasonography.  
*Am J Vet Res* 47: 1075-1078
- WESSLAU C, BÖTTGER ST, SCHONERT G, GYMREK G (1984)  
Eine einfache Methode zur Blutdruckmessung am nicht narkotisierten Kaninchen.  
*Z exp Chir Transplant künstl Organe* 17: 298-302
- WHITE PF, WAY WL, TREVOR AJ (1982)  
Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses.  
*Anesthesiology* 56: 119-136
- WHITWAM JG (1995)  
Midazolam-Flumazenil: der neueste Stand.  
*Minim Inv Ther* 4 (Suppl. 2): 31-38
- WIJNGAARDEN VAN I, SOUDIJN W (1968)  
The metabolism and excretion of the analgesic fentanyl (R 4263) by Wistar rats.  
*Life Sci* 7: 1239-1244
- WILLIAMS JP, MC ARTHUR JD, WALKER WE, TEUNISSEN E, RIETSEMA K, STANLEY TH (1986)  
The cardiovascular effect of propofol in patients with impaired cardiac function.  
*Anesth Analg* 65: 166
- WOUTERS PF, VAN DE VELDE MA, MARCUS MAE, DERUYTER HA, VAN AKEN H (1995)  
Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanalone and propofol in dogs.  
*Anesth Analg* 81: 125-131

## LITERATURVERZEICHNIS

---

WREDE B (1999)

Vergleichsuntersuchungen zur Inhalationsanästhesie mit Isofluran oder Sevofluran beim Kaninchen.

Vet Med, Diss, Hannover

WRIGHT M (1982)

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

JAVMA 180: 1462-1471

YAMANOUE T, BRUM JM, ESTAFANOUS FG (1994)

Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery.

Anesthesiology 81: 443-451

YAMAZAKI M, MOMOSE Y, SHAKUNAGA K, KAMITANI K, ITO Y (1995)

The vasodilatory effects of ketamine on isolated rabbit porta veins.

Pharmacol Toxicol 76: 3-8

ZINK C (RED.) (1996)

M-Mode.

In: Ultraschall Lexikon. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin: 81

ZORNOW MH (1991)

Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist dexmedetomidine.

Neuropharmacology 30: 1065-1071



**8 TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Dosierungsvorschläge für Propofol beim Kaninchen .....	7
Tabelle 2: Dosierungsvorschläge für Ketamin-Xylazin-Kombinationsanästhesien beim Kaninchen .....	14
Tabelle 3: Dosierungsvorschlag für Medetomidin-Midazolam-Fentanyl und Atipamezol- Flumazenil-Naloxon beim Kaninchen .....	25
Tabelle 4: Wachwerte verschiedener physiologischer Parameter beim Kaninchen.....	41
Tabelle 5: Verwendete Anästhetika .....	45
Tabelle 6: Versuchsbegleitende Medikamente .....	46
Tabelle 7: In den Versuchen verwendete Anästhetikadosierungen .....	51
Tabelle 8: Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der Versuchsgruppen der vorliegenden Studie .....	93
Tabelle 9: Gefäßdurchmesser der A. carotis communis .....	151
Tabelle 10: Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis .....	152
Tabelle 11: Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der A. carotis communis .....	153
Tabelle 12: Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis .....	154
Tabelle 13: Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis.. .....	154
Tabelle 14: Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeiten (MEB) der Aorta abdominalis .....	155
Tabelle 15: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD).....	155
Tabelle 16: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD).....	156
Tabelle 17: Fractional shortening (FS %) .....	156
Tabelle 18: Herzfrequenz .....	157
Tabelle 19: Endexpiratorischer CO <sub>2</sub> -Partialdruck (ETCO <sub>2</sub> ).....	158
Tabelle 20: Periphere Sauerstoffsättigung (SpO <sub>2</sub> ) .....	159
Tabelle 21: Systolischer Blutdruck .....	160
Tabelle 22: Diastolischer Blutdruck.....	161
Tabelle 23: Mittlerer Blutdruck.....	162

**9            ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Dopplergleichung und schematische Darstellung der Dopplersonographie in einem Gefäß mit laminarer Strömung..... 27

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Flussprofile der A. carotis communis, A. carotis externa und A. carotis interna ..... 31

Abbildung 3: Verlauf der A. carotis communis beim Kaninchen, Ventralansicht des Halses. .... 37

Abbildung 4: Äste der A. carotis communis und ihre Aufteilung in die A. carotis interna und A. carotis externa ..... 38

Abbildung 5: Kaninchenherz mit eröffneter linker Kammer, Auströmungsöffnung und Aorta. .... 40

Abbildung 6: Übersicht Versuchsaufbau ..... 53

Abbildung 7: Gefäßortung mit Hilfe des Farbdopplers (am Beispiel der A. carotis communis). .... 55

Abbildung 8: B-Mode-Darstellung der A. carotis communis im Längsschnitt zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers (3,00 mm)..... 56

Abbildung 9: Dopplerspektrum der A. carotis communis zur Messung der maximalen systolischen (74,73 cm/sec) und maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit (13,52 cm/sec) ..... 57

Abbildung 10: B-Mode-Darstellung der Aorta abdominalis im Längsschnitt zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers..... 58

Abbildung 11: Dopplerspektrum der Aorta abdominalis zur Messung der maximalen systolischen (81,53 cm/sec) und maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit (15,53 cm/sec) ..... 58

Abbildung 12: B-Mode Darstellung des linken Ventrikels im Kurzachsenschnitt auf Höhe der Papillarmuskeln..... 60

