

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. J. Henke
und
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über Prof. Dr. med. vet. B. Aigner
Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Wolf

**Zum Einfluss der vollständigen Antagonisierung der Anästhesie mit
Medetomidin/Midazolam/Fentanyl auf die Hämodynamik, die Atmung und den
Glukosestoffwechsel von Ratten im Volumenmangelschock**

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

von
Anke Heitz
aus
Gelsenkirchen
München, 2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. B. Aigner
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. H.-J. Gabius

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	3
2.1	Narkose bei der Ratte	3
2.1.1	Narkosemöglichkeiten	3
2.1.1.1	Inhalationsanästhesie	3
2.1.1.2	Injektionsanästhesie	4
2.1.2	Die vollständig antagonisierbare Kombinationsanästhesie (VAA).....	6
2.1.2.1	Verwendete Agonisten (Medetomidin, Midazolam, Fentanyl = MMF)	6
2.1.2.2	Verwendete Antagonisten (Atipamezol, Flumazenil, Naloxon = AFN)	9
2.1.2.3	Vorteile der VAA.....	11
2.1.2.4	Nachteile der VAA	12
2.1.2.5	Zur Hämodynamik der VAA bei der Ratte	12
2.2	Der Schock	14
2.2.1	Definition	14
2.2.2	Der hypovolämische Schock oder Volumenmangelschock	15
2.2.2.1	Entstehung	15
2.2.2.2	Schockphasen und deren Einfluss auf die Vitalparameter und die Hämodynamik.....	16
2.2.2.3	Einfluss verschiedener Mengen Blutverlustes auf die Hämodynamik.....	19
2.3	Referenzwerte bei der Ratte	20
3	Eigene Untersuchungen	22
3.1	Zielsetzung	22
3.2	Material und Methoden	23
3.2.1	Versuchstiere und Haltungsbedingungen	23
3.2.2	Pharmaka	23
3.2.3	Versuchsplan.....	25
3.2.3.1	Ablauf der Narkosestudie.....	25
3.2.3.2	Messparameter, Messmethoden und Untersuchungszeiten	28
3.2.4	Versuchsablauf.....	33
3.2.4.1	Versuchsvorbereitung	33
3.2.4.2	Versuchsdurchführung	33
3.3	Statistische Auswertung und Dokumentation der Ergebnisse	38
3.4	Ergebnisse	39
3.4.1	Körpertemperatur	39
3.4.2	Atemfrequenz.....	43
3.4.3	Pulsfrequenz.....	49
3.4.4	Mittlerer arterieller Blutdruck	55
3.4.5	Rate Pressure Product	63
3.4.6	Blutgasanalyse und Säure-Basen-Status	69
3.4.6.1	Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO ₂ in %)	69
3.4.6.2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P _a O ₂ in mmHg).....	72
3.4.6.3	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P _a CO ₂ in mmHg)	78
3.4.6.4	Arterieller pH-Wert (pH _a in -log[H ⁺]).....	84
3.4.6.5	Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO ₃ ⁻ in mmol/l)	90
3.4.6.6	Arterieller Basenüberschuss (BE _a in mmol/l)	96
3.4.7	Blutglukose (Glc in mg/dl)	102
3.4.8	Hämatokrit (Hkt in %)	108
3.4.9	Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130	114
4	Diskussion	118
4.1	Zielsetzung und Planung der Narkosestudie	118
4.2	Ergebnisse	120
4.2.1	Temperatur.....	120
4.2.2	Herz-Kreislaufsystem.....	121
4.2.2.1	Pulsfrequenz.....	121
4.2.2.2	Mittlerer arterieller Blutdruck	122
4.2.2.3	Rate Pressure Product	126
4.2.3	Atemsystem und Säure-Basenhaushalt	128
4.2.3.1	Atemfrequenz.....	128
4.2.3.2	Periphere Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	129

4.2.3.3	Blutgase und Säure-Basen-Status	130
4.2.4	Hämatokrit (Hkt).....	134
4.2.5	Blutglukose (Glc).....	135
4.2.6	Bewertungsparameter zum Zeitpunkt $t=130$	137
4.3	Schlussbetrachtung	139
5	Zusammenfassung.....	141
6	Summary	143
7	Literaturverzeichnis	145
8	Tabellenverzeichnis.....	157
9	Abbildungsverzeichnis.....	158
10	Abkürzungsverzeichnis	159
11	Danksagung	161

1 EINLEITUNG

Ratten, die ursprünglich lediglich als Laboratoriumstiere gehalten wurden und heute noch einen hohen Stellenwert in der experimentellen Medizin haben, gewinnen in den letzten Jahren auch zunehmend als Heimtiere an Bedeutung und werden daher nicht selten in der tierärztlichen Praxis vorgestellt. Typische Gründe für diese Vorstellung sind meist Atemwegserkrankungen, Darmerkrankungen und Tumore (COLLINS 1988). So werden auch chirurgische Eingriffe an dieser Tierart vermehrt vorgenommen.

Narkosemethode der Wahl waren meist verschiedene Injektionsanästhesien, die zwar relativ einfach und kostengünstig durchzuführen sind, jedoch mit langen Nachschlafzeiten und der Gefahr einer ausgeprägten Hypothermie mit entsprechendem negativen Einfluss auf Atmung und Kreislauf verbunden sind (SEDGWICK et al. 1992). Daher wurde eine einfach durchzuführende und jederzeit vollständig antagonisierbare Kombinationsanästhesie vor allem für den Kleinsäuger entwickelt. Diese vollständig antagonisierbare Kombinationsanästhesie ist bereits mit großem Erfolg bei Hunden (ERHARDT et al. 1986), Meerschweinchen (ROBERTS 1993, HENKE et al. 1996), Kaninchen (ASTNER 1998), Ratten (MANTEL 1999), Hamstern (NEFF 2000), Gerbils (HENKE et al. 2000b, SCHNEIDER 2000), Mäusen (ENGLERT in Vorb.) und Chinchillas (RÖLTGEN 2002) etabliert.

Es ist jedoch nicht geklärt, ob die Antagonisierung der Anästhesie mit den entsprechenden Antagonisten auch bei vorgeschädigten Patienten, z. B. im hypovolämisch-hämorrhagischen Schock, durchgeführt werden sollte, da stets unmittelbar nach Applikation der Antagonisten sogar bei den ursprünglich gesunden Tieren im Experiment (Kaninchen, Ratte, Gerbil und Hamster) ein vorübergehender, ca. fünf Minuten andauernder, massiver Blutdruckabfall beobachtet wird (ASTNER 1998, MANTEL 1999, HENKE et al. 2000a, PERANTONI 2000, HENKE et al. 2000b, SCHNEIDER 2000, NEFF 2000). Daher ist zu prüfen, ob die Antagonisierung, die ja eigentlich einen Notfall vermeiden soll, nicht sogar eine Notfallsituation hervorrufen bzw. verschlimmern kann.

Außerdem müssen in der Versuchstierkunde der Einsatz mehrerer Pharmaka und das Auftreten von kurzfristigen Hypotonien nach der Antagonisierung bei der Planung eines Experimentes einberechnet werden.

Im Rahmen einer experimentellen Arbeit soll nun am Hypotensionsmodell der Ratte ermittelt werden, ob die ursprüngliche Intention dieser Anästhesieart auch bei Narkosezwischenfällen,

die ohnehin mit Blutdruckabfällen einhergehen, rasch antagonisieren zu können, überhaupt empfehlenswert ist und ob der zu erwartende massive Blutdruckabfall nach der Antagonisierung oder dessen Auswirkungen durch prophylaktische oder therapeutische Flüssigkeitszufuhr auf verschiedenen Applikationswegen verringert werden kann.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Narkose bei der Ratte

2.1.1 Narkosemöglichkeiten

2.1.1.1 Inhalationsanästhesie

Die Inhalationsnarkose wird gerade beim Nager, vor allem für kurz dauernde Manipulationen und chirurgische Eingriffe, von verschiedenen Autoren (HALL und CLARKE 1991, SEDGWICK et al. 1992, ERHARDT et al. 1995, POST 1997) wegen ihrer guten Steuerbarkeit empfohlen.

Die Kammerinhalation in einem sogenannten Ätherglas ist wegen des großen Anästhetikaverbrauches relativ teuer und im Fall der Ätherverwendung aufgrund der Explosivität nicht ungefährlich (SEDGWICK et al. 1992).

Eine zuverlässige und auch einfach durchzuführende Variante der Inhalationsanästhesie stellt zur Narkoseeinleitung der Einsatz von Ganzkörperkammern und zur Aufrechterhaltung der Anästhesie die Benutzung von Kopf- bzw. Nasenkammern dar (HENKE und ERHARDT 2004), die in das Kreissystem eines Narkoseapparates mit Rückatmung integriert werden (ERHARDT et al. 2002a, ERHARDT und HENKE 2004a).

Zudem gibt die Inhalationsanästhesie die Möglichkeit einer Beatmung. Die endotracheale Intubation ist für ungeübte Personen zwar schwierig, aber für längere Eingriffe empfehlenswert (FLECKNELL 1996, THURMON et al. 1996, SHARP und LA REGINA 1998c).

Für die Inhalationsnarkose beim Nager ist eine genaue Untersuchung des Respirationstraktes der Tiere notwendig, da eine eventuelle Erkrankung der Lunge die Aufnahme und vor allem das Wiederatmen der Anästhetika erschweren kann (SHARP und LA REGINA 1998c).

Weitere Nachteile stellen die erforderliche und auch relativ teure Ausrüstung, eventuell austretende Gase und im Falle der endotrachealen Intubation ein höheres benötigtes Fachwissen des Anästhesisten dar (SHARP und LA REGINA 1998c). Zudem ist eine Inhalations-Monoanästhesie mit Erreichen der chirurgischen Toleranz, die ja eine stabile Analgesie verlangt, wegen der dadurch benötigten höheren Dosen an volatilem Anästhetikum sehr kreislaufbelastend (ERHARDT et al. 2002a, ERHARDT und HENKE 2004a).

2.1.1.2 Injektionsanästhesie

Injektionsanästhesien für Kleinsäuger sind nur zu empfehlen, wenn sie gut steuerbar sind. Die Steuerbarkeit der Injektionsnarkose ist sowohl von der Applikationsart (i.v., i.m., s.c., i.p.), als auch von der Wirkdauer der Anästhetika abhängig (PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Die Anwendung von kurzwirkenden Anästhetika ist nur intravenös sinnvoll, was bei den meisten Kleinsäufern im Wachzustand nicht möglich ist (SEDGWICK et al. 1992). Deshalb muss i.m. oder i.p. appliziert werden, was allerdings sehr viel höherer Dosierungen bedarf und so zu einer langen Schlaf- und vor allem Aufwachzeit führt (FLECKNELL et al. 1991, HU et al. 1992). Diese lange Aufwachzeit, in der Kreislauf und Atmung wegen der Dämpfung des ZNS deprimiert sind, stellt ein großes Risiko für Individuen mit geringer Körpermasse dar (ERHARDT et al. 2002a, ERHARDT und HENKE 2004a) und birgt zudem die Gefahr einer ausgeprägten Hypothermie in sich (SEDGWICK et al. 1992). Die Hypothermie ist in der Veterinärmedizin vor allem beim Kleinsäuger eines der häufigsten Gründe für Todesfälle während oder nach Narkosen (FLECKNELL 1996, HENKE 1998). Teilweise oder vollständig antagonisierbare Anästhesiemethoden versprechen eine bessere Steuerbarkeit, eine Eingreifbarkeit in Notsituationen und Absenkung der Mortalitätsrate (SEDGWICK et al. 1992, ROBERTS 1993).

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind verschiedene Möglichkeiten der Injektionsanästhesien, sowie deren Dosierung, die Applikationsart und eventuelle Angaben zur chirurgischen Toleranz, der Gesamtdauer und der Antagonisierbarkeit der Narkose von verschiedenen Autoren der einschlägigen Literatur aufgeführt.

Tabelle 1: Injektionsanästhesiemethoden bei der Ratte

Präparat	Dosis mg/kg bzw. ml/kg	Applikations- art	Chirurg. Toleranz (min)	Gesamte Dauer (h)	Literatur
Ketamin+ Xylazin	40 - 87 mg 5 - 13 mg	i.p., i.m.		TA	GREEN et al. (1981)
	100 mg 5 mg	i.m. i.m.	30 - 60 20	2 - 3 TA	SEDGWICK et al. (1992) HENKE und ERHARDT (2004)
	75 - 100 mg 10 mg	i.p.		2 - 4 TA	SHARP und LA REGINA (1998c)
	75 - 90 mg 5 - 8 mg	i.m.		TA	CARPENTER et al. (2001)
Ketamin+ Azepromazin	70 - 80 mg 2,5 mg	i.m.			FLECKNELL (1987)
	75 mg 2,5 mg	i.p.		2	SHARP und LA REGINA (1998c)
Ketamin+ Medetomidin	60 - 75 mg 0,25 - 0,5 mg	i.p., s.c. i.m., s.c.		1/3-2 TA	NEVALAINEN et al. (1989) HENKE und ERHARDT (2004)
	75 mg 0,5 mg	i.p.		2 - 4 TA	SHARP und LA REGINA (1998c)
Fentanyl Droperidol	3 ml	i.p.	30 - 60	2 - 3 TA	SEDGWICK et al. (1992)
	0,2 ml	i.m.	30 - 60	TA	SKARDA (1993)
	0,2 ml	i.m.		TA	CARPENTER et al. (2001)
Fluanison Fentanyl	0,4 - 0,5 ml	i.m., i.p.		TA	GREEN (1975)
	0,3 ml	i.p.	45 - 90	2 -3 TA	SEDGWICK et al. (1992)
	0,3 ml	i.m.	30 - 45		SKARDA (1993)
Fluanison Fentanyl+ Midazolam	0,6 ml	i.p.		2 - 4 TA	SHARP und LA REGINA (1998c)
	2,7 ml				
Fluanison Fentanyl+ Diazepam	0,6 ml	i.p.		2 - 4 TA	SHARP und LA REGINA (1998c)
	2,5 ml				
	0,3 ml 2,5 mg	i.p.		TA	SHIBUTANI (2000)
Fentanyl+ Medetomidin	0,3 mg 0,2 - 0,3 mg	i.p.		4 - 6 VA	SHARP und LA REGINA (1998c)
	0,3 mg 0,2 - 0,3 mg	i.p.		VA	SHIBUTANI (2000)
Medetomidin+ Midazolam+ Fentanyl	0,15 mg 2,0 mg 0,005 mg	i.m.		VA	MANTEL (1999) HENKE und ERHARDT (2004)
Alfentanil Etomidat	0,03 mg 2 mg	i.v.	6 - 8	1/4 TA	SEDGWICK et al. (1992)
Propofol- Dauertropf	0,61 mg/kg/min	i.v.	keine Analgesie	nach Wirkung	SEDGWICK et al. (1992)
Thiopental	30 mg	i.v.		1/4	SHARP und LA REGINA (1998c)
	20 mg	i.v.			SHIBUTANI (2000)
Pentobarbital	30 - 50 mg	i.p.			SKARDA (1993)
	25 - 50 mg	i.v., i.p.			SHIBUTANI (2000)
	40 mg	i.p.			CARPENTER et al. (2001)

TA = Teilantagonisierung möglich

VA = vollständige Antagonisierung möglich

2.1.2 Die vollständig antagonisierbare Kombinationsanästhesie (VAA)

Eine VAA mit guter chirurgischer Toleranz, bestehend aus den drei Komponenten einer jeweils antagonisierbaren Anästhetikagruppe, den α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, Benzodizepinen und Opioiden, wurde vor allem für den Kleinsäuger und für kurze chirurgische Eingriffe entwickelt, da sie jederzeit vollständig durch die entsprechenden Antagonisten wiederaufhebbar ist (ERHARDT et al. 2002a).