Abbildung 13: M-Mode Darstellung des linken Ventrikels zur Messung des linksventrikulären Durchmessers in der Enddiastole (LVEDD = 17,01 mm) und der Endsystole (LVESD = 10,78 mm) sowie zur Berechnung der fractional shortening (%FS = 36,64 %)..... 60

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 14: Versuchsmonitoring mit Hilfe eines Datex-Gerätes. Vorwert-Messung bei einem Versuchstier aus der KX-Gruppe. ....	62
Abbildung 15: Versuchsmonitoring mit Hilfe eines Datex-Gerätes. Messung nach Bolusgabe bei dem gleichen Versuchstier aus der KX-Gruppe.....	63
Abbildung 16: Messparameter der Gefäßsonographie in der PROP-Gruppe. ....	71
Abbildung 17: Echokardiographische- und Herzkreislauf-Parameter der PROP-Gruppe.....	72
Abbildung 18: Messparameter der Gefäßsonographie in der KX-Gruppe. ....	78
Abbildung 19: Echokardiographische- und Herzkreislauf-Parameter der KX-Gruppe. ....	79
Abbildung 20: Messparameter der Gefäßsonographie in der MMF-Gruppe. ....	86
Abbildung 21: Echokardiographische- und Herzkreislauf-Parameter der MMF-Gruppe. ....	87
Abbildung 22: Sonographische Messparameter der A. carotis communis und Herzkreislauf-Parameter in der MMF-Gruppe nach Applikation der Antagonisten AFN. ....	88
Abbildung 23: Gefäßdurchmesser der A. carotis communis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der Versuchstiere aus den drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. ....	89
Abbildung 24: Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie.....	90
Abbildung 25: Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. ....	90
Abbildung 26: Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. ....	91
Abbildung 27: Herzfrequenz. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie.....	92
Abbildung 28: MAP. Vergleich der Wachwerte aus der Diabetes-Studie mit den Vorwerten der drei Versuchsgruppen der vorliegenden Studie. ....	92

### 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
°C	Grad Celsius
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AFN	Atipamezol-Flumazenil-Naloxon
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca <sup>2+</sup>	Calzium
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
cos	Cosinus
Diss.	Dissertation
engl.	englisch
et al.	et altera = und Mitarbeiter
ETCO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer CO <sub>2</sub> -Partialdruck
Fa.	Firma
FS	fractional shortening (engl.: prozentuale systolische Durchmesserverkürzung)
g	Gramm
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
in Vorb.	In Vorbereitung
K <sup>+</sup>	Kalium
KX	Ketamin-Xylazin
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LDL	low density lipoproteins (engl.: Lipoproteine geringer Dichte)
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
M.	Musculus
MAP	mean arterial pressure (engl.: mittlerer arterieller Blutdruck)
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min <sup>-1</sup>	Schläge pro Minute
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMF	Medetomidin-Midazolam-Fentanyl
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MEB	maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
MSB	maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
MW	arithmetisches Mittel
n	Versuchstierzahl
pH	pH-Wert = negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen- konzentration
PROP	Propofol
S.	Seite
s.c.	subkutan
SD	standard deviation (engl.: Standardabweichung)
SE	standard error (engl.: Standardfehler)
sec	Sekunde(n)
SpO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung
t <sub>1/2β</sub>	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
ua.	unter anderem
V.	Vena
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
α	alpha
β	beta
μg	Mikrogramm

Tabelle 9: Gefäßdurchmesser der A. carotis communis

A. carotis communis - Gefäßdurchmesser (mm)												
		PROP (n=10)				KX (n=11)				MMF (n=8)		
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p		
M0	V	1,80 0,04	100,00 2,02		1,93 0,06	100,00 3,00		1,99 0,04	100,00 2,01			
M1	0,5	1,52 0,05	84,79 3,12	+	2,05 0,05	106,26 2,56	+	1,96 0,07	98,23 3,68	-		
M2	1	1,53 0,02	85,62 1,39	+	2,07 0,05	107,16 2,27	+	1,94 0,07	97,08 3,57	-		
M3	2	1,57 0,03	87,92 1,68	+	2,06 0,05	106,57 2,47	+	1,95 0,06	97,83 3,21	-		
M4	3	1,58 0,02	88,01 1,40	+	2,07 0,05	107,54 2,49	+	1,97 0,06	99,10 2,91	-		
M5	4	1,66 0,03	92,54 1,59	+	2,06 0,05	106,80 2,42	+	1,97 0,06	99,08 3,19	-		
M6	5	1,72 0,04	95,92 2,30	+	2,05 0,05	106,06 2,44	+	1,96 0,05	98,64 2,76	-		
M7	6	1,80 0,05	100,10 2,80	-	2,00 0,05	103,55 2,67	+	1,97 0,06	98,91 2,88	-		
M8	7	1,82 0,05	101,06 2,82	-	1,98 0,05	102,65 2,66	-	1,99 0,05	99,77 2,70	-		
M9	8	1,78 0,05	99,20 2,77	-	1,95 0,06	101,22 2,89	-	1,94 0,05	97,26 2,66	-		
M10	9	1,85 0,06	101,61 3,26	-	1,97 0,05	102,08 2,64	-	1,98 0,05	99,37 2,33	-		
M11	10	1,80 0,05	100,14 2,82	-	1,96 0,06	101,34 2,89	-	1,98 0,05	99,26 2,56	-		

AFN (n=8)					
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	
M0	V	1,97 0,04	100,00 2,26		
M1	0,5	1,92 0,04	97,59 2,26	+	
M2	1	1,92 0,06	97,44 3,36	-	
M3	2	1,94 0,06	98,43 3,20	-	
M4	3	1,87 0,05	94,78 2,94	+	
M5	4	1,84 0,04	93,63 2,36	+	
M6	5	1,88 0,05	95,13 2,63	+	

PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 10:** Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der A. carotis communis

A. carotis communis - MSB (cm/sec)																
		PROP (n=10)					KX (n=11)					MMF (n=8)				
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	91,28	9,67	100,00	10,59		101,21	6,90	100,00	6,81		76,72	3,82	100,00	4,98	
M1	0,5	131,46	7,38	157,55	5,61	+	61,48	3,44	61,76	5,60	+	48,85	3,01	63,61	6,15	+
M2	1	132,73	6,55	158,98	4,93	+	67,58	3,64	67,50	5,39	+	57,69	3,30	75,20	5,72	+
M3	2	132,56	7,38	152,50	5,57	+	78,61	4,00	79,22	5,09	+	63,44	5,39	82,00	8,50	+
M4	3	126,37	5,76	148,54	4,56	+	85,69	4,95	86,28	5,78	+	65,65	4,73	85,14	7,21	+
M5	4	116,40	6,57	139,45	5,65	+	91,90	6,13	91,41	6,67	-	68,88	4,94	89,29	7,17	+
M6	5	112,32	7,48	133,79	6,66	+	92,87	6,58	92,15	7,09	-	70,03	4,53	91,37	6,47	+
M7	6	106,55	9,09	123,47	8,53	+	96,41	6,26	96,59	6,49	-	70,27	5,03	91,35	7,16	-
M8	7	104,51	8,85	122,66	8,46	+	100,51	6,94	98,74	6,90	-	71,93	5,12	93,72	7,12	-
M9	8	101,69	9,10	116,66	8,95	-	102,91	8,02	102,00	7,79	-	73,38	5,67	95,31	7,72	-
M10	9	100,14	8,90	114,45	8,88	-	103,48	9,32	102,05	9,01	-	73,50	5,67	95,48	7,71	-
M11	10	99,41	10,48	110,68	10,54	-	105,49	7,63	104,54	7,23	-	75,08	6,01	97,47	8,00	-

AFN (n=8)						
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	59,72	2,59	100,00	4,33	
M1	0,5	65,64	3,51	110,04	5,34	+
M2	1	70,85	4,62	118,51	6,52	+
M3	2	74,32	4,77	123,86	6,41	+
M4	3	76,50	4,52	127,84	5,91	+
M5	4	74,97	4,50	125,10	6,00	+
M6	5	70,45	4,06	117,73	5,76	+

MSB = maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

ANHANG

**Tabelle 11:** Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (MEB) der A. carotis communis

A. carotis communis - MEB (cm/sec)														
		PROP (n=10)					KX (n=11)					MMF (n=8)		
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p		
M0	V	14,55 1,74	100,00 11,95			12,14 1,28	100,00 10,57			7,24 0,64	100,00 8,87			
M1	0,5	10,00 1,18	67,98 11,80	+		7,53 0,83	67,18 11,03	+		6,68 0,32	98,30 4,83	-		
M2	1	10,43 0,98	77,60 9,38	-		8,55 0,72	76,09 8,44	+		7,56 0,28	110,52 3,74	-		
M3	2	10,45 0,50	79,67 4,76	+		8,83 1,01	77,41 11,45	+		7,94 0,38	113,65 4,76	-		
M4	3	10,39 0,65	80,60 6,23	-		9,63 1,39	83,38 14,44	-		8,02 0,45	117,47 5,65	-		
M5	4	11,47 0,92	84,30 7,99	-		11,33 1,40	94,84 12,35	-		7,12 0,43	103,31 5,97	-		
M6	5	10,49 1,01	75,61 9,59	-		10,97 1,26	96,57 11,44	-		7,39 0,41	106,81 5,60	-		
M7	6	11,04 1,04	82,74 9,45	-		10,70 1,43	96,09 13,34	-		7,46 0,26	107,52 3,47	-		
M8	7	13,36 1,10	96,24 8,27	-		10,45 1,48	94,05 14,14	-		7,10 0,36	102,93 5,01	-		
M9	8	12,59 1,29	89,62 10,24	-		10,33 0,99	92,46 9,57	-		7,91 0,67	115,49 8,53	-		
M10	9	12,22 1,58	83,53 12,90	-		10,47 1,38	93,91 13,16	-		6,70 0,24	96,42 3,59	-		
M11	10	13,08 1,87	90,52 14,32	-		10,53 0,94	96,10 8,89	-		7,10 0,24	101,86 3,39	-		

AFN (n=8)					
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	
M0	V	7,71 0,43	100,00 5,63		
M1	0,5	8,59 0,56	113,09 6,49	-	
M2	1	8,24 0,72	109,62 8,74	-	
M3	2	8,64 0,64	113,09 7,41	-	
M4	3	8,46 0,59	109,91 6,96	-	
M5	4	8,44 0,75	109,25 8,94	-	
M6	5	8,19 0,52	106,76 6,31	-	

MEB = maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05



Tabelle 12: Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis

Aorta abdominalis - Gefäßdurchmesser (mm)													
		PROP (n=8)				KX (n=9)				MMF (n=8)			
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p			
M0	V	2,84 0,05	100,00 1,93		3,18 0,07	100,00 2,07		3,28 0,10	100,00 3,0				
M1	0,5	2,43 0,08	85,44 3,48	+	3,37 0,07	106,03 2,05	+	3,52 0,07	107,70 2,06	+			
M2	1	2,40 0,08	84,49 3,49	+	3,37 0,07	106,02 2,02	+	3,40 0,08	103,94 2,33	+			
M3	2	2,49 0,11	87,79 4,23	+	3,38 0,08	106,20 2,45	+	3,35 0,07	102,52 2,14	-			
M4	3	2,48 0,07	87,40 3,01	+	3,31 0,07	104,24 2,12	-	3,31 0,07	101,38 2,08	-			
M5	4	2,57 0,07	90,66 2,66	+	3,26 0,07	102,42 2,18	-	3,35 0,07	102,57 2,12	-			
M6	5	2,56 0,08	90,39 3,13	+	3,28 0,06	103,14 1,85	+	3,26 0,08	99,82 2,39	-			
M7	6	2,59 0,07	91,34 2,66	+	3,29 0,04	103,42 1,34	+	3,32 0,07	101,67 2,19	-			
M8	7	2,64 0,06	93,11 2,30	+	3,26 0,06	102,41 1,91	+	3,30 0,07	100,93 2,27	-			
M9	8	2,72 0,06	96,00 2,30	-	3,23 0,07	101,70 2,10	-	3,31 0,08	101,20 2,54	-			
M10	9	2,72 0,10	95,91 3,57	-	3,20 0,08	100,59 2,36	-	3,30 0,08	100,88 2,57	-			
M11	10	2,77 0,07	97,42 2,38	-	3,19 0,07	100,23 2,23	-	3,29 0,08	100,44 2,56	-			

PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstieranzahl, M = Messung, t = Messzeitpunkte in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwert, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

Tabelle 13: Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (MSB) der Aorta abdominalis

Aorta abdominalis - MSB (cm/sec)													
		PROP (n=8)				KX (n=9)				MMF (n=8)			
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p			
M0	V	86,69 10,38	100,00 11,98		86,56 7,48	100,00 8,64		83,12 6,84	100,00 8,22				
M1	0,5	109,70 14,32	124,49 13,05	+	57,06 4,55	66,73 7,97	+	51,86 2,91	64,03 5,61	+			
M2	1	113,13 16,25	126,18 14,36	+	63,28 4,90	73,68 7,74	+	55,32 4,19	69,21 7,58	+			
M3	2	108,73 14,13	123,76 13,0	-	70,95 5,52	82,50 7,78	+	64,53 4,86	78,98 7,53	+			
M4	3	106,23 14,49	118,93 13,64	+	77,13 5,56	90,03 7,21	+	68,44 4,26	85,07 6,23	+			
M5	4	101,42 14,27	112,93 14,07	-	77,80 5,62	90,75 7,22	+	70,95 6,09	85,80 8,59	+			
M6	5	101,53 13,56	114,40 13,35	-	77,48 6,95	89,61 8,97	+	69,40 5,97	87,89 8,6	+			
M7	6	101,79 13,93	113,96 13,68	-	79,86 6,80	92,55 8,51	+	71,60 5,39	87,06 7,53	+			
M8	7	100,14 14,10	111,07 14,08	-	79,87 6,42	93,01 8,04	-	72,81 5,63	89,34 7,74	+			
M9	8	101,35 13,63	113,69 13,45	+	79,97 6,94	92,56 8,68	+	73,75 6,42	88,80 8,7	+			
M10	9	101,49 14,28	113,34 14,07	-	82,09 7,38	94,80 8,99	-	75,55 6,15	92,35 8,14	-			
M11	10	88,30 10,37	111,15 11,74	-	82,43 8,00	94,59 9,7	-	74,05 6,22	91,16 8,39	+			

MSB = maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstieranzahl, M = Messung, t = Messzeitpunkte in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwert, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 14:** Maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeiten (MEB) der Aorta abdominalis

Aorta abdominalis - MEB (cm/sec)																			
		PROP (n=8)				KX (n=9)				MMF (n=8)									
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p						
M0	V	15,70	1,18	100,00	7,53			10,81	0,76	100,00	7,04			10,92	1,54	100,00	14,08		
M1	0,5	9,76	1,96	74,13	20,08	-		10,60	1,53	101,29	14,4	-		7,99	0,47	74,76	5,86		+
M2	1	11,53	1,09	77,48	9,49	-		11,87	1,64	113,86	13,84	-		8,56	0,64	85,55	7,46		-
M3	2	9,19	1,35	64,56	14,74	+		12,54	2,50	121,16	19,93	-		8,64	0,60	86,79	6,96		-
M4	3	11,01	1,88	76,75	17,09	-		12,34	2,18	116,48	17,64	-		9,03	0,57	91,00	6,35		-
M5	4	10,53	1,31	74,59	12,41	+		12,87	1,78	122,95	13,8	-		8,62	0,68	89,87	7,88		-
M6	5	10,73	1,70	74,74	15,81	-		13,19	2,06	124,50	15,62	-		8,06	0,63	81,07	7,87		-
M7	6	10,42	1,70	73,67	16,32	-		13,50	2,24	128,28	16,6	-		8,43	0,61	82,19	7,21		-
M8	7	11,75	1,35	84,48	11,52	-		12,52	1,81	117,79	14,49	-		7,52	0,52	72,95	6,92		+
M9	8	10,73	0,88	73,08	8,25	+		12,77	1,70	120,69	13,33	-		7,84	0,51	80,28	6,53		-
M10	9	12,38	0,93	86,39	7,49	-		12,70	1,81	121,82	14,28	-		8,02	0,76	78,98	9,48		-
M11	10	12,37	1,32	84,59	10,65	-		13,04	1,69	124,32	12,93	-		8,41	0,48	81,63	5,66		-

MEB = maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Messzeitpunkte in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwert, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 15:** Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)