2.1.2.1 Verwendete Agonisten (Medetomidin, Midazolam, Fentanyl = MMF)

Medetomidin

Zu einer VAA kann grundsätzlich jeder α_2 -Agonist, wie z.B. Xylazin, Romifidin oder auch Medetomidin, eingesetzt werden. Medetomidin wird wegen seiner hohen α_2 -Selektivität der Vorzug gegeben (ERHARDT et al. 2004). Das Imidazolderivat Medetomidin ist ein sehr potenter, selektiver und spezifischer α_2 -Adrenozeptor-Agonist (SAVOLA 1989, VIRTANEN 1989, CLARKE 1993), der seine Wirkung sowohl an prä-, als auch an postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren entfaltet (VIRTANEN 1989). Es besitzt vor allem eine sedative, muskelrelaxierende und geringe analgetische Wirkung (VAINIO 1989).

In Deutschland ist es unter dem Handelsnamen Domitor® als Injektionslösung erhältlich und kann i.v., i.m., i.p. und s.c. verabreicht werden (SALONEN 1989, ERHARDT et al. 2004).

Die durch Medetomidin hervorgerufene Hemmung des sympathischen Tonus im ZNS führt zu einer dosisabhängigen Sedation, Anxiolyse, Analgesie und Muskelrelaxation, aber auch zu einer Hypothermie, Bradykardie und Hypotension (VIRTANEN 1989).

Die bedeutendsten Nebenwirkungen besitzt Medetomidin auf das Herz-Kreislaufsystem.

Bereits kurz nach der Applikation kommt es aufgrund einer Aktivierung der α_2 -Adrenozeptoren an der glatten Muskulatur der peripheren Gefäße zu einer

Vasokonstriktion mit deutlichem Blutdruckanstieg. Dieser initialen Hypertension folgt eine Phase der Normotension mit Tendenz zur Hypotension, vermittelt durch zentrale

α_2 -Adrenozeptoren (VAINIO 1997). Weiter besitzt Medetomidin eine bradykarde Wirkung (VAINIO 1989, CLARKE 1993), die initial durch Stimulation des N. vagus über einen

Barorezeptorenreflex verursacht wird, welcher der peripheren Vasokonstriktion folgt

(SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Auch zum Auftreten von AV-Blöcken 1. und 2. Grades und gelegentlicher Extrasystolen kann es durch das Medikament kommen.

Durch Medetomidin wird zudem eine geringe Atemdepression hervorgerufen (ENGLAND und CLARKE 1989, HALL und CLARKE 1991, ERHARDT et al. 2004) und es entsteht eine erhöhte Hypothermiegefahr (HALL und CLARKE 1991, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992).

Weitere Nebenwirkungen des Medetomidins sind ein Glukoseanstieg auf Grund einer Hemmung der Insulinsekretion (HU et al. 1992, CLARKE 1993, FREY et al. 2000) durch die an β -Zellen des Pankreas vorkommenden α_2 -Adrenozeptoren (ERHARDT et al. 2004) und das Auftreten einer Polyurie, bedingt durch Hemmung des Antidiuretischen Hormons (ENGLAND und CLARKE 1989, HU et al. 1992, CLARKE 1993).

PASCOE (1993) warnt vor der Anwendung von α_2 -Agonisten bei Tieren mit Bradykardie, Hypotension oder vermindertem Blutvolumen.

Midazolam

Grundsätzlich kann zu einer VAA jedes Benzodiazepin, wie Diazepam oder Midazolam, eingesetzt werden. Midazolam wird vor allem wegen seiner Wasserlöslichkeit und damit guten Mischbarkeit mit anderen wasserlöslichen Anästhetika bevorzugt (ERHARDT et al. 2004). Der Benzodiazepin-Agonist Midazolam ist ein Imidazolobenzodiazepin (GÖTHERT et al. 1996). Es ist ein wasserlösliches Injektionsanästhetikum mit dosisabhängiger sedierender, anxiolytischer, leicht muskelrelaxierender und antikonvulsiver Wirkung durch Verstärkung des GABA-Effektes (GABA= Gamma-Aminobuttersäure) (GÖTHERT et al. 1996).

Midazolam kann i.v., i.m., i.p., s.c und auch oral verabreicht werden (HALL und CLARKE 1991). Wegen seiner hohen Lipophilie wird es schnell resorbiert, besitzt allerdings auch nur eine kurze Halbwertszeit (PADDLEFORD und ERHARDT 1992, GÖTHERT et al. 1996).

Die kardiovaskulären Effekte von Midazolam sind bei Herzgesunden gering. Bei koronarkranken oder hypovolämischen Patienten (JONES et al. 1979) oder bei Verabreichung hoher i.v. Dosen (ERHARDT et al. 2004) kann es jedoch zum Absinken des Blutdruckes kommen. Diese Wirkung beruht auf einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes der Venen und auf einer Reduzierung des portalen Blutflusses. Midazolam reduziert zudem die Myokardkontraktilität (JONES et al. 1979), während die Herzfrequenz aufgrund einer Barorezeptorenaktivierung gesteigert wird. In Tierversuchen können REVES et al. (1985) jedoch auch bei 40-facher Dosiserhöhung keine gravierenden hämodynamischen Veränderungen feststellen.

Midazolam besitzt zudem eine vorübergehende leicht atemdepressive Wirkung aufgrund einer Dämpfung des zentralnervösen Atemzentrums (REVES et al. 1985).

Bei höheren Dosen kann es durch Midazolam außerdem zu Ataxien und Muskelzittern kommen (GÖTHERT et al. 1996, FREY et al. 2000).

Fentanyl

Zu einer VAA können grundsätzlich die meisten Opioide, wie Methadon, Piritramid oder Fentanyl eingesetzt werden. Fentanyl wird vor allem wegen seiner kurzen Wirksamkeit der Vorzug gegeben (ERHARDT et al. 2004). Der Opiatagonist Fentanyl ist ein lipophiles synthetisches Opioid mit hoher Selektivität für μ -Opioidrezeptoren und ist ungefähr 80-fach potenter als Morphin (FREY et al. 2000). Es kann i.m., i.v., s.c oder perkutan verabreicht werden (PADDLEFORD und ERHARDT 1992) und besitzt eine starke analgetische, aber auch deutlich atemdepressive Wirksamkeit. Das Medikament zeigt nach i.m. oder i.v. Applikation einen raschen Wirkeintritt, mit jedoch nur kurzer Wirkdauer von ca. 30 Minuten (PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Grund für die kurze Wirksamkeit ist, dass sich das Fentanyl sofort nach der Applikation in gut durchbluteten Organen, wie Lunge, Herz, Gehirn anreichert und dann relativ schnell in Muskel- und Fettgewebe umverteilt wird mit gleichzeitigem Absinken der Plasmakonzentration. Dieses Fentanyl-Depot wird in der Eliminierungsphase wieder in den Blutkreislauf abgegeben, weshalb auch noch einige Stunden nach Applikation nachstehend genannte Nebenwirkungen als Spätkomplikationen auftreten können.

Im Allgemeinen verursachen Opioide nur geringe kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Dennoch erniedrigen sie geringgradig die Herzfrequenz (FREYE 1999, FREY et al. 2000) und erzeugen gelegentlich eine ausgeprägte Sinusbradykardie (HALL und CLARKE 1991, PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Durch Vasodilatation kommt es auch zu einem geringen Blutdruckabfall (FREYE 1999), der beim Hund durch die durch Fentanyl verursachte geringe Histaminfreisetzung herbeigeführt wird (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Die Wirkung des Medikamentes auf die Atmung ist nicht einheitlich. Sie variiert von Hyperventilation bis zur Atemdepression oder führt gelegentlich auch zum Atemstillstand (PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Die durch Fentanyl ausgelöste Atemdepression geht mit der analgetischen Komponente einher (HALL und CLARKE 1991) und kann trotz der geringen Wirkdauer des Medikamentes wegen der oben beschriebenen Refentanylisierung einige Stunden andauern (FREYE et al. 1983, PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Aufgrund der durch die Atemdepression entstehenden Hypoxie kommt es eventuell auch zu

einem Anstieg des Blutzucker-, Laktat-, und Phosphatspiegels im arteriellen Blut (DHASMANA et al. 1982).

2.1.2.2 Verwendete Antagonisten (Atipamezol, Flumazenil, Naloxon = AFN)

Atipamezol

Zur Antagonisierung des α_2 -Agonisten in der VAA können grundsätzlich Antagonisten, wie Yohimbin oder Atipamezol, verwendet werden. Atipamezol wird wegen seiner vollständigen antagonistischen Wirkung und seiner fehlenden Nebenwirkungen bevorzugt (ERHARDT et al. 2004). Der α_2 -Adrenozeptor-Antagonist Atipamezol ist wie Medetomidin ein Imidazolderivat und kommt in Deutschland unter dem Handelsnamen Antisedan® zum Einsatz.

Atipamezol kann i.v., i.m., s.c und i.p. verabreicht werden (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993) und ist ein hochpotenter, selektiver und spezifischer Antagonist, der an zentralen und peripheren α_2 -Rezeptoren wirkt (VIRTANEN 1989). Er antagonisiert nach Applikation infolge kompetitiver Verdrängung von den α_2 -Adrenozeptoren sowohl die Medetomidin induzierte Sedation und Analgesie als auch dessen Nebenwirkungen, wie Bradykardie und reduzierte Atemfrequenz vollständig. Kardiale Effekte, wie AV-Blöcke, werden allerdings dosisabhängig nur zum Teil aufgehoben (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993). Auch im Rahmen von Kombinationanästhesien kann es das eingesetzte Medetomidin antagonisieren.

Kurz nach Injektion tritt jedoch ein vorübergehender Blutdruckabfall auf, welcher eventuell durch die schnelle Verdrängung von Medetomidin aus der Bindung peripherer α_2 -Adrenozeptoren mit nachfolgender Vasodilatation der peripheren Gefäße hervorgerufen wird (VAINIO 1990). Wegen dieses initial auftretenden Blutdruckabfalles warnt VAINIO (1989) vor der Anwendung von Atipamezol bei Schockpatienten. KO et al. (1997) raten ebenfalls von der Verwendung des Medikamentes bei Patienten mit Herz- und Kreislauferkrankungen ab.

Flumazenil

Zur Antagonisierung des Benzodiazepins in der VAA können grundsätzlich Sarmazenil oder Flumazenil eingesetzt werden. Allerdings ist in Deutschland nur das Flumazenil erhältlich.

Es ist ein potenter und spezifischer Benzodiazepinantagonist und in der Humanmedizin unter dem Handelsnamen Anexate® als wässrige Lösung im Handel.

Flumazenil kann ebenfalls i.v., i.m. und s.c. verabreicht werden (ERHARDT et al. 2004) und besitzt nur eine kurze Halbwertszeit von etwa einer Stunde (GÖTHERT et al. 1996). Es antagonisiert durch kompetitive Verdrängung am Rezeptor sämtliche Wirkungen der Benzodiazepine (GÖTHERT et al. 1996). So werden z.B. die sedativ-hypnotische Wirkung und in höheren Dosen auch die Anxiolyse und Muskelrelaxation aufgehoben (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993). Außerdem kommt es auch schnell zu einer Antagonisierung der zentralen benzodiazepinbedingten Atemdämpfung (WHITWAM 1995). Flumazenil besitzt aufgrund seiner strukturellen Analogie zu den Benzodiazepinen eine hohe Affinität für ihre Bindungsstelle am GABA-Rezeptor, ohne dort selbst eine wesentliche agonistische Aktivität zu entfalten (WHITWAM 1995, GÖTHERT et al. 1996). In hohen Dosen jedoch kann es beim Hund zu Angstzuständen kommen (FREY et al. 2000).

Naloxon

Zur Antagonisierung der Opioide in der VAA können grundsätzlich Opiat-Agonist-Antagonisten, wie das Buprenorphin, oder reine Antagonisten, wie das Naloxon, eingesetzt werden. Dem Naloxon wird wegen der raschen Wirksamkeit und vollständigen Antagonisierung normalerweise der Vorzug gegeben (ERHARDT et al. 2004). Das Opioid Naloxon ist ein Antagonist für natürliche und synthetische Opiate, indem es kompetitiv die Opioidrezeptoren hemmt und kann i.v., i.m. und s.c. verabreicht werden (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993). Es besitzt keine eigene intrinsische Aktivität an den Opioidrezeptoren. Werden dennoch nach Applikation dieses Medikamentes Effekte beobachtet, so sind diese durch Antagonisierung von Endorphinen bedingt (FREY et al. 2000). Naloxon hebt die atemdepressive Wirkung des Fentanyl schnell und wirksam durch Anstieg des Atemvolumens und der Atemfrequenz auf, besitzt allerdings eine etwas kürzere Halbwertszeit als Fentanyl, so dass eine Nachdosierung eventuell nötig ist (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Bei normotensiven Patienten bewirkt Naloxon keine Veränderung von hämodynamischen Parametern (LECHNER et al. 1985). Eine Verbesserung der kardiovaskulären Funktion wird jedoch bei verschiedenen Schockformen, wie dem hypovolämischen Schock oder dem Endotoxinschock beschrieben. Diese Wirkung scheint einerseits catecholaminabhängig zu sein, andererseits ist sie durch die Antagonisierung körpereigener, hypotensiv wirkender

β -Endorphine zu erklären (ALBERT et al. 1982, ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993). Naloxon induziert im hämorrhagischen Schock einen Anstieg des Blutflusses zu den Vitalorganen, wie Myokard, Darm und Leber (LECHNER et al. 1985) und verbessert somit die Gewebsperfusion (ALBERT et al. 1982). Laut LECHNER et al. (1985) sind dabei keine signifikanten Veränderungen des vaskulären Widerstandes festzustellen, SALERNO et al. (1981) hingegen stellen ein rapides Anwachsen des peripheren Gefäßwiderstandes nach Naloxongabe bei Schweinen im hämorrhagischen Schock fest und vermuten eine Veränderung der sympathischen Reflexe als mögliche Ursache.