LVESD (mm)																			
		PROP (n=7)				KX (n=7)				MMF (n=8)									
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p						
M0	V	9,35	0,56	100,00	5,95			8,67	0,34	100,00	3,89			10,07	0,31	100,00	3,03		
M1	0,5	9,16	0,38	99,06	4,10	-		10,78	0,42	124,96	3,91	+		10,96	0,45	108,66	4,06		+
M2	1	8,80	0,34	94,96	3,85	-		10,51	0,30	121,87	2,89	+		10,86	0,39	107,73	3,62		+
M3	2	8,42	0,36	90,78	4,25	+		10,11	0,32	117,01	2,89	+		10,63	0,37	105,49	3,44		+
M4	3	8,45	0,40	91,03	4,79	+		9,65	0,34	111,60	3,48	+		10,36	0,26	103,01	2,51		-
M5	4	8,48	0,41	91,32	4,89	+		9,46	0,30	109,60	3,15	+		10,47	0,28	104,20	2,63		-
M6	5	8,55	0,38	92,26	4,44	-		9,22	0,44	106,33	4,78	-		10,46	0,35	103,78	3,35		+
M7	6	8,78	0,44	94,33	4,99	+		9,16	0,29	105,89	3,13	+		10,35	0,36	102,75	3,45		-
M8	7	9,02	0,33	97,45	3,70	-		9,19	0,38	106,22	4,12	-		10,16	0,27	100,98	2,67		-
M9	8	8,81	0,29	95,26	3,31	-		8,90	0,32	102,96	3,57	-		10,34	0,31	102,72	2,98		+
M10	9	8,75	0,38	94,23	4,39	-		8,92	0,35	103,21	3,89	-		10,26	0,33	101,85	3,19		+
M11	10	9,02	0,41	97,17	4,56	-		8,79	0,37	101,55	4,20	-		10,37	0,29	103,08	2,83		-

LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Messzeitpunkte in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwert, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 16:** Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)

		LVEDD (mm)														
		PROP (n=7)					KX (n=7)					MMF (n=8)				
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	15,23	0,86	100,00	5,63		14,29	0,47	100,00	3,32		15,61	0,35	100,00	2,25	
M1	0,5	14,55	0,56	96,53	3,87	-	15,51	0,49	108,88	3,15	-	15,91	0,49	101,84	3,07	-
M2	1	13,81	0,53	91,45	3,81	+	15,23	0,47	106,83	3,07	+	15,77	0,43	100,97	2,74	-
M3	2	13,47	0,54	89,19	3,99	+	15,04	0,36	105,54	2,4	-	15,88	0,44	101,67	2,77	-
M4	3	13,49	0,62	89,22	4,63	+	14,82	0,41	104,15	2,73	-	15,86	0,41	101,54	2,58	-
M5	4	13,58	0,54	90,00	4,0	+	14,70	0,30	103,25	2,07	-	15,91	0,37	101,95	2,3	-
M6	5	13,52	0,51	89,72	3,78	+	14,56	0,58	101,84	4,0	-	15,92	0,44	101,89	2,76	-
M7	6	13,83	0,49	91,63	3,56	+	14,44	0,40	101,25	2,79	-	15,96	0,43	102,17	2,68	+
M8	7	14,10	0,43	93,69	3,03	-	14,94	0,47	104,84	3,17	-	15,91	0,43	101,83	2,73	+
M9	8	14,46	0,43	96,06	2,96	-	14,52	0,39	101,86	2,71	-	15,93	0,39	102,03	2,46	+
M10	9	14,66	0,37	97,39	2,56	-	14,41	0,47	101,04	3,27	-	16,16	0,36	103,52	2,23	+
M11	10	14,76	0,49	98,05	3,33	-	14,47	0,52	101,47	3,57	-	15,93	0,31	102,07	1,97	-

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Messzeitpunkte in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwert, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 17:** Fractional shortening (FS %)

		FS %														
		PROP (n=7)					KX (n=7)					MMF (n=8)				
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	38,63	0,66	100,00	1,70		39,36	0,83	100,00	2,12		35,54	0,70	100,00	1,96	
M1	0,5	37,04	0,92	96,01	2,47	-	30,47	1,63	77,48	5,35	+	31,14	1,43	87,37	4,59	+
M2	1	36,19	1,41	93,88	3,90	-	30,94	1,08	78,81	3,49	+	31,18	1,35	87,60	4,32	+
M3	2	37,54	0,58	97,32	1,54	-	32,81	1,10	83,45	3,35	+	33,10	1,08	93,12	3,27	+
M4	3	37,34	0,62	96,79	1,66	-	34,94	1,20	88,87	3,43	+	34,63	0,90	97,64	2,59	-
M5	4	37,57	1,48	97,42	3,94	-	35,67	1,57	90,57	4,41	+	34,17	1,14	96,29	3,32	-
M6	5	36,82	0,72	95,41	1,95	-	36,71	1,34	93,17	3,64	+	34,35	0,85	96,79	2,47	-
M7	6	36,66	1,40	95,14	3,81	-	36,56	1,06	92,83	2,90	+	35,22	0,85	99,24	2,41	-
M8	7	36,04	0,74	93,40	2,07	+	38,59	1,18	98,02	3,06	-	36,10	0,82	101,83	2,28	-
M9	8	39,00	1,17	101,26	3,00	-	38,72	1,05	98,38	2,72	-	35,14	0,67	98,96	1,92	-
M10	9	40,44	1,51	104,95	3,72	-	38,11	1,14	96,85	2,98	-	36,56	1,00	102,89	2,74	-
M11	10	38,99	1,30	101,10	3,34	-	39,31	0,76	99,93	1,92	-	34,95	0,79	98,40	2,25	-

FS % = fractional shortening, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Messzeitpunkte in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwert, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

Tabelle 18: Herzfrequenz

Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )																
		PROP (n=8)				KX (n=9)				MMF (n=8)						
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	208,88	4,82	100,00	0,00		182,67	8,10	100,00	0,00		146,50	9,34	100,00	0,00	
M1	0,5	177,38	7,46	84,92	3,00	+	159,56	9,98	86,93	2,39	+	86,00	5,67	58,96	2,38	+
M2	1	179,50	7,77	85,91	3,03	+	156,33	8,69	85,35	1,89	+	103,63	8,42	71,01	4,39	+
M3	2	181,25	7,79	86,71	2,90	+	161,89	8,92	88,35	1,76	+	119,50	7,14	81,86	1,70	+
M4	3	182,00	8,63	87,00	3,14	+	162,89	9,12	88,89	1,97	+	122,00	8,17	83,38	2,08	+
M5	4	184,88	9,46	88,32	3,41	+	163,67	9,02	89,37	2,02	+	126,38	8,35	86,44	2,28	+
M6	5	189,38	8,91	90,43	2,94	+	164,78	8,87	90,02	2,05	+	129,00	9,22	87,94	1,85	+
M7	6	189,88	8,75	90,73	2,97	+	165,78	8,84	90,58	2,01	+	131,00	9,53	89,23	1,88	+
M8	7	190,25	8,83	90,92	3,06	+	167,00	8,69	91,29	1,96	+	133,00	9,63	90,61	1,95	+
M9	8	190,88	8,42	91,25	2,90	+	168,22	8,39	92,00	1,67	+	134,25	10,01	91,35	1,93	+
M10	9	192,13	8,19	91,84	2,69	+	169,44	8,05	92,72	1,50	+	136,00	10,13	92,53	1,97	+
M11	10	194,75	8,30	93,14	2,89	+	172,00	7,73	94,18	1,38	+	137,00	10,34	93,15	1,98	+

		AFN (n=8)				
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	124,75	6,64	100,00	0,00	
M1	0,5	131,13	7,81	104,93	1,61	+
M2	1	141,50	9,61	112,94	2,66	+
M3	2	148,00	9,64	118,26	3,01	+
M4	3	149,75	9,39	119,77	2,99	+
M5	4	151,25	9,31	120,98	2,59	+
M6	5	152,50	9,66	121,94	3,00	+

PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 19:** Endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck (ETCO<sub>2</sub>)

ETCO <sub>2</sub> (mmHg)															
		PROP (n=8)					KX (n=9)					MMF (n=7)			
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p			
M0	V	38,13	1,44	100,00	0,00	38,78	1,30	100,00	0,00	38,00	1,62	100,00	0,00		
M1	0,5	38,50	0,87	101,85	4,18	36,22	1,46	93,30	1,50	31,57	1,72	83,45	4,20		
M2	1	38,38	0,82	101,65	4,59	37,56	1,19	96,98	1,53	35,86	1,34	94,65	2,36		
M3	2	37,50	0,68	99,00	2,77	38,44	1,04	99,35	1,16	36,00	2,35	94,36	4,02		
M4	3	37,38	0,68	98,84	3,64	39,67	0,87	102,68	1,69	39,57	2,01	104,38	4,18		
M5	4	37,88	0,52	100,14	3,26	39,78	0,86	103,09	2,49	40,00	1,84	105,47	3,36		
M6	5	38,00	0,53	100,41	2,99	40,67	0,67	105,44	2,33	38,71	1,67	101,97	2,01		
M7	6	38,38	0,65	101,40	3,18	40,11	0,98	103,87	2,35	38,57	1,84	101,70	3,17		
M8	7	38,75	0,59	102,34	2,84	40,67	0,85	105,38	2,40	38,43	1,56	101,54	3,39		
M9	8	39,25	0,65	103,70	3,15	39,56	1,02	102,37	2,11	39,43	1,48	104,48	4,43		
M10	9	39,50	0,50	104,42	3,22	40,33	0,87	104,48	2,23	40,14	1,74	106,33	4,88		
M11	10	39,88	0,58	105,42	3,41	40,67	0,94	105,53	3,39	39,57	1,70	104,74	4,47		

AFN (n=8)					
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	
M0	V	36,75	0,53	100,00	0,00
M1	0,5	37,38	0,60	101,75	1,47
M2	1	37,63	0,56	102,43	1,33
M3	2	37,38	0,65	101,74	1,47
M4	3	37,25	0,45	101,41	0,88
M5	4	36,63	0,46	99,69	0,61
M6	5	36,88	0,52	100,38	1,08

ETCO<sub>2</sub> = endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstieranzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 20:** Periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)

SpO <sub>2</sub> (%)																
		PROP (n=8)					KX (n=9)					MMF (n=8)				
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p				
M0	V	99,25	0,25	100,00	0,00		99,00	0,88	100,00	0,00		97,88	1,37	100,00	0,00	
M1	0,5	98,38	0,80	99,11	0,65	-	99,00	0,76	100,01	0,17	-	95,88	1,74	97,98	1,35	-
M2	1	98,63	0,86	99,36	0,69	-	99,11	0,65	100,13	0,28	-	94,50	3,08	96,37	1,95	-
M3	2	98,00	1,07	98,73	0,90	-	99,22	0,66	100,24	0,24	-	97,00	1,61	99,16	1,46	-
M4	3	97,75	1,15	98,48	0,98	-	99,00	0,67	100,02	0,35	-	96,00	2,38	97,98	1,18	-
M5	4	97,75	1,15	98,48	0,98	-	99,22	0,66	100,24	0,24	-	97,88	1,29	100,12	1,80	-
M6	5	98,63	0,86	99,36	0,69	-	99,22	0,66	100,24	0,24	-	98,50	1,24	100,74	1,59	-
M7	6	99,63	0,38	100,38	0,27	-	99,22	0,66	100,24	0,24	-	98,88	1,13	101,17	1,94	-
M8	7	99,75	0,25	100,51	0,19	+	99,22	0,66	100,24	0,24	-	98,88	0,99	101,16	1,74	-
M9	8	99,63	0,38	100,38	0,27	-	99,22	0,66	100,24	0,24	-	99,13	0,74	101,42	1,60	-
M10	9	99,63	0,38	100,38	0,27	-	99,00	0,76	100,01	0,17	-	99,25	0,75	101,56	1,73	-
M11	10	99,63	0,38	100,38	0,27	-	99,11	0,77	100,12	0,12	-	99,38	0,63	101,68	1,67	-