2.1.2.3 Vorteile der VAA

Keines der zur Anästhesie gebräuchlichen Pharmaka erfüllt allein die Idealanforderungen an eine gute Anästhesie mit Hypnose, Muskelrelaxation und Analgesie (ERHARDT 1989). Daher ist es von Vorteil, Anästhetika verschiedener Gruppen, wie Sedativa, Hypnotika und Analgetika, zu kombinieren, um so durch die sich gegenseitig potenzierenden Wirkungen eine geringere Dosis einsetzen zu können und dadurch wiederum deren nachteilige Wirkungen zu minimieren (ERHARDT 1989, WIXSON 1994).

Eine VAA war lange Zeit nur der große Wunsch aller Zoo- und Wildtierärzte, um das Tier nach der Narkose möglichst wieder schnell in den Sozialverband der Herde eingliedern zu können, was ein vollständiges Wachsein der Tiere zur reibungslosen Integration voraussetzt. Auch in der Kleintierpraxis sollen die Tiere nach Operationen schnell wieder in den Sozialverband der Familie zurück, was von den Besitzern stets positiv aufgenommen wird (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993).

Vor allem bei kleinen Tieren, wie Nagern und Ziervögeln, ist ein rasches Erwachen nach Narkosen von medizinischer Bedeutung, da es bei langen Nachschlafzeiten oft zu einer ausgeprägten Hypothermie mit Todesfolge kommen kann (FLECKNELL et al. 1991, HU et al. 1992, HENKE 1998). Durch eine VAA können die durch die Anästhesie bedingten negativen Einflüsse auf das Herz- und Kreislaufsystem (HALL und CALRKE 1991), die Atmung (SEDGWICK et al. 1992) und die fehlende Vigilanz und damit eine verzögerte Futteraufnahme (WIXSON und SMILER 1997) der Kleinsäuger weitgehend ausgeschaltet werden, wodurch die Überlebensrate dieser Tiere deutlich erhöht werden kann.

Eine VAA, bestehend aus Vertretern der α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, der Benzodiazepine und der Opioiden ist bereits mit Erfolg bei Hunden (ERHARDT et al. 1986), Meerschweinchen (ROBERTS 1993, HENKE et al. 1996), Kaninchen (ASTNER 1998), Ratten (MANTEL 1999), Hamstern (NEFF 2000), Gerbils (SCHNEIDER 2000), Mäusen (ENGLERT in Vorb.)

und Chinchillas (HENKE et al. 2004a) etabliert. Auch kurze Eingriffe in chirurgischer Toleranz können so mit Hilfe dieser VAA beim Kleinsäuger durchgeführt werden. So ist auch in Notsituationen, wie z.B. bei einer Atemdepression, ein rasches Abbrechen der Anästhesie möglich. Zudem ist diese Art der Narkose ohne großen Geräteaufwand und einfach durchzuführen und mit einer geringen Umwelt- und Personalbelastung verbunden (LENDL und HENKE 2004).

2.1.2.4 Nachteile der VAA

Unmittelbar nach der Antagonisierung dieser Kombinationsanästhesie wird regelmäßig sogar bei gesunden Tieren im Experiment wie Kaninchen, Ratte, Gerbil und Hamster ein vorübergehender, ca. fünf Minuten andauernder massiver Blutdruckabfall beobachtet (ASTNER 1998, MANTEL 1999, PERANTONI 2000, SCHNEIDER 2000, NEFF 2000).

Aus diesem Grunde stellt MANTEL (1999) in seiner Arbeit die Frage, ob die ursprüngliche Intention dieser Anästhesieart, auch bei Narkosezwischenfällen rasch antagonisieren zu können, bei Risikopatienten überhaupt empfehlenswert ist und ob eine Antagonisierung als Notfallmaßnahme bei vorgeschädigten Patienten, z. B. im hypovolämisch-hämorrhagischen Schock, nicht erst recht das Überleben des Patienten gefährdet.

Bei der Applikation vor allem des α_2 -Agonisten wird grundsätzlich ein Anstieg der Glukosewerte beobachtet (NISHIMURA et al. 1994, BURTON et al. 1997, RANHEIM et al. 2000). Mehrmalige Anästhesien an aufeinanderfolgenden Tagen werden oft nicht sehr gut vertragen, wobei hierbei auch ein Einfluss auf den Glukosestoffwechsel vermutet wird (ERHARDT et al. 2002a).

Zur Antagonisierung bedarf jedes Anästhetikum der VAA eines eigenen Antagonisten, was wegen des Polipragmatismus ein Nachteil für die experimentelle Medizin sein kann (ERHARDT et al. 2002a) und zudem wegen der Bevorratung sechs verschiedener Substanzen relativ teuer ist (LENDL und HENKE 2004).

2.1.2.5 Zur Hämodynamik der VAA bei der Ratte

In der Medetomidin/Midazolam/Fentanyl-Narkose bei der Ratte wird ein deutlicher Abfall der Herzfrequenz beobachtet (MANTEL 1999, PERANTONI 2000), welcher auf die bradykarde Wirkung sowohl des α_2 -Adrenozeptor-Agonisten Medetomidin (VAINIO 1997, SAVOLA 1989, CLARKE 1993) als auch des Opioides Fentanyl (FREYE 1999) zurückzuführen ist. Dieser Pulsfrequenzabfall unter dem Einfluss der MMF-Kombinationsanästhesie lässt jedoch

keine Narkosekomplikationen erwarten, da sich die ermittelten Werte innerhalb des Referenzbereiches für Ratten befinden (PERANTONI 2000). Der mittlere arterielle Blutdruck steigt nach Einleitung der Anästhesie in den Arbeiten von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) kurzfristig an und fällt dann im weiteren Narkoseverlauf kontinuierlich wieder ab. Dieser biphasische Verlauf der Blutdruckkurve ist charakteristisch für Medetomidin und bereits bei verschiedenen Tierarten mehrfach nachgewiesen (SAVOLA 1989, VAINIO 1990, SCABELL et al. 1999). Die periphere Sauerstoffsättigung sinkt unter der MMF-Narkose zunächst ab und steigt dann langsam wieder an (MANTEL 1999). Diesen Abfall erklärt MANTEL (1999) durch die Atemdepression und die initiale vasokonstriktorische Wirkung des Medetomidins (VAINIO 1997). Die Blutgasveränderungen zeigen nach Beginn der Narkose eine respiratorische Azidose, welche durch einen erniedrigten Sauerstoffpartialdruck, einen erhöhten Kohlendioxidpartialdruck und einen abfallenden pH-Wert gekennzeichnet ist (MANTEL 1999, PERANTONI 2000). Gegen Narkoseende wird in den Anästhesiestudien von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) ein geringfügiger Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes und vor allen ein Abfall der arteriellen Basenabweichung beschrieben, was auf eine metabolische Azidose hinweist (MUIR 1993, PERANTONI 2000).

Nach Antagonisierung der Ratten wird von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) eine deutliche Erhöhung der Herzfrequenz beschrieben und ein starkes Sinken des mittleren arteriellen Blutdruckes auf ca. 60% des Vorwertes, der seinen Tiefstwert ca. drei Minuten nach s.c. Applikation der Antagonisten erreicht. Dieser Blutdruckabfall, der nach Antagonisierung der MMF-Narkose auch bei anderen Tierarten auftritt und zunächst keine längerfristigen klinischen Auswirkungen erkennen lässt, ist vermutlich auf die Gabe von Atipamezol zurückzuführen, das den vasokonstriktorischen Effekt der α_2 -Agonisten antagonisiert und so zu einer peripheren Gefäßdilatation führt (ASTNER 1998, MANTEL 1999, PERANTONI 2000, SCHNEIDER 2000, NEFF 2000). Auch die periphere Sauerstoffsättigung steigt in den Untersuchungen von PERANTONI (2000) nach Antagonisierung der Tiere rasch an.

Die narkosebedingte respiratorische Azidose wird ebenfalls durch die Antagonisierung schnell und erfolgreich aufgehoben. Nach Gabe der Antagonisten steigt der Sauerstoffpartialdruck, während der Kohlendioxidpartialdruck sinkt und hypokapnische Werte annimmt. pH-Wert und arterieller Basenüberschuss steigen ebenfalls (MANTEL 1999, PERANTONI 2000). Diese Veränderungen sind sowohl auf eine leichte Hyperventilation als auch auf eine Kompensation der metabolischen Azidose zurückzuführen.

2.2 Der Schock

2.2.1 Definition

Der Schock ist ein durch unterschiedliche Ursachen ausgelöstes Missverhältnis zwischen Gesamtgefäßkapazität und Blutvolumen (KRAFT 1990).

Er stellt hämodynamisch eine Störung von Makro- und Mikrozirkulation dar, was den Blutdruck initial erhöhen kann, dann aber deutlich senkt (ERHARDT et al. 2002b). Diese Störung führt infolge des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung und Durchblutung der Gewebe (MUIR 1993, ERHARDT und LENDL 2002, HENKE et al. 2004b).

Formen bzw. Ätiologie des Schocks

Die Einteilung der Schockformen kann beim Tier nicht immer so eindeutig angewandt werden, da dem Kliniker unter Praxisbedingungen meist die Anfangsphase verborgen bleibt. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich ohnehin um Mischformen (SCHULZ und DROMMER 1990):

1. Hypovolämischer Schock (=Volumenmangelschock)
2. Kardiogener Schock
3. Septischer Schock
4. Anaphylaktischer Schock

Mischformen der oben genannten stellen laut ERHARDT und LENDL (2002) folgende Schockarten dar:

- Neurogener Schock
- Traumatischer Schock
- Verbrennungsschock
- Endotoxinschock

2.2.2 Der hypovolämische Schock oder Volumenmangelschock

2.2.2.1 Entstehung

Sowohl absoluter als auch relativer intravasaler Volumenmangel können zum hypovolämischen Schock führen (ERHARDT und HENKE 2004b).

Der **absolute Volumenmangel** entsteht durch akute Abnahme der zirkulierenden Blutmenge

- bei:
- Blutverlust: z.B. durch Traumata mit Zerreißung großer Gefäße, Magen-Darm-Blutungen, Ulzera (SCHULZ und DROMMER 1990)
 - Plasmaverlust: z.B. nach Verbrennungen, Verzungen und Entzündungen (MUIR 1993)
 - Wasser-Elektrolytverlust: z.B. durch Dehydratation, Erbrechen, Durchfall, übermäßige Diurese (MUIR 1993, ERHARDT et al. 2002b)

Ein Flüssigkeitsverlust von 10% verursacht noch keine Schocksymptome.

Puls und Blutdruck sind unverändert (ERHARDT und LENDL 2002).

Ausgeprägte, akute Schockerscheinungen, wie leichtes Absinken des Blutdruckes mit Erhöhung der Pulsfrequenz, sind bei einem Verlust der intravasalen Flüssigkeit von ca. 20% zu erkennen (ERHARDT et al. 2002b).

Bei einem Austritt von mehr als 30% der intravasalen Flüssigkeit entsteht ein schwerer Schock mit akuter Lebensgefahr. Der Blutdruck ist nun so stark abgefallen, dass der Puls kaum noch tastbar ist (ERHARDT und LENDL 2002, ERHARDT et al. 2002b).

Der **relative Volumenmangel** entsteht durch Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und Zunahme der Gefkapazitt (ERHARDT et al. 2002b), verursacht z.B. durch:

- Ausfall des Vasomotorenzentrums im ZNS \Rightarrow zentrale Blutdruckregulation ist gestört \Rightarrow Blutdruck \downarrow (ERHARDT und LENDL 2002, ERHARDT et al. 2002b)
- Medikamentöse Vasodilatation (z.B. Phenothiazine) \Rightarrow periphere Blutdruckregulation ist gestört \Rightarrow peripherer Gefäßwiderstand $\downarrow \Rightarrow$ Blutdruck \downarrow (ERHARDT und LENDL 2002, ERHARDT et al. 2002b)
- Verminderung des venösen Rückflusses (SCHULZ und DROMMER 1990, ERHARDT et al. 2002b) \Rightarrow Blutangebot an das rechte Herz $\downarrow \Rightarrow$ akute Verringerung des Herzzeitvolumens mit Abnahme der peripheren Durchblutung (KRAFT 1990) \Rightarrow Blutdruck \downarrow

2.2.2.2 Schockphasen und deren Einfluss auf die Vitalparameter und die Hämodynamik

Verschiedene den Schock verursachende Faktoren können charakteristische Mechanismen auslösen, welche den Schockablauf grundsätzlich in drei pathophysiologisch unterschiedlich zu beurteilende Stadien einteilen (ERHARDT et al. 2002b, ERHARDT und HENKE 2004b).

Stadium 1: Hyperdynamisches Schockgeschehen mit Zentralisation und Kompensation des Kreislaufs

Die Verminderung des Blutdruckes und damit des venösen Rückstroms zum rechten Herzen bedingt eine Verringerung des Herzzeitvolumens und löst eine Reihe von Kompensationsmechanismen aus (KRAFT 1990).

Die geringere Dehnung der Vasopressoren am Karotissinus und am Aortenbogen führt reflektorisch zu einer Konstriktion der Arteriolen und zu einer Entleerung der venösen Blutspeicher (Milz, periphere Kapazitätsgefäße) (KRAFT 1990, ERHARDT et al. 2002b).

Aus dem Nebennierenmark werden Katecholamine freigesetzt, die sehr rasch sympatomimetisch zu Kreislaufreaktionen führen (ERHARDT et al. 2002b).

Die periphere Vasokonstriktion lässt den systemischen Gefäßwiderstand ansteigen.

Durch diese Reaktionen kommt es zu einer initialen systemischen Erhöhung des Blutdruckes (ERHARDT et al. 2002b). Diese Hypertonie führt zu einer noch ausreichenden Versorgung des Herzens und des Gehirns. In den tierartlich verschiedenartig abgeschalteten Endstromgebieten kommt es durch verlangsamte Blutströmung zu einem Sauerstoffmangel mit Stoffwechselstörungen und beginnender Übersäuerung (SCHULZ und DROMMER 1990).

Eine morphologische Organmanifestation des Schocks zeigt sich bei der Ratte in einer regelmäßigen Beteiligung von Lunge, Niere, Leber, Nebenniere und dem Thymus jüngerer Tiere (=Schockorgane). Nur gelegentlich beteiligt sind bei der Ratte der Magen-Darm-Bereich, das ZNS, das Herz und größere Gefäße (SCHULZ und DROMMER 1990).

Klinische Symptome dieser Schockphase sind:

- initiale Hypertonie (WHIGHAM und WEIL 1966, ERHARDT et al. 2002b),
- Pulsfrequenz erhöht (MITTMANN et al. 1976, GLICK et al. 2002, TOTAPALLY et al. 2003, ERHARDT und HENKE 2004b),
- Puls fadenförmig (SCHULZ und DROMMER 1990, ERHARDT et al. 2002b),
- Schleimhäute blassrosa (ERHARDT et al. 2002b),

- kapilläre Füllungszeit meist leicht verzögert (ERHARDT und LENDL 2002),
- blasse Haut (SCHULZ und DROMMER 1990),
- Oligurie (SCHULZ und DROMMER 1990),
- Blutazidose (KRAFT 1990),
- Hämatokrit sinkt (KRAFT 1990).

Dieses Schockstadium ist reversibel, da noch keine ausgeprägten Zell- und Organschäden vorliegen (SCHULZ und DROMMER 1990). Wenn der Einfluss der Noxe beendet werden kann, kann der Körper im Stadium 1 des Schockes die kritische Situation ohne besondere Hilfe von außen beherrschen (ERHARDT und HENKE 2004b, HENKE et al. 2004b).

Stadium 2: Hypodynamisches Schockgeschehen mit Dezentralisation und Dekompensation des Kreislaufes

Durch die Hypoxie in der Peripherie kommt es zu einer Freisetzung von Histamin vor allem aus den Mastzellen, wodurch eine unterschiedlich lange und ausgedehnte Dilatation der peripheren Kapillaren hervorgerufen wird (KRAFT 1990). Folge ist nun ein Versacken des Blutes in der Peripherie. Da die Blutmenge nun für den Rücktransport zum Herzen nicht mehr zur Verfügung steht, sinkt das Herzzeitvolumen (KRAFT 1990). Trotz kompensatorischem Bemühen des Herzens, durch Tachykardie den systolischen Blutdruck aufrecht zu halten (ERHARDT et al. 2002b), ist der arterielle Blutdruck nicht mehr zu stabilisieren und fällt (KRAFT 1990). Der weiter sinkende Blutfluss in den Endstromgebieten erhöht die Hypoxie und es wird damit auf den anaeroben Stoffwechsel umgeschaltet und die dadurch bedingte Azidose gefördert (KRAFT 1990, ERHARDT und HENKE 2004b). Durch den Schluss postkapillärer Sphinkteren wird die Blutstase verstärkt, und es strömen Flüssigkeit und Salze ins Gewebe mit der Folge einer Hämokonzentration und Ödembildung (KRAFT 1990). Diese zunehmende Hypoxie und metabolische Azidose bewirkt schließlich Gewebsuntergang und Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen mit beginnender Verbrauchskoagulopathie (KRAFT 1990).

Klinische Symptome dieser Schockphase sind:

- Blutdruckabfall (MITTMANN et al. 1976, ERHARDT et al. 2002b, TOTAPALLY et al. 2003),
- Tachykardie (MITTMANN et al. 1976, GLICK et al. 2002, TOTAPALLY et al. 2003), Puls fadenförmig, schlecht bis nicht mehr palpierbar (ERHARDT und LENDL 2002),
- Schleimhäute grau-violett, verwaschen (ERHARDT et al. 2002b),

- kapilläre Füllungszeit über 2 Sekunden (ERHARDT und LENDL 2002),
 - Blutgase: pH-Wert, Basenüberschuss und Standardbikarbonat und arterieller Kohlendioxidpartialdruck sinken ab (MITTMANN et al. 1976, TOTAPALLY et al. 2003)
- Dieses protrahierte Schockgeschehen bedarf sofortiger intensiver Behandlung und kann durch gezielte Therapie (z.B. Flüssigkeitssubstitution, Herz-Kreislauf-Unterstützung, Sauerstoffgabe, Förderung der Nierenfunktion, Schmerzbehandlung) noch vollständig reversibel sein (ERHARDT und HENKE 2004b, HENKE et al. 2004b).

Stadium 3: Irreversible Insuffizienz der Endstrombahn oder auch paralytische Schockphase

Kennzeichen dieser irreversiblen Phase ist ein ausgeprägtes Kreislaufversagen mit systemischer Vasodilatation (SCHULZ und DROMMER 1990), wobei der Blutdruck kaum noch messbar ist, was auch als Entspannungskollaps bezeichnet wird (ERHARDT und HENKE 2004b). Auch eine Myokarderschöpfung (ERHARDT und LENDL 2002) kommt hinzu. Der Blutstrom verlangsamt sich weiterhin, es kommt zu einer Viskositätserhöhung des Blutes und Stase in den Gefäßen mit massiver intravasaler Gerinnung (DIC) und Verbrauchskoagulopathie (ERHARDT et al. 2002b). Durch die Mangeldurchblutung überwiegt der anaerobe Stoffwechsel mit Bildung von Milchsäure und führt zu einer erheblichen Schädigung von Kapillarwänden, Organen und Geweben (SCHULZ und DROMMER 1990). Durch den Gewebsuntergang werden weitere Toxine frei oder können aus dem Darm ins Blut übergehen (KRAFT 1990), die ihrerseits den Schockzustand verstärken, so dass ein Circulus vitiosus vorliegt.

Klinische Symptome dieser Schockphase sind:

- Blutdruck kaum messbar (ERHARDT et al. 2002b),
- Bradykardie (WHIGHAM und WEIL 1966, MITTMANN et al. 1976, SEYDE und LONGNECKER 1984, ERHARDT und LENDL 2002, ERHARDT und HENKE 2004b), Herzspitzenstoß gerade noch palpierbar bzw. auskultierbar (ERHARDT et al. 2002b),
- Schleimhäute livide, zyanotisch (ERHARDT et al. 2002b),
- kapilläre Füllungszeit stark verlängert (ERHARDT und LENDL 2002),
- Ödeme, multiple Petechien, unstillbare Hämorrhagien, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (ERHARDT et al. 2002b, ERHARDT und HENKE 2004).

Eine symptomatische Schocktherapie kann zu Beginn dieses Stadiums noch durchgeführt werden, da noch nicht in allen Regionen ein absolutes Organversagen besteht (ERHARDT

und LENDL 2002). Da auch alle drei Schockstadien nebeneinander vorkommen können, erscheinen Therapieversuche immer sinnvoll (ERHARDT und HENKE 2004b). Im weiteren Verlauf nähert sich der Schock jedoch der Irreversibilität, es kommt zu einem Multiorganversagen, das mit dem Tod endet (KRAFT 1990).

2.2.2.3 Einfluss verschiedener Mengen Blutverlustes auf die Hämodynamik

Kleinsäuger besitzen generell im Verhältnis zum Körpergewicht ein sehr geringes Blutvolumen. Das Gesamtblutvolumen liegt hier zwischen 5,6% und 7,8% des Körpergewichts, wohingegen ein Hund ein Blutvolumen von 8,6% besitzt (HENKE und ERHARDT 2002). Daher ist laut HENKE und ERHARDT (2002) beim Kleinsäuger schon bei einem Blutverlust von 10% mit ernsthaften Beeinträchtigungen zu rechnen.

Grundsätzlich verursacht ein Flüssigkeitsverlust von 10% noch keine Schocksymptome (ERHARDT und LENDL 2002).

Erst bei einem Verlust von 20% der intravasalen Flüssigkeit sind Schockerscheinungen, wie die Erhöhung der Pulsfrequenz und ein Absinken des Blutdruckes zu erkennen (ERHARDT und LENDL 2002). MUIR (1993) betitelt einen solchen Blutverlust als leichten Schock.

TOTAPALLY et al. (2003) beschreiben in ihrer Arbeit an Ratten nach einem Blutverlust von 15 ml/kg, welcher ca. 23% des Gesamtblutvolumens entspricht, einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes um durchschnittlich 33% und eine geringe Erhöhung der Herzfrequenz von 347 auf 366 Schläge/min. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck, die Basenabweichung und die Bikarbonatkonzentration sinken leicht ab, während sich der pH-Wert kaum verändert und der arterielle Sauerstoffpartialdruck geringfügig ansteigt, was TOTAPALLY et al. (2003) in ihrer Arbeit auf eine Hyperventilation zurückführen.

Bei einem Austritt von mehr als 30% der intravasalen Flüssigkeit entsteht ein schwerer Schock mit akuter Lebensgefahr, stark abgesunkenem Blutdruck und kaum fühlbarem Puls (ERHARDT und LENDL 2002). Laut MUIR (1993) hingegen tritt ein schwerer Schock erst ab einem Blutverlust von 40% auf. TOTAPALLY et al. (2003) berichten in ihren Versuchen von einem schweren hämorrhagischen Schock nach einem Blutverlust von 20 bis 25 ml/kg, was einem Verlust von ca. 32 bis 39% entspricht. Der mittlere arterielle Blutdruck fällt hierbei um durchschnittlich 53%, die Pulsfrequenz erhöht sich von 347 auf 447 Schläge/min. Auch der Abfall des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes, des pH-Wertes, der Bikarbonatkonzentration und der Basenabweichung und der Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes sind wesentlich höher, als im Vergleich zum leichten Schock.

MITTMANN et al. (1976) erwähnen ebenfalls in ihren Versuchen an Ratten nach einem Blutverlust von 31 bis 32 ml/kg einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes auf 40 mmHg. Sie beschreiben hierbei einen starken Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 200 Schläge/min und ein Absinken der Herzfrequenz im späten Stadium der Hypovolämie und beobachten zudem eine Hyperventilation mit anschließendem Abfall der Atemfrequenz am Ende der oligämischen Phase. Auch eine metabolische Azidose mit stark erniedrigtem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck, pH-Wert, Bikarbonatkonzentration und Basenabweichung ist hierbei erkennbar.

2.3 Referenzwerte bei der Ratte

In der folgenden Tabelle 2 sind physiologische Wachwerte von Ratten aus der einschlägigen Literatur aufgelistet. Die Abweichungen der Referenzwerte sind dadurch zu erklären, dass verschiedene Rattenstämme mit entsprechend unterschiedlichen genetischen Hintergrund einbezogen wurden, die teilweise große Unterschiede in ihren klinischen und chemischen Parametern aufweisen können (LOEB und QUIMBY 1999).

Tabelle 2: Physiologische Wachwerte bei der Ratte

Vitalparameter

Parameter	Einheit	Normwert	Literatur
Körpergewicht Adult	g	250-520 500 450-520 350-500	COLLINS (1988) SCHUCHMAN (1989) SHARP und LA REGINA (1998a) WIJNBERGEN (2001)
Körpertemperatur	°C	35,9 - 37,5 37,0 - 38,0 37,5 - 38,1 35,8 - 37,7 37,0 - 39,5	COLLINS (1988) BERGHOFF (1989) SCHUCHMAN (1989) BISTNER und FORD (1995) WIJNBERGEN (2001)
Atemfrequenz	min ⁻¹	70 - 115 85 70 - 115 100 - 140 70 - 110	COLLINS (1988) BERGHOFF (1989) SHARP und LA REGINA (1998a) SCHULZ und MÜHLE (2000) WIJNBERGEN (2001)
Herzfrequenz	min ⁻¹	250 - 450 300 - 500 250 - 450 250 - 400	COLLINS (1988) BERGHOFF (1989) SHARP und LA REGINA (1998a) WIJNBERGEN (2001)

Blutwerte

Parameter	Einheit	Normwert	Literatur
Blutvolumen	ml/kg	54 - 70 57,5 - 69,9	BAKER (1979) SHARP und LA REGINA (1998b)
Hämatokrit	%	35 - 45 40 - 50 45,1 35 - 57 47,1 ± 5,9	COLLINS (1988) SCHUCHMAN (1989) BAILLY und DUPRAT (1993) SHARP und LA REGINA (1998b) MOORE (2000)
Glucose	mg/dL	89,5 - 183,3 50 - 135 50 - 115 80 - 300	RINGLER und DABICH (1979) COLLINS (1988) SCHUCHMAN (1989) SHARP und LA REGINA (1998b)
mittlerer arterieller Blutdruck	mmHg	125 ± 4 80 - 110 90 - 110 90 - 116	SEYDE und LONGNECKER (1984) MUIR (1993) BISTNER und FORD (1995) SHARP und LA REGINA (1998b)
Rate Pressure Product	beats/min x mmHg	74500 ± 4000	SEYDE und LONGNECKER (1984)
arterieller Sauerstoff- partialdruck	mmHg	118 ± 3 95 (80 - 110) 85 - 105 93,2	SEYDE und LONGNECKER (1984) MUIR (1993) BISTNER und FORD (1995) SHARP und LA REGINA (1998b)
arterieller Kohlendioxid- partialdruck	mmHg	28 ± 1 40 (35 - 45) 31 - 42 39,9	SEYDE und LONGNECKER (1984) MUIR (1993) BISTNER und FORD (1995) SHARP und LA REGINA (1998b)
arterielles Bikarbonat	mmol/l	24 (22 - 27) 18 - 26	MUIR (1993) BISTNER und FORD (1995)
arterieller pH-Wert	-log[H ⁺]	7,40 (7,35 - 7,45) 7,34 - 7,45 7,41	MUIR (1993) BISTNER und FORD (1995) SHARP und LA REGINA (1998b)
arterielle Basen- abweichung	mmol/l	0 - 4 1,8 ± 0,4	BISTNER und FORD (1995) SHARP und LA REGINA (1998b)

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter experimentellen Bedingungen die Einflüsse der vollständigen Antagonisierung der Kombinationsanästhesie aus dem α_2 -Agonisten Medetomidin, dem Benzodiazepin Midazolam und dem Opioid Fentanyl mit deren Antagonisten Atipamezol, Flumazenil und Naloxon auf die Hämodynamik, die Atmung und den Glukosestoffwechsel von Ratten im Volumenmangelschock zu untersuchen.

Zur Provokation des hypovolämisch-hämorrhagischen Schockes wird den Tieren über einen bestimmten Zeitraum Blut entzogen, wodurch sie je nach Versuchsgruppe auf verschiedene, vorgegebene, hypotensive Blutdruckwerte eingestellt werden.

Danach folgt die Antagonisierung der Tiere und die Ermittlung ihrer Auswirkungen auf die Vitalparameter und die Hämodynamik.

In der gleichen Arbeit wird zudem nach einer praktikablen Prophylaxe- bzw. Therapiemöglichkeit der durch den Volumenmangelschock entstandenen Kreislaufveränderungen gesucht.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 Abs. 1 des Deutschen Tierschutzgesetzes ordnungsgemäß von der Regierung von Oberbayern genehmigt (AZ 211-2531-85/02).

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Für den Versuch werden insgesamt 145 männliche, adulte Wistar-Ratten (CrI: (WI) BR, Charles River Deutschland GmbH, Sulzfeld) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 359 g (300 bis 400 g) eingesetzt.