AFN (n=8)						
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p		
M0	V	99,38	0,50	100,00	0,00	
M1	0,5	99,63	0,26	100,26	0,43	-
M2	1	99,75	0,25	100,39	0,55	-
M3	2	99,75	0,16	100,39	0,39	-
M4	3	100,00	0,00	100,65	0,52	-
M5	4	100,00	0,00	100,65	0,52	-
M6	5	99,88	0,13	100,52	0,52	-

SpO<sub>2</sub> = periphere Sauerstoffsättigung (Messung mit dem Pulsoxymeter), PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

Tabelle 21: Systolischer Blutdruck

Systolischer Blutdruck (mmHg)													
		PROP (n=7)				KX (n=9)				MMF (n=8)			
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p	MW ± SE	MW % ± SE %	p			
M0	V	71,43 8,50	100,00 0,00		76,89 4,09	100,00 0,00		78,75 3,86	100,00 0,00				
M1	0,5	45,14 7,05	83,44 21,42	-	75,56 2,91	99,72 4,38	-	84,88 3,89	108,12 2,80	+			
M2	1	48,17 4,06	80,58 19,95	-	74,56 2,86	98,62 4,82	-	74,38 2,84	95,08 3,23	-			
M3	2	40,43 6,24	76,77 19,94	-	79,67 3,27	105,05 4,57	-	67,25 3,17	85,97 3,94	+			
M4	3	41,86 5,47	76,18 19,26	-	80,11 3,69	105,27 4,13	-	69,38 2,34	88,68 2,59	+			
M5	4	46,00 6,34	84,38 17,28	-	82,78 3,85	108,47 3,41	+	70,38 2,53	89,83 2,20	+			
M6	5	53,57 3,59	89,63 15,92	-	81,00 3,98	105,96 3,08	-	71,88 2,73	91,70 2,21	+			
M7	6	58,71 3,85	98,02 14,15	-	80,67 4,14	105,32 2,68	-	72,88 2,87	92,87 1,57	+			
M8	7	63,00 4,36	106,58 17,99	-	79,00 4,40	102,88 2,43	-	74,75 2,94	95,25 1,55	+			
M9	8	63,71 4,25	105,93 17,14	-	78,11 4,46	101,54 1,94	-	76,13 3,13	96,93 1,25	+			
M10	9	65,14 3,98	106,58 16,67	-	77,33 4,46	100,45 1,65	-	76,75 3,12	97,73 1,18	-			
M11	10	66,29 4,07	107,23 15,27	-	75,56 4,54	98,11 2,02	-	76,88 3,12	97,90 1,25	-			

AFN (n=8)				
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p
M0	V	75,25 3,35	100,00 0,00	
M1	0,5	71,75 4,11	95,05 1,75	+
M2	1	69,13 4,72	91,34 2,73	+
M3	2	64,50 4,23	85,47 3,47	+
M4	3	56,88 4,76	76,07 6,29	+
M5	4	54,50 4,63	73,09 6,28	+
M6	5	55,00 4,40	73,47 5,58	+

PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

**Tabelle 22:** Diastolischer Blutdruck

Diastolischer Blutdruck (mmHg)																
		PROP (n=7)					KX (n=9)					MMF (n=8)				
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p		MW ± SE	MW % ± SE %	p				
M0	V	60,57	8,08	100,00	0,00	46,56	1,56	100,00	0,00	56,88	1,37	100,00	0,00			
M1	0,5	35,71	6,10	80,18	22,55	-	58,33	1,14	126,45	5,06	+	69,25	1,79	121,96	2,79	+
M2	1	38,33	5,73	77,66	22,35	-	57,89	1,34	125,56	5,59	+	65,25	1,81	114,95	2,99	+
M3	2	35,57	6,39	80,71	21,29	-	54,78	1,78	118,17	3,98	+	59,63	2,30	105,29	4,61	-
M4	3	36,00	6,69	79,35	20,12	-	55,00	1,34	119,11	4,82	+	60,38	2,19	106,41	4,17	-
M5	4	39,71	6,77	85,85	19,06	-	52,11	1,71	112,33	3,47	+	58,50	1,61	103,20	3,30	-
M6	5	45,00	4,82	89,76	16,93	-	51,33	1,57	110,63	3,01	+	59,50	1,39	105,09	3,74	-
M7	6	49,14	5,54	98,45	16,06	-	50,00	1,73	107,57	2,56	+	60,25	1,40	106,19	2,78	-
M8	7	52,14	5,95	104,41	17,55	-	49,00	1,57	105,45	2,22	+	58,38	1,46	103,05	3,55	-
M9	8	54,00	5,85	107,87	18,63	-	47,44	1,61	102,01	1,79	-	59,25	1,78	104,26	2,42	-
M10	9	55,43	5,30	109,38	18,57	-	47,00	1,69	100,99	1,62	-	56,50	1,41	99,61	2,75	-
M11	10	56,00	5,41	109,41	17,10	-	46,56	1,68	100,04	1,61	-	58,00	1,59	102,21	3,01	-