Es erfolgt eine konventionelle Haltung der Ratten in Gruppen bis zu fünf Tieren in Makrolon®-Standardkäfigen Typ IV. Die Einstreu, bestehend aus entstaubtem Weichholzgranulat (Fa. Altromin, Laage), wird zweimal wöchentlich sowie nach Bedarf gewechselt. Trinkwasser aus Flaschentränken und Futter (Altromin 1324, Alleinfuttermittel für die Haltung von Ratte und Maus, Fa. Altromin, Laage) erhalten die Tiere ad libitum. Die Ratten sind in einem speziell als Tierhaltungsraum konzipierten klimatisierten Raum mit personenlimitierter Zutrittskontrolle, einer Temperatur von 20 bis 23 °C und einer relativen Luftfeuchte von 60 bis 70% untergebracht, in dem der Tag- und Nacht-Rhythmus über ein automatisches Beleuchtungsprogramm in Form eines 12-stündigen Wechsels zwischen Licht und Dunkelheit geregelt wird.

Die Pflege der Tiere erfolgt durch ausgebildete Versuchstierpfleger.

Allen Tieren wird nach ihrer Anlieferung vor dem Versuchseinsatz eine Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche gewährt.

3.2.2 Pharmaka

Zur Anästhesie und deren Antagonisierung werden die in Tabelle 3 und 4 aufgeführten Pharmaka verwendet. Versuchsbegleitend werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Arzneimittel eingesetzt.

Tabelle 3: Verwendete Anästhetika

Generikum	Handelsname	Hersteller	Konzentration	Dosierung
Medetomidin	Domitor®	Pfizer GmbH	1 mg/ml	0,15 mg/kg
Midazolam	Midazolam-ratiopharm®	Ratiopharm GmbH	5 mg/ml	2 mg/kg
Fentanyl	Fentanyl-Janssen®	Janssen GmbH	0,05 mg/ml	0,005 mg/kg

Tabelle 4: Verwendete Antagonisten

Generikum	Handelsname	Hersteller	Konzentration	Dosierung
Atipamezol	Antisedan®	Pfizer GmbH	5 mg/ml	0,75 mg/kg
Flumazenil	Anexate®	Hoffmann-La Roche AG	0,1 mg/ml	0,2 mg/kg
Naloxon	Naloselect®	Pharmaselect GmbH	0,4 mg/ml	0,12 mg/kg

Tabelle 5: Sonstige eingesetzte Arzneimittel

Generikum	Handelsname	Hersteller	Konzentration
Carprofen	Rimadyl®	Pfizer GmbH	50 mg/ml
Ringer	Ringer-Lösung	DeltaSelect GmbH	NaCl: 8,6 g/1000ml KCl: 0,30 g/1000ml CaCl: 0,33 g/1000ml Elektrolyte in mmol/l: Na: 147; K: 4, Ca: 2,25; Cl: 155,5 pH-Wert: 5-7
Heparin-Natrium	Liquemin® N 25 000	Hoffmann-La Roche AG	5000 I.E./ml
Dexpanthenol	Bepanthen® Roche Augensalbe	Hoffmann-La Roche AG	0,05 mg/g
Pentobarbital	Narcoren®	Merial GmbH	160 mg/ml

3.2.3 Versuchsplan

3.2.3.1 Ablauf der Narkosestudie

Das Versuchsvorhaben ist in drei Hauptversuchsreihen mit je fünf gleichen Untergruppen eingeteilt, wie aus dem Flussdiagramm Abb. 1 ersichtlich ist.

Die Versuchsreihen unterscheiden sich in der Phase des Blutentzuges zum Zeitpunkt $t=45$ bis $t=60$.

Die Kontrollgruppe bildet die Versuchsreihe K, in der kein Blutentzug durchgeführt wird, und besteht aus insgesamt 35 Tieren. Dies entspricht einer Tierzahl von je sieben Ratten in den Untergruppen 1 bis 5.

Die Versuchsreihe 70 besteht aus je 10 Tieren pro Untergruppe (Gruppen 6 bis 10), wodurch in dieser Reihe mit moderatem Schock eine Gesamttierzahl von 50 Tieren am Versuch teilnimmt.

In der Versuchsreihe 40 mit schwerem Schock sind statistisch pro Untergruppe 11 bis 15 je zwölf Ratten errechnet worden. Dies entspricht einer Gesamttierzahl von 60 Ratten in dieser Versuchsreihe.

Alle Untergruppen der Hauptversuchsreihen K, 70 und 40 bestehen immer aus einer Ausgangsgruppe, in der weder eine Therapie noch eine Prophylaxemaßnahme durchgeführt wird;

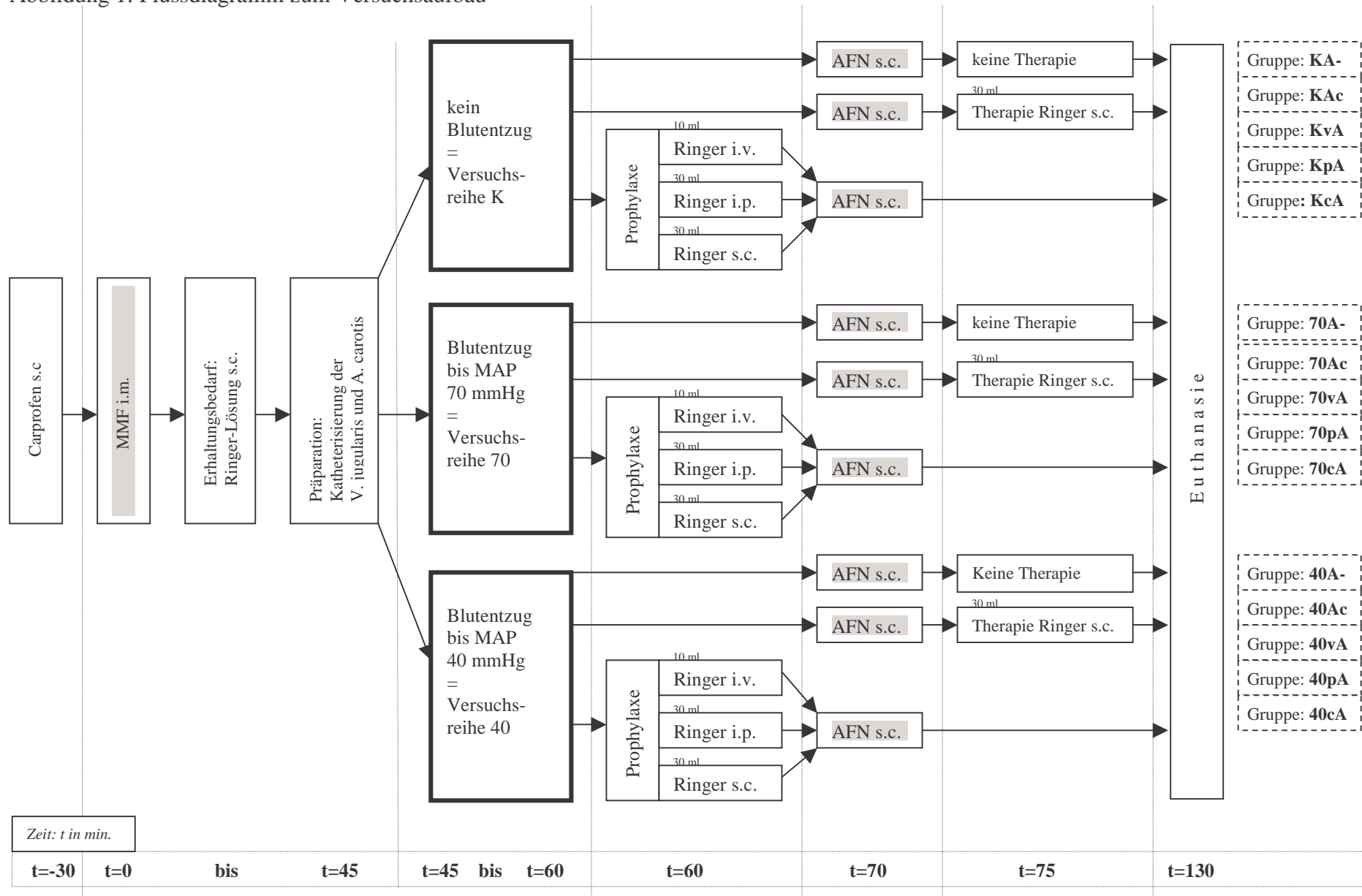
ferner bestehen sie aus einer Therapiegruppe, bei welcher den Ratten zum Zeitpunkt $t=75$, also fünf Minuten nach ihrer Antagonisierung mit AFN s.c. zum Zeitpunkt $t=70$, 30 ml warme Ringer-Lösung s.c. verabreicht wird.

Zudem gehören zu den Untergruppen drei verschiedene Prophylaxegruppen, in denen die Tiere zum Zeitpunkt $t=60$ zehn Minuten vor ihrer Antagonisierung auf verschiedene Art und Weise ebenfalls mit warmer Ringer-Lösung behandelt werden:

- (a.) 10 ml Ringer-Lösung langsam über 10 Minuten i.v.,
- (b.) 30 ml i.p.,
- (c.) 30 ml s.c.;

Die Tiere aller Gruppen werden immer zum Zeitpunkt $t=70$ mit Atipamezol/Flumazenil/Naloxon s.c. antagonisiert.

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Versuchsaufbau



MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

MMF: Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

AFN: Atipamezol/Flumazenil/Naloxon

Versuchsreihe K:

Diese Reihe ist die Kontrollgruppe (K), bei welcher zum Zeitpunkt t=45 bis t=60 kein Blutentzug durchgeführt wird.

Sie gliedert sich weiter in fünf Untergruppen, die durch die folgenden Buchstabenkombinationen näher bestimmt werden:

Gruppe KA-: bildet die Ausgangsgruppe. Bei dieser Untergruppe wird zum Zeitpunkt t=70 die Antagonisierung mit AFN s.c. durchgeführt (A). Zur Zeit t=75 erfolgt keine Therapie (-) der Tiere.

Gruppe KAc: ist die Therapiegruppe. Die Ratten werden bei dieser Untergruppe ebenfalls zum Zeitpunkt t=70 antagonisiert (A). Anschließend wird bei t= 75 eine Therapie durchgeführt, bei der den Tieren 30 ml warme Ringer-Lösung s.c. appliziert wird (c).

Gruppe KvA: gehört zu den Prophylaxegruppen, bei der die Tiere vor ihrer Antagonisierung behandelt werden. Den Ratten wird in dieser Untergruppe zum Zeitpunkt t=60 10 ml warme Ringer-Lösung i.v. verabreicht (v). Die Infusion wird über einen Zeitraum von 10 Minuten langsam mit einem Perfusor gegeben. Danach werden die Tiere ebenfalls zum Zeitpunkt t= 70 antagonisiert (A).

Gruppe KpA: ist auch eine Prophylaxegruppe. Hierbei wird den Tieren zum Zeitpunkt t=60 30 ml warme Ringer-Lösung i.p. injiziert (p), und sie werden gleichfalls zum Zeitpunkt t=70 antagonisiert (A).

Gruppe KcA: bildet die letzte Prophylaxeuntergruppe, wobei hier wiederum zum Zeitpunkt t=60 30 ml warmer Ringer-Lösung s.c. verabreicht werden (c). Danach erfolgt die Antagonisierung zum Zeitpunkt t=70 (A).

Versuchsreihe 70:

In dieser Reihe wird den Ratten ab dem Zeitpunkt t=45 über einen Zeitraum von bis zu 15 Minuten langsam Blut aus dem venösen Katheter entzogen, bis der gewählte mittlere arterielle Blutdruck von 70 mmHg erreicht ist (70), und bis zum Zeitpunkt t=60 bei diesem Wert konstant gehalten. Der Blutdruck wird dabei ständig über den arteriellen Katheter gemessen. Die dabei entzogene Gesamtblutmenge wird ebenfalls bestimmt und registriert. Sie beträgt in dieser Versuchsreihe pro Tier durchschnittlich 3,88 ml ($3,7 \pm 1,0$ ml Gruppe 70Ac bis $4,2 \pm 0,4$ ml Gruppe 70cA), was mit rund 11ml/kg ca. 17% des Gesamtblutvolumens entspricht.

Die Einteilung der Untergruppen erfolgt wieder anhand der Therapie- bzw.

Prophylaxemaßnahmen nach oben genanntem Prinzip:

Gruppe 70A-: Ausgangsgruppe: keine Therapie bzw. Prophylaxe (-).

Gruppe 70Ac: Therapiegruppe: Antagonisierung (A), dann 30 ml Ringer-Lösung s.c.(c).

Gruppe 70vA: Prophylaxegruppe: 10 ml Ringer-Lösung i.v. (v), dann Antagonisierung (A).

Gruppe 70pA: Prophylaxegruppe: 30 ml Ringer-Lösung i.p. (p), dann Antagonisierung (A).

Gruppe 70cA: Prophylaxegruppe: 30 ml Ringer-Lösung s.c. (c), dann Antagonisierung (A).

Versuchsreihe 40:

Den Tieren dieser Reihe wird nach oben beschriebenem Prinzip ebenfalls ab dem Zeitpunkt $t=45$ Blut bis zu einem vorgegebenen mittleren arteriellen Blutdruck von 40 mmHg entzogen (40) und dieser Wert bis zum Zeitpunkt $t=60$ konstant gehalten.

Die dabei entzogene Gesamtblutmenge beträgt in dieser Versuchsreihe pro Tier durchschnittlich 6,54 ml ($6,4 \pm 0,9$ ml Gruppe 40vA bis $6,8 \pm 0,5$ ml Gruppe 40A-) und beträgt mit rund 18 ml/kg ca. 28% des Gesamtblutvolumens.

Die Einteilung der Untergruppen erfolgt wie oben:

Gruppe 40A-: Ausgangsgruppe: keine Therapie bzw. Prophylaxe (-).

Gruppe 40Ac: Therapiegruppe: Antagonisierung (A), dann 30 ml Ringer-Lösung s.c.(c).

Gruppe 40vA: Prophylaxegruppe: 10 ml Ringer-Lösung i.v. (v), dann Antagonisierung (A).

Gruppe 40pA: Prophylaxegruppe: 30 ml Ringer-Lösung i.p. (p), dann Antagonisierung (A).

Gruppe 40cA: Prophylaxegruppe: 30 ml Ringer-Lösung s.c. (c), dann Antagonisierung (A).

3.2.3.2 Messparameter, Messmethoden und Untersuchungszeiten

Während des gesamten Versuches werden die Körperreaktionen und Reflexe visuell erfasst und zusätzlich folgende Parameter nach angeführten Methoden bestimmt.

Die Messungen erfolgen ab dem Zeitpunkt der Anästhesie der Tiere $t=0$ in den angegebenen Zeitabständen.

Die genauen Messzeitpunkte der ermittelten Parameter sind aus dem nachstehenden Protokollblatt Abb. 2 ersichtlich.

Körpertemperatur (°C):

Die Körpertemperatur wird rektal mit einem digitalen Fieberthermometer in 10-minütigen Abständen und nach dem Erwachen der Tiere (t=70) nur noch alle 30 Minuten (t=100 und t=130) gemessen.

Atemfrequenz (Anzahl/min):

Die Atemfrequenz wird durch Auszählen der Thoraxbewegungen über 30 s ermittelt. Die Bestimmung erfolgt alle 10 Minuten und zudem ab Beginn des Blutentzuges (t=45) bis 10 Minuten nach dem Erwachen (t=80) in 5-minütigen Abständen.

Pulsfrequenz (Anzahl/min):

Die Pulsfrequenz wird mit einem Highspeed Pulsoxymeter (NONIN Medical Innovation, Jena, Model: NONIN® 8600V), dessen Klippsensor am Mittelfuß einer Hinterpfote angebracht ist, gemessen und kann zudem durch Auszählen der Blutdruckkurven auf dem Monitor des Blutdruckmessgerätes (AO Modell 3316.7, Fa. Schwarzer, München) errechnet werden.

Die Messung erfolgt in 10-minütigen Abständen, ab dem Erwachen (t=70) der Tiere nur noch durch Auszählen der Blutdruckkurven.

Die Pulsfrequenz wird ebenfalls nach Beginn des Blutentzuges bis 10 Minuten nach Antagonisierung alle 5 Minuten notiert (t=45 bis t=80) und zusätzlich 3 Minuten nach Applikation der Antagonisten zum Zeitpunkt t=73 bestimmt.

Periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %)

Die periphere Sauerstoffsättigung wird ebenfalls mit Hilfe des Pulsoxymeters (NONIN® 8600V, Fa. Nonin Medical Innovation, Jena) bis zum Erwachen der Tiere alle 10 Minuten gemessen. Danach, wenn möglich, nur noch alle 30 Minuten zu den Zeitpunkten t=100 und t=130.

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP in mmHg):

Der mittlere arterielle Blutdruck wird invasiv über den in die A. carotis implantierten Katheter und Anschluss an ein Blutdruckmessgerät (AO Modell 3316.7; Fa. Schwarzer, München) bestimmt.

Die Messung erfolgt ab vollendeter Katheterisierung der Ratten (t=40) bis 10 Minuten nach ihrer Antagonisierung (t=80) in 5-minütigen Abständen und wird ebenfalls zusätzlich 3

Minuten nach Applikation der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=73$ bestimmt. Anschließend wird der MAP bis zur Euthanasie der Tiere ($t=130$) in 10-minütigen Abständen notiert.

Rate Pressure Product (RPP):

Das Rate Pressure Product wird rechnerisch aus dem Produkt: Pulsfrequenz x MAP ermittelt und ebenfalls ab dem Zeitpunkt der Katheterisierung ($t=40$) bis 10 Minuten nach Antagonisierung der Ratten ($t=80$) in 5-minütigen, danach in 10-minütigen Abständen notiert. Zusätzlich erfolgt hier ebenfalls 3 Minuten nach Applikation der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=73$ eine weitere Bestimmung dieses Wertes.

Blutgase und Säure-Basen-Status werden insgesamt viermal mit einem Blutgasanalysegerät Typ Synthesis 10 (Firma Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim b. München) bestimmt:

1. direkt vor dem Blutentzug: $t=40$.
2. direkt vor Antagonisierung: $t=65$.
3. nach 30 Minuten Beobachtung: $t=100$.
4. kurz vor Euthanasie der Tiere: $t=130$.

Es werden folgende Parameter gemessen:

arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2 in %),
arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 in mmHg),
arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg),
arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log [H^+]$),
arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l),
arterielle Basenabweichung (BE_a in mmol/l).

Die hierzu erforderliche Blutmenge wird aus dem arteriellen Katheter entnommen und beträgt 0,1 ml Blut pro Messung. Das entnommene Probenvolumen wird durch eine äquivalente Menge Ringer-Lösung ersetzt.

Hämatokrit (Hkt in %):

Zusätzlich wird der Hämatokrit durch eine Mikroprobe, für welche pro Messung 40 μ l Blut benötigt werden, zwei Tage vor Versuchsbeginn ($t=-2d$), am Ende des Blutentzuges ($t=60$) und unmittelbar vor der Euthanasie der Tiere ($t=130$) mit dem Gerät Hematology services cell counter, System 9000 (Firma SERONO Baker Diagnostics, Allentown, PA, USA) bestimmt.

Glukose (Glc in mg/dl):

Die Bestimmung der Blutglukose erfolgt ebenfalls zwei Tage vor Versuchsbeginn ($t=-2d$), am Ende des Blutentzuges ($t=60$) und vor Euthanasie der Tiere ($t=130$) mit einem herkömmlichen Glucometer Elite® (Bayer, Leverkusen), wobei hierfür ein Tropfen Blut benötigt wird. Zur Überprüfung der gemessenen Glukoseergebnisse werden stichprobenartig zehn Proben entnommen und zusätzlich in einem Labor überprüft.

Vor Euthanasie der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ werden die Ratten klinisch bewertet. Hierzu werden folgende Parameter erfasst und ausgewertet.

Bewertungsparameter:

Äußeres Erscheinungsbild:

- Haltung
- Fellbeschaffenheit
- Putzverhalten
- Augen- oder Nasenausfluss

Futter und Wasser:

- Kot- und Harnabsatz
- Beschaffenheit der Faeces
- Hautturgor

Verhalten:

- Temperament
- eventuelle Lautäußerung
- Bewegungslust

Klinische Veränderungen:

- Körpertemperatur
- Atemfrequenz
- Pulsfrequenz

Die Auswertung dieser Bewertungsparameter erfolgt in Anlehnung an die Methode von MORTON und GRIFFITH (1985), die im Kap. 3.2.4.2 Versuchsdurchführung (S. 36f) näher beschrieben wird.

Abbildung 2: Protokollblatt

Gruppen Nr.:

Entzogene Blutmenge:
(ml)

Hämatokrit: Vor Versuchsbeginn (t=-2d):
(%) Ende d. Blutentzuges (t=60):
Vor Euthanasie (t=130):

Glukose: (t=-2d):
(mg/dl) (t=60):
(t=130):

Tier Nr.:

Gewicht:

Datum:

Parameter (Einheit)	Messzeit (min)																			
	0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130	
Körpertemperatur (°C)																				
Atemfrequenz (Anzahl/min)																				
Pulsfrequenz (Anzahl/min)																				
Periphere Sauerstoffsättigung (%)																				
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)																				
Rate Pressure Product (RPP)																				
Arterielle Sauerstoffsättigung (%)																				
Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)																				
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (mmHg)																				
Arterieller pH-Wert (-log [H+])																				
Arterielle Bikarbonatkonzentration (mmol/l)																				
Arterielle Basenabweichung (mmol/l)																				
Bemerkungen																				

// = Zeitsprung

graue Felder = keine Messung

3.2.4 Versuchsablauf

3.2.4.1 Versuchsvorbereitung

Bei allen Versuchsgruppen haben die Ratten vor Versuchsbeginn eine Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche.

Zwei Tage vor Beginn der eigentlichen Narkosestudie wird den Tieren zur Bestimmung von Hämatokrit und Glukose Blut im Wachzustand entnommen. Zur Fixierung werden die Tiere in eine Kriechröhre gesetzt, und ihnen wird dann das Blut aus der Vena saphena eines Hinterbeines entnommen. Die benötigte Blutmenge beträgt zur Bestimmung des Hämatokrits 40 µl, welche in einem EDTA-haltigen Gefäß aufgefangen und zur Messung abpipettiert wird. Für die Bestimmung der Glukose ist nur ein Tropfen Blut erforderlich, welcher von dem Test-Strip des Glucometers eingesaugt wird. Anschließend kann der Blutglukosewert sofort vom Display abgelesen werden.

Nach der Blutentnahme werden die Tiere durch einen Farbstrich am Schwanz markiert und in ihre Gruppe zurückgesetzt.

Bis zum Beginn des Versuches haben die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser. Nach einer kurzen adspektorischen Überprüfung des Gesundheitszustandes werden die markierten Ratten aus dem Käfig genommen und gewogen.

Danach erhalten sie 30 Minuten vor Versuchsbeginn präemptiv 5 mg/kg Carprofen s.c., werden anschließend in einen mit Zellstoff ausgelegten Makrolonkäfig gesetzt und in den Versuchsraum gebracht, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen.

3.2.4.2 Versuchsdurchführung

Die zu verabreichende Menge an Anästhetika, bestehend aus Medetomidin/Midazolam/Fentanyl (MMF), wird nach dem jeweiligen Gewicht der Tiere und der daraus errechneten Dosierung nach MANTEL (1999) in einer Mischspritze aufgezogen. Die Injektion erfolgt i.m. in die Mm. semitendineus et semimembranaceus des Oberschenkels. Nach Applikation der Anästhetika werden die Tiere bis zum Verlust der Stellreflexe in den Makrolonkäfig zurückgesetzt. Danach schert und desinfiziert man die Ratten im Nacken- und ventralen Halsbereich und versorgt sie zum Schutz der Kornea vor Austrocknung mit Dexpanthenolaugensalbe. Die Tiere werden nun auf eine Wärmeplatte mit einer digital einstellbaren Temperatur von 38 °C gelegt, auf der sie während der gesamten Narkosephase

bleiben und erhalten zusätzlich während des gesamten Versuchs über einen Nasenkonus Sauerstoff. Die Einatemluft enthält hierbei eine Sauerstoffanreicherung von ca. 70 bis 80%. Nach präventiver Applikation des Erhaltungsbedarfes von 10 ml/kg KGW/h angewärmter Ringer-Lösung s.c., welches während des zweistündigen Versuches einer durchschnittlichen Menge von ca. 7,2 ml pro Tier entspricht, wird das Pulsoximeter an eine der Hinterpfoten angelegt, und die ersten Messungen werden durchgeführt.

Nun erfolgt die Katheterisierung. Hierbei werden die A. carotis zur Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes sowie der Blutgase und die V. jugularis zum Blutentzug mit vorher heparinisierten Kathetern (\varnothing 0,5 x 0,9 mm, Länge 25 cm, Fa. Braun Melsungen AG) kanüliert. Nach Hautschnitten im rechten ventralen Halsbereich und dorsal am Nacken werden die Spitzen beider Katheter durch den Nackenschnitt eingeführt und subcutan auf der rechten Seite bis zur Incision im ventralen Halsbereich gelegt, so dass nun die Katheterenden mit den Lueranschlüssen für Spritzen und Messgeräte an der Nackenseite und die Spitzen der Katheter an der ventralen Halsseite herausragen. Anschließend werden die Tiere in Rückenlage gebracht und es erfolgt die Präparation der V. jugularis und der A. carotis. Beide Gefäße werden sodann zuerst kopfwärts abgebunden, anschließend die Katheterspitzen herzwärts ca. 2 cm weit in die Gefäße eingeführt und fixiert.

Die ventral so entstandenen Schlaufen des venösen und des arteriellen Katheters versenkt man nun subcutan, indem die Katheterenden im Nackenbereich leicht angezogen werden. Die Hautwunden an der ventralen Halsseite verschließt man mit U-Heften und die Wunden im Nackenbereich, bis auf eine kleine Öffnung aus der die Katheter herausragen, ebenfalls. Der arterielle Katheter wird nun an den Druckaufnehmer des Blutdruckmessgerätes angeschlossen.

Während der Präparationsphase werden die Messungen in den angegebenen Zeitabständen weiter durchgeführt und ab dem Zeitpunkt $t=40$ auch der mittlere arterielle Blutdruck, das Rate Pressure Product und die Blutgase notiert.

Zum Zeitpunkt $t=45$ beginnt der Blutentzug. Den Tieren wird hierbei standardisiert Blut aus dem venösen Katheter entzogen, bis der gewünschte hypotensive Blutdruckwert erreicht ist. Als Vorlage für den hier eingesetzten Blutentzug dient das Grundmodell von WHIGHAM und WEIL (1966), das mit geringen Modifikationen auch schon für die Versuche von FARNEBO und HAMBERGER (1977) bzw. FARNEBO et al. (1977) verwendet wurde. In Anlehnung an diese Methoden des Blutentzuges ist für den hier durchgeführten Versuch ein vereinfachtes Modell erarbeitet worden, welches in ähnlicher Form auch bei LUCHETTE et al. (1999) Anwendung findet.

Während an den arteriellen Katheter das Druckmessgerät angeschlossen ist, um den mittleren arteriellen Blutdruck ständig überwachen zu können, ist an den venösen Katheter eine heparinisierte 2-ml-Spritze befestigt, in die das Blut aufgezogen wird. Zur Antikoagulation wird die Spritze zuvor mit einigen Tropfen Heparin befüllt, geschwenkt und dann wieder vollständig entleert, so dass sie schließlich nur fein benetzt ist.