		AFN (n=8)				
M	t	MW ± SE	MW % ± SE %	p		
M0	V	55,75	1,26	100,00	0,00	
M1	0,5	58,13	4,89	103,39	5,81	-
M2	1	52,38	1,76	93,86	1,87	+
M3	2	49,50	2,20	88,66	3,01	+
M4	3	46,25	2,76	82,71	3,95	+
M5	4	45,75	1,99	82,21	3,61	+
M6	5	47,25	1,70	84,81	2,75	+

PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05



Tabelle 23: Mittlerer Blutdruck

Mittlerer Blutdruck (mmHg)																
		PROP (n=7)				KX (n=9)				MMF (n=8)						
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p	MW	± SE	MW %	± SE %	p
M0	V	65,71	8,38	100,00	0,00		54,56	1,99	100,00	0,00		64,38	1,25	100,00	0,00	
M1	0,5	39,14	5,99	80,18	21,61	-	64,33	1,38	118,88	4,01	+	75,25	1,77	116,99	2,31	+
M2	1	43,33	4,62	80,02	20,96	-	64,00	1,33	118,34	4,26	+	69,50	1,95	108,01	2,38	+
M3	2	37,71	6,20	78,31	20,64	-	62,78	1,57	115,88	3,77	+	63,25	2,48	98,49	4,14	-
M4	3	38,86	6,28	77,73	19,55	-	62,78	1,36	116,06	4,20	+	64,38	2,23	100,02	2,98	-
M5	4	42,43	6,41	84,86	18,17	-	60,67	1,63	111,77	2,96	+	64,13	1,73	99,73	2,53	-
M6	5	49,29	4,29	89,92	16,25	-	59,33	1,66	109,21	2,46	+	65,00	1,68	101,06	2,31	-
M7	6	53,57	4,90	97,98	15,12	-	58,00	1,81	106,63	2,20	+	65,50	1,59	101,78	1,82	-
M8	7	56,29	5,09	103,10	16,60	-	57,22	1,80	105,14	1,73	+	65,25	1,78	101,38	2,09	-
M9	8	58,43	5,02	106,36	17,69	-	55,78	1,91	102,38	1,31	-	65,88	1,76	102,31	1,71	-
M10	9	59,71	4,68	107,52	17,67	-	55,00	1,99	100,88	1,16	-	64,75	1,85	100,59	2,13	-
M11	10	60,43	4,60	107,64	16,32	-	54,56	1,99	100,05	1,05	-	65,25	1,92	101,34	2,12	-
												AFN (n=8)				
M	t	MW	± SE	MW %	± SE %	p										
M0	V	64,00	1,52	100,00	0,00											
M1	0,5	61,50	1,86	96,02	1,09	+										
M2	1	59,00	2,35	92,03	2,18	+										
M3	2	55,25	2,75	86,17	3,33	+										
M4	3	50,50	3,32	78,91	4,95	+										
M5	4	49,50	2,88	77,53	4,59	+										
M6	5	50,63	2,60	79,19	3,93	+										

PROP = Propofol-Versuchsgruppe, KX = Ketamin-Xylazin-Versuchsgruppe, MMF = Medetomidin-Midazolam-Fentanyl-Versuchsgruppe, AFN = Antagonisierung von MMF mit Atipamezol-Flumazenil-Naloxon, n = Versuchstierzahl, M = Messung, t = Zeit in Minuten (Bezugspunkt ist der Zeitpunkt der Bolusapplikation mit t = 0), V = Vorwertmessung, MW = arithmetisches Mittel, MW % = arithmetisches Mittel in Prozent, SE = Standardfehler, SE % = Standardfehler in Prozent, p = signifikanter Unterschied zum Vorwert, + = p < 0,05

### **Danksagung**

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger möchte ich für die bereitwillige Übernahme meiner Arbeit an der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität danken.

Ich danke Herrn Univ. Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, dass ich die Arbeit am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München durchführen konnte. Ebenfalls möchte ich ganz besonders der Firma ProCorde GmbH für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. vet. Christine Baumgartner für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Herzlichen Dank für die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen bei der Abfassung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Erhardt für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit und der Durchsicht des Manuskriptes.

Bei Frau Dr. J. Henke möchte ich mich ganz herzlich für die wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen bei der Abfassung der Arbeit bedanken.

Herrn Univ. Prof. Dr. oec. publ. Dr. med. vet. habil. K. Osterkorn von der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und Frau Dipl. Math. R. Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München danke ich ebenso herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Onkologie und Therapieforschung danke ich ebenso wie dem Team von ProCorde für die Hilfsbereitschaft und ihr freundliches Entgegenkommen.

Ganz herzlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, deren Verständnis und Unterstützung diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

## LEBENS LAUF

---

### Lebenslauf

Name: Melanie Bollerhey, geb. Forsch

Geburtsdatum und -ort: 11. April 1975 in Köln

Eltern: Antonie Forsch  
Peter Forsch

Nationalität: Deutsch

1981-1985 Katholische Grundschule Rösrath

1985-1994 Freiherr-vom-Stein Gymnasium Rösrath

1994-1995 Auslandsaufenthalt

1995-2001 Studium der Tiermedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen

Juni 2001 Approbation als Tierärztin

2001-2002 Assistenztierärztin in einer Kleintierklinik in Lauf a.d. P.

November 2002 Beginn der vorliegenden Dissertation am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforchung, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München