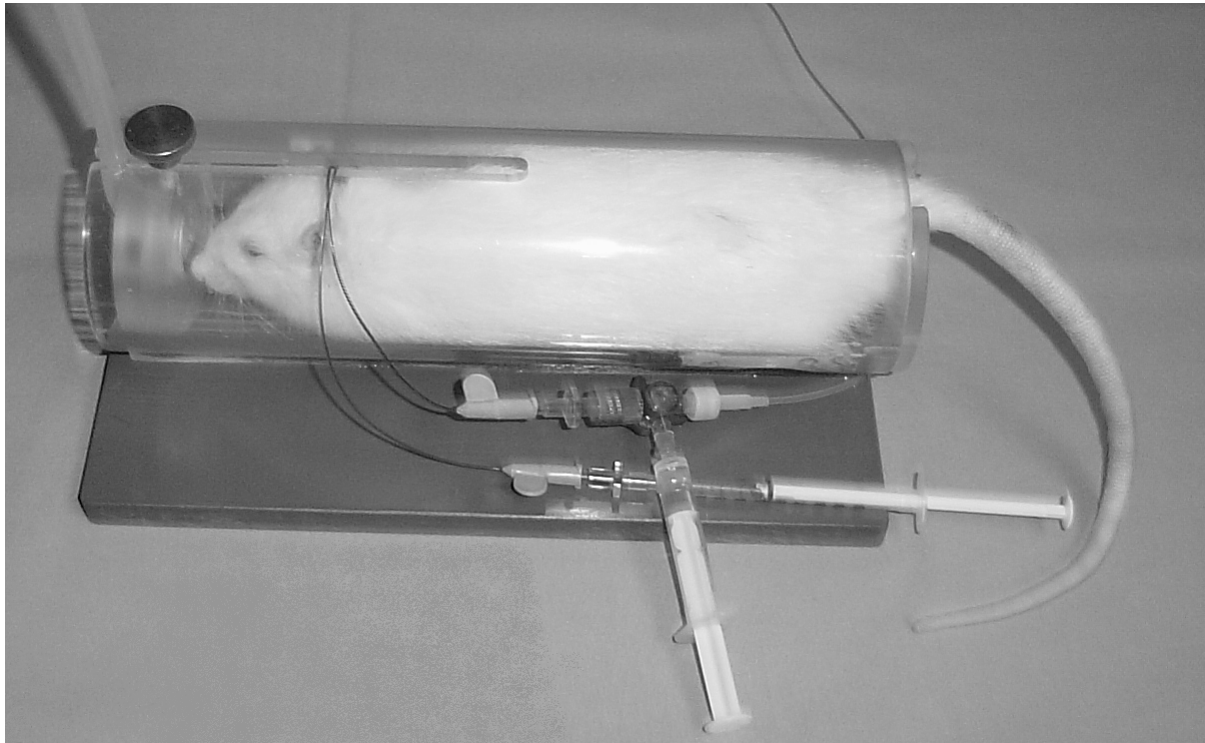
Über einen Zeitraum von bis zu 10 Minuten, bis zum Zeitpunkt $t=55$, wird den Tieren nun langsam durch manuellen Sog an der Spritze aus dem heparinisierten Katheter der V. jugularis Blut entzogen, bis der je nach Versuchsreihe festgelegte hypotensive Blutdruckwert erreicht ist. Die Geschwindigkeit des Blutentzuges beträgt hierbei ungefähr 1 ml pro Minute. Der so eingestellte hypotensive Blutdruck wird nun bis zum Zeitpunkt $t=60$ konstant gehalten, in dem entweder weitere kleinere Mengen Blutes entzogen oder bereits entnommenes Blut aus der warmgehaltenen Spritze zurückgegeben wird.

Zum Zeitpunkt $t=60$ erfolgt bei den Prophylaxeuntergruppen die Behandlung der Tiere, welche im Versuchsplan näher erklärt ist.

Die Antagonisierung aller Tiere wird zum Zeitpunkt $t=70$ durchgeführt.

Hierzu werden die noch narkotisierten Ratten kurz zuvor in Brustlage gebracht und in eine Beobachtungsröhre aus Plexiglas gelegt. Die Röhre weist an ihrer Oberseite einen Schlitz auf, durch welchen die beiden Katheter ausgeführt werden, damit sich die Ratten im Wachzustand diese nicht herausreißen bzw. sie durchbeißen können. Weiter verfügt die Beobachtungsröhre im Kopfbereich über eine Öffnung, durch die die Tiere ihre Nase stecken können und wodurch Sauerstoff zugeführt werden kann. Zudem kann an der Hinterseite der Röhre eine Klappe zur Temperaturmessung oder zum Anlegen des Pulsoximeters an eine Hinterpfote der Ratten geöffnet werden, die eine Ausbuchtung für den Schwanz der Tiere aufweist (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Ratte in der Beobachtungsröhre



Auch nach der Antagonisierung wird während des gesamten Beobachtungszeitraumes eine Wärmematte um die Beobachtungsröhre gelegt, um ein Abkühlen der Tiere zu verhindern. Die Antagonisten, bestehend aus Atipamezol/Flumazenil/Naloxon (AFN), werden in einer Kombinationspritze nach Dosisanleitung von MANTEL (1999) aufgezogen, den Ratten s.c. injiziert und die Messung der Werte nach Versuchsplan weitergeführt.

Fünf Minuten nach Antagonisierung der Ratten wird bei den Therapieuntergruppen die vorgegebene Therapie durchgeführt. Bei den letzten Messungen zum Zeitpunkt $t=130$ werden die Tiere zusätzlich klinisch bewertet und anschließend durch eine Überdosis Pentobarbital (Narcoren® 2ml) über den venösen Katheter schmerzlos getötet.

Die Auswertung der klinischen Parameter zum Zeitpunkt $t=130$ erfolgt in Anlehnung an die aufgestellten Richtlinien von MORTON und GRIFFITHS (1985) zur Erkennung von Schmerzen, Leid und Unbehagen und deren Einschätzung.

In den dazu erstellten Tabellen 45 bis 47 werden für die verschiedenen Bewertungsparameter zu jedem einzelnen Tier Punkte von 0 bis 3 vergeben. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Tiere in ihrer Bewegung und dem Verhalten durch die Röhre eingeschränkt sind.

Die Bewertungsparameter umfassen das äußere Erscheinungsbild der Tiere mit Haltung, Fellbeschaffenheit, Putzverhalten und Augen- oder Nasenausfluss; desweiteren die Untergruppe Futter und Wasser, bei der der Kot- und Harnabsatz, die Beschaffenheit der

Faeces sowie der Hautturgor Ratten zum Zeitpunkt $t=130$ erfasst werden. Unter dem Punkt Verhalten werden das Temperament, eventuelle Lautäußerungen und die Bewegungslust der Ratten notiert. Weiter werden die klinischen Veränderungen, wie die Körpertemperatur der Tiere, deren Atemfrequenz in Ruhe und die Pulsfrequenz ermittelt und alle Parameter jeweils mit Punkten von 0 bis 3 bewertet.

Die Vergabe der Punkte erfolgt laut MORTON und GRIFFITH (1985) nach folgendem Prinzip:

0 Punkte: keine bis nur vereinzelte geringfügige Veränderungen.

1 Punkt: geringgradige Abweichungen vorhanden:

z.B. in der Fellpflege, Reizantwort, der physiologischen Parameter.

2 Punkte: mittelgradige Abweichungen erkennbar:

z.B. Nasen- oder Augenausfluss, Pilierektion, abnormes Verhalten, Reizantwort herabgesetzt, Atem- oder Herzfrequenzabweichungen über 30%.

3 Punkte: schwere Abweichungen feststellbar:

wie z.B. Körperöffnungen sind verschmutzt, abnorme Haltung, reagiert kaum noch auf Stimuli, Atem- oder Herzfrequenzabweichungen über 50%.

3.3 Statistische Auswertung und Dokumentation der Ergebnisse

Für alle Messwerte der Tiere einer Gruppe werden zu jedem Messzeitpunkt der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Zusätzlich werden die Minimal- (MIN) und Maximalwerte (MAX) der Ratten jeder Gruppe angegeben.

Die graphische Darstellung der Messergebnisse erfolgt entweder in Form von Liniendiagrammen oder zum Teil auch als Säulendiagramme. Zur besseren Anschaulichkeit werden hierfür nur die Mittelwerte eingezeichnet. Zusätzlich werden Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert tabellarisch aufgeführt.

Zur Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte sowie zur Erstellung der Graphiken und Tabellen wird das Statistikprogramm EXCEL Version 2000 für Windows xp verwendet.

Die statistischen Auswertungen des Datenmaterials und die Signifikanztests erfolgen mit dem Statistikprogramm SPSS® (Statistical Package for the Social Science, Version 10.0).

Mit der Varianzanalyse (Repeated Measures ANOVA) wird bei allen Parametern zu jedem Messzeitpunkt überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, im Kurvenverlauf oder zu bestimmten Zeitpunkten bestehen.

Hierbei wird ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angenommen.

3.4 Ergebnisse

Zur besseren Übersicht sind in den folgenden Abschnitten die Ergebnisse zusätzlich zur Beschreibung in graphischer Form dargestellt. Aus den sich anschließenden Tabellen sind die genauen Messdaten mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung ersichtlich.

3.4.1 Körpertemperatur

Da die Körpertemperatur der Ratten während der gesamten Narkosedauer durch eine digitale Heizplatte annähernd konstant gehalten wird und auch nach der Antagonisierung ein Auskühlen der Tiere durch die Verwendung einer Wärmematte verhindert wird, verzichtet man in diesem Kapitel auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse der Temperaturmessung.

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

In dieser Versuchsreihe kann ein geringfügiger Abfall der Körperanfangstemperatur zur Zeit $t=0$ bis zum Wert $t=20$ beobachtet werden. Danach verläuft die Temperaturkurve ohne größere Schwankungen bis zur Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=70$. Auch nach dem Erwachen der Ratten sind bis zum Zeitpunkt $t=100$ keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Körpertemperatur zu erkennen (ggr. Absinken bei den Gruppen KAc, KvA, KpA; ggr. Anstieg bei den Gruppen KA- und KcA). Ab dem Zeitpunkt $t=100$ steigt die Körpertemperatur in allen Gruppen bis zum Zeitpunkt $t=130$ an und übertrifft deutlich die Ausgangswerte zur Zeit $t=0$ (Tab. 6).

Tabelle 6: Versuchsreihe K: Körpertemperatur (C°) im Gruppenvergleich:

Zeit (min)		Narkosephase								Phase nach Antagonisierung	
		0	10	20	30	40	50	60	70	100	130
KA-	MW	37,0	36,7	36,5	36,3	36,3	36,3	36,2	36,0	36,4	37,2
(1)	SD	0,5	0,4	0,2	0,3	0,4	0,5	0,4	0,6	0,7	0,7
(n=7)	MIN	36,3	36,3	36,3	36	35,7	35,6	35,7	35,5	35,2	35,8
	MAX	37,7	37,2	36,9	36,7	36,9	37,1	37,0	37,1	37,3	37,9
KAc	MW	36,7	36,7	36,6	36,7	36,7	36,7	36,9	36,9	36,6	37,7
(2)	SD	0,6	0,5	0,6	0,6	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7
(n=7)	MIN	35,9	36,0	35,8	35,9	35,7	35,8	36,0	36,0	35,6	36,9
	MAX	37,4	37,3	37,3	37,2	37,4	37,4	37,7	38,0	37,8	38,6
KvA	MW	37,0	36,9	36,8	36,9	36,9	36,8	36,9	36,6	36,4	37,6
(3)	SD	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6
(n=7)	MIN	36,4	36,3	36,0	36,0	35,7	35,8	35,9	35,8	35,3	36,6
	MAX	37,8	37,7	37,8	37,9	38,1	37,7	37,8	37,6	37,0	38,3
KpA	MW	37,0	36,8	36,7	36,8	36,8	36,7	36,8	36,9	36,6	37,5
(4)	SD	0,4	0,3	0,5	0,4	0,5	0,6	0,6	0,5	0,7	0,5
(n=7)	MIN	36,5	36,4	36,2	36,2	35,9	35,8	36,0	36,3	35,8	37,0
	MAX	37,7	37,3	37,5	37,5	37,5	37,5	37,7	37,6	37,9	38,6
KcA	MW	36,7	36,7	36,6	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,6	37,5
(5)	SD	0,6	0,5	0,4	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,8
(n=7)	MIN	36,0	36,0	36,0	36,1	36,1	36,2	36,2	36,2	36,2	36,5
	MAX	37,5	37,2	37,1	36,8	37,0	37,1	37,3	37,5	37,0	38,6

- KA-: kein Blutenzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutenzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutenzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutenzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutenzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Die Körpertemperaturkurve der Tiere dieser Versuchsreihe lässt ebenfalls einen geringen Abfall der Ausgangswerte $t=0$ bis zum Zeitpunkt $t=30$ erkennen. Ab dem Zeitpunkt $t=40$ steigt die Kurve während des Blutentzuges bis zum Zeitpunkt $t=60$ leicht an. Nach Injektion der Antagonisten ist in dieser Versuchsreihe ein geringer Abfall der Körpertemperatur der Tiere aller Gruppen bis zum Zeitpunkt $t=100$ zu beobachten, worauf auch hier ein Anstieg der Werte bis zur Zeit $t=130$ folgt, der ebenfalls über den Ausgangswerten zum Zeitpunkt $t=0$ liegt (Tab. 7).

Tabelle 7: Versuchsreihe 70: Körpertemperatur (C°) im Gruppenvergleich:

Zeit (min)		Narkosephase								Phase nach Antagonisierung	
		0	10	20	30	40	50	60	70	100	130
70A-	MW	37,0	36,9	36,9	36,9	36,9	37,1	37,2	37,0	36,5	37,4
(6)	SD	0,5	0,5	0,4	0,6	0,8	0,8	0,9	0,7	0,9	1,2
(n=10)	MIN	36,2	36,1	36,1	36,0	36,0	36,3	36,2	35,7	35,2	35,7
	MAX	37,9	37,7	37,5	37,9	38,6	38,6	39,2	37,7	38,1	38,9
70Ac	MW	36,9	36,9	36,8	36,7	36,8	36,9	37,2	37,3	36,6	37,5
(7)	SD	0,7	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	0,5
(n=10)	MIN	36,1	36,0	36,0	35,8	35,8	36,0	36,1	36,4	35,9	36,7
	MAX	38,0	37,9	37,9	37,8	38,0	38,3	38,6	38,7	37,5	38,6
70vA	MW	36,9	36,7	36,7	36,6	36,7	36,8	36,9	36,7	36,5	37,4
(8)	SD	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7
(n=10)	MIN	35,8	36,0	36,1	35,9	35,9	35,8	35,9	35,7	35,4	36,3
	MAX	38,5	38,3	38,2	38,0	38,1	38,1	38,5	37,9	37,9	38,6
70pA	MW	36,9	36,8	36,7	36,7	36,7	36,9	37,1	37,0	36,7	37,6
(9)	SD	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
(n=10)	MIN	35,9	36,2	36,2	36,0	36,0	35,9	36,3	35,9	35,9	36,4
	MAX	37,6	37,4	37,2	37,4	37,5	37,6	37,8	37,9	38,2	38,9
70cA	MW	37,0	36,8	36,6	36,5	36,5	36,6	36,8	36,8	36,6	37,7
(10)	SD	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8	0,9	0,7	1,0
(n=10)	MIN	36,4	36,1	35,9	35,8	35,8	35,5	35,7	35,5	35,4	36,2
	MAX	37,6	37,3	37,3	37,3	37,4	37,9	38,4	38,4	37,9	39,1

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie

70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie

70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Bei den Tieren dieser Versuchsreihen ist ebenfalls ein Abfall der Körpertemperatur im Vergleich zum Ausgangswert t=0 bis zum Zeitpunkt t=30 zu beobachten. Ab dem Zeitpunkt t=40 steigen auch in diesen Gruppen während des Blutentzuges die Temperaturwerte bis zum Zeitpunkt t=60 an. Auch in dieser Versuchsreihe kann nach Antagonisierung der Tiere ein leichter Abfall der Körpertemperatur bis zum Zeitpunkt t=100 gesehen werden (v.a. Gruppe 40pA), worauf bis zur Euthanasie zum Zeitpunkt t=130 ein Anstieg der Werte folgt, der wiederum über den Ausgangswerten zur Zeit t=0 liegt (Tab. 8).

Tabelle 8: Versuchsreihe 40: Körpertemperatur (C°) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase								Phase nach Antagonisierung	
		0	10	20	30	40	50	60	70	100	130
40A-	MW	37,0	36,8	36,7	36,7	36,7	36,8	37,0	36,9	36,7	37,8
(11)	SD	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7
(n=12)	MIN	36,3	36,1	36,1	35,9	35,9	36,1	36,3	36,1	36,1	36,7
	MAX	38,0	37,7	37,5	37,6	37,6	37,7	37,9	38,1	38,2	39,2
40Ac	MW	36,7	36,6	36,5	36,5	36,5	36,5	36,7	36,7	36,5	37,5
(12)	SD	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	0,7
(n=12)	MIN	35,8	35,7	35,6	35,6	35,6	35,7	35,8	35,8	35,2	36,1
	MAX	37,7	37,6	37,4	37,3	37,2	37,2	37,4	37,5	37,5	38,5
40vA	MW	36,9	36,8	36,8	36,8	36,8	36,9	37,0	36,9	36,8	37,8
(13)	SD	0,7	0,7	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7
(n=12)	MIN	36,0	36,0	35,9	36,1	36,0	35,9	36,0	36,0	35,2	36,3
	MAX	38,2	38,2	38,2	38,4	38,5	38,6	38,6	38,2	38,0	38,6
40pA	MW	36,7	36,5	36,4	36,4	36,4	36,5	36,7	36,7	36,2	37,3
(14)	SD	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,4	0,7
(n=12)	MIN	35,8	35,8	35,7	35,5	35,4	35,4	35,9	35,8	35,3	35,7
	MAX	37,8	37,5	37,1	37,3	37,4	37,6	37,9	37,6	36,8	38,2
40cA	MW	36,8	36,6	36,6	36,5	36,6	36,7	36,8	37,0	36,5	37,8
(15)	SD	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7
(n=12)	MIN	35,7	35,7	35,8	35,6	35,6	35,8	36,0	36,0	35,9	36,7
	MAX	37,5	37,3	37,3	37,1	37,1	37,2	37,6	37,9	37,6	38,9

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie

40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie

40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

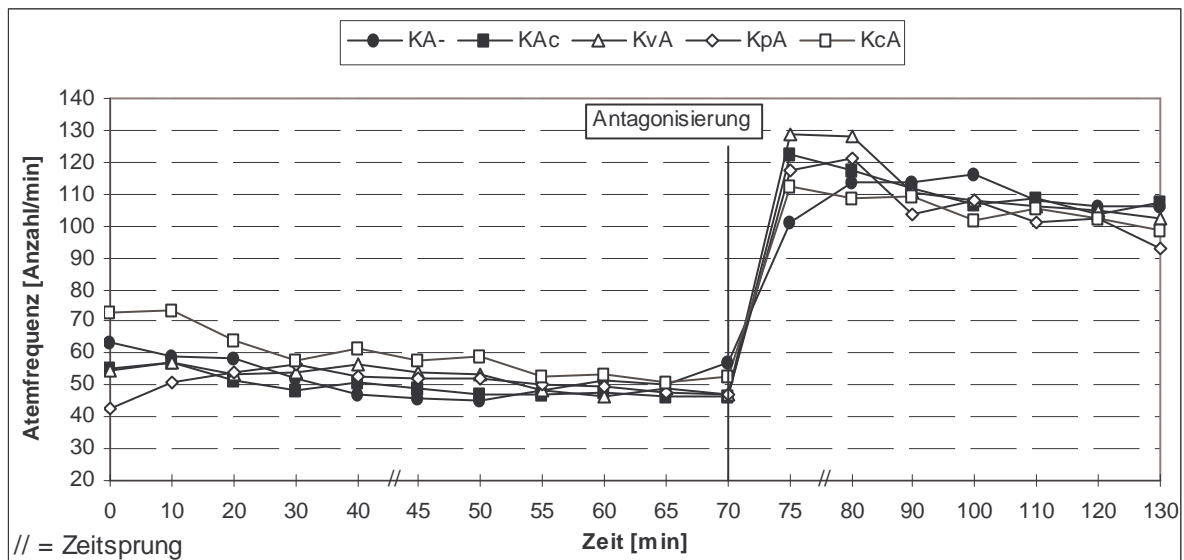
MAX = größter gemessener Wert

3.4.2 Atemfrequenz

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Die Atemfrequenz der Tiere dieser Versuchsreihe in Anzahl/min ist in Abb. 4 und Tab. 9 zur besseren Übersicht dargestellt.

Abbildung 4: Versuchsreihe K: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich



Nach Einpendeln der Werte zum Zeitpunkt $t=20$ verläuft die Atemfrequenz in allen Gruppen, bis zur Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=70$, gleichmäßig.

Im Zeitraum $t=55$ bis $t=65$ sind allgemein etwas niedrigere Werte erkennbar, die signifikante Unterschiede zum Ausgangswert $t=0$ aufweisen.

Bereits 5 min nach Injektion der Antagonisten ist die Atemfrequenz in allen Gruppen deutlich angestiegen, und es sind signifikant höhere Werte zum Ausgangswert $t=0$ zu beobachten. Ab dem Zeitpunkt $t=90$ sinkt die Atemfrequenz in allen Gruppen wieder leicht ab und zeigt ab $t=100$ signifikant niedrigere Werte als zum Zeitpunkt $t=75$, die jedoch noch signifikant über den Narkoseausgangswerten bei $t=0$ liegen.

Ein signifikanter Gruppenunterschied ist im ganzen Kurvenverlauf nicht erkennbar.

Die höchsten Werte nach Antagonisierung der Ratten weisen die Tiere der Gruppe KvA im Zeitraum $t=75$ bis $t=80$ auf.

Tabelle 9: Versuchsreihe K: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase											Phase nach Antagonisierung						
		0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	75	80	90	100	110	120	130
KA- (1) (n=7)	MW	63,4	59,1	58,3	52,0	47,1	46,0	45,4	48,3	51,4	50,3	57,1	100,9	113,7	113,7	116,3	108,0	106,0	106,3
	SD	30,5	13,9	12,4	13,3	14,0	10,5	8,4	9,2	12,0	14,1	19,7	20,7	22,7	11,2	11,3	12,1	12,6	15,0
	MIN	36	44	46	40	32	34	34	36	36	34	36	64	92	104	104	88	86	82
	MAX	110	86	78	80	72	66	54	60	66	72	88	124	158	138	134	122	124	126
	q																		
KAc (2) (n=7)	MW	55,1	57,1	51,4	48,6	50,6	49,1	47,1	46,9	47,7	46,6	46,6	122,6	117,1	111,7	106,6	108,3	103,7	107,4
	SD	24,7	13,8	12,6	11,8	13,0	13,9	14,4	14,1	14,0	15,4	19,2	14,2	7,9	19,1	17,8	13,3	14,3	17,2
	MIN	34	40	36	32	34	34	32	30	34	30	28	108	106	84	86	92	94	92
	MAX	106	76	72	70	72	74	76	72	74	76	84	148	130	140	130	130	134	140
	q																		
KvA (3) (n=7)	MW	54,9	56,9	53,1	53,7	56,3	54,0	53,4	48,3	46,3	48,9	46,9	128,6	128,0	110,3	108,0	106,3	104,6	102,3
	SD	19,5	18,5	14,2	16,9	20,2	21,2	21,1	20,9	19,2	17,8	14,9	26,8	27,5	27,0	23,6	21,2	19,8	20,4
	MIN	36	34	34	36	36	36	34	32	30	38	36	74	98	76	90	80	76	82
	MAX	96	92	78	88	98	98	94	92	86	88	78	158	166	158	158	146	128	144
	q																		
KpA (4) (n=7)	MW	42,6	50,9	54,0	56,6	52,9	52,0	52,0	50,0	49,7	47,4	46,9	117,1	120,9	103,7	107,7	100,9	102,0	93,1
	SD	11,7	11,7	9,8	12,1	12,2	15,3	14,6	13,9	11,5	12,7	14,2	20,9	14,2	9,6	9,2	21,9	16,5	12,1
	MIN	22	32	34	34	36	30	32	30	36	26	28	90	104	86	94	74	84	76
	MAX	60	68	64	66	66	70	72	68	64	64	64	152	146	114	118	142	126	112
	q																		
KcA (5) (n=7)	MW	72,9	73,1	64,0	57,7	61,4	57,7	58,9	52,9	53,4	50,9	52,9	112,3	108,9	109,4	101,4	105,4	102,3	98,6
	SD	31,0	28,1	26,4	14,3	20,9	17,0	13,4	12,4	13,4	11,9	13,8	21,0	16,9	17,0	21,4	27,2	19,7	17,7
	MIN	44	50	42	46	44	44	40	40	36	32	32	74	84	90	72	72	84	78
	MAX	118	120	122	84	96	84	78	78	78	72	74	136	136	132	138	148	134	126
	q																		
	a								x	x	x		x	x	x	x	x	x	x
	b																x	x	x
	p																		

KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie

KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie

KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)

b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=75 (nach Antagonisierung)

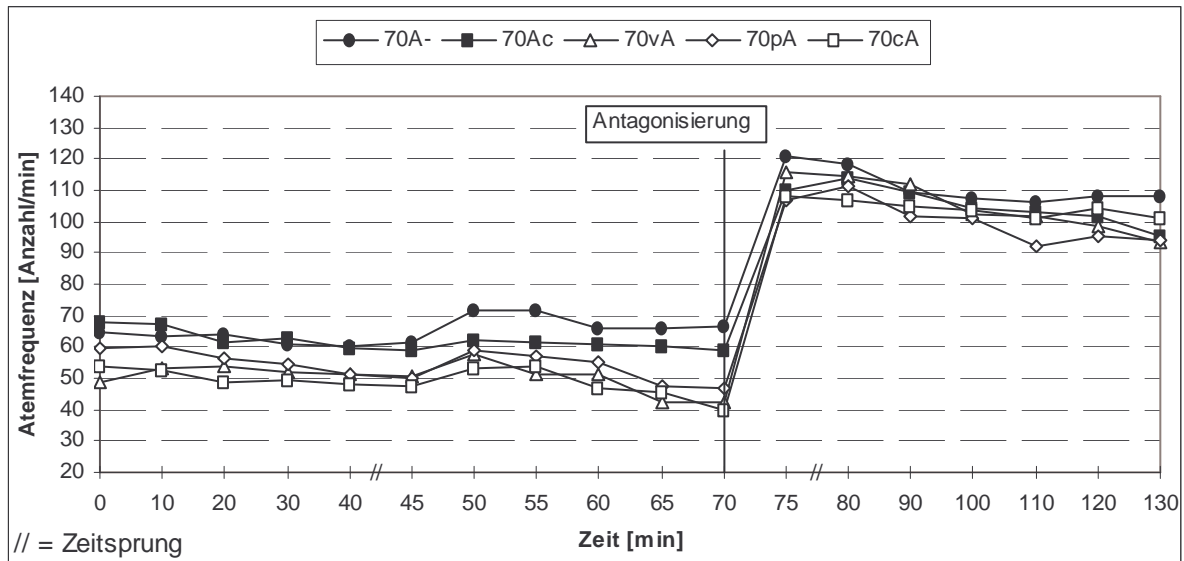
p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 5: Versuchsreihe 70: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich



Die Atemfrequenz der Tiere dieser Versuchsreihe verläuft zu Beginn der Narkosephase nahezu konstant, mit einem geringen Abfall der Werte zu den Zeitpunkten $t=40$ und $t=45$, der jedoch signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert $t=0$ ist (Abb. 5, Tab. 10). Danach erfolgt in der Phase des Blutentzuges ab $t=45$ ein Anstieg der Atemfrequenz aller Gruppen mit den höchsten Werten zu den Zeitpunkten $t=50$ und $t=55$, die sich jedoch nicht signifikant zum Wert $t=0$ unterscheiden. Zu den Zeitpunkten $t=60$ bis $t=70$ ist wieder ein Abfall der Atemfrequenz zu verzeichnen, bei dem die Werte ab $t=65$ auch wiederum signifikant unter dem Ausgangswert bei $t=0$ liegen. Besonders deutlich ist dieser Abfall bei den Tieren der Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) zu erkennen, deren Atemfrequenz allerdings während der gesamten Narkosephase unter den Werten der anderen beiden Gruppen liegt. Die Werte der Gruppen 70A- und 70Ac bleiben ab $t=60$ in etwa konstant und ergeben einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich zu den Prophylaxegruppen (außer Gruppe 70Ac zu 70pA). Der höchste Anstieg ist in der Gruppe 70A- zu verzeichnen.

Nach Antagonisierung der Ratten ist wieder ein rapider Anstieg der Atemfrequenz aller Gruppen zu bemerken $t=75$, welcher bis zur Euthanasie der Tiere signifikant über dem Ausgangswert $t=0$ liegt. Die Werte erreichen ebenfalls ihren Höhepunkt zu den Zeitpunkten $t=75$ und $t=80$ und beginnen dann leicht zu sinken. Dieser Abfall zeigt wiederum ab dem Zeitpunkt $t=100$ signifikant niedrigere Werte als zur Zeit $t=75$.

Ein Gruppenunterschied ist in der Phase nach der Antagonisierung nicht mehr erkennbar.

Tabelle 10: Versuchsreihe 70: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase											Phase nach Antagonisierung						
		0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	75	80	90	100	110	120	130
70A-	MW	64,8	63,2	64,1	60,6	60,0	61,6	72,0	72,0	66,2	66,2	66,4	120,6	118,6	109,2	107,6	106,4	108,2	108,2
(6)	SD	23,8	8,1	9,0	10,5	8,6	12,2	10,7	9,1	14,9	17,5	18,8	18,2	18,4	15,7	14,0	14,6	18,7	15,1
(n=10)	MIN	38	50	54	44	42	38	52	58	36	38	46	98	96	86	82	76	78	82
	MAX	124	74	78	76	70	74	86	86	90	104	108	150	148	132	132	128	150	130
	q	8, 9, 10 ;																	
70Ac	MW	68,0	67,0	61,4	63,0	59,4	58,8	62,2	61,4	60,6	60,0	59,2	110,2	113,6	109,6	104,2	103,2	101,4	95,6
(7)	SD	26,1	22,1	19,9	18,6	13,4	15,4	13,5	13,6	18,4	18,5	18,2	17,0	25,6	14,5	18,4	8,9	12,5	12,7
(n=10)	MIN	42	36	34	40	40	38	42	40	38	34	36	74	78	94	86	90	82	78
	MAX	128	110	102	102	78	86	86	90	98	94	96	130	166	144	144	114	122	114
	q	8, 10 ;																	
70vA	MW	48,6	53,2	53,8	52,2	51,2	50,4	57,8	51,4	51,2	42,6	42,6	115,8	114,6	112,0	102,6	101,6	98,4	93,2
(8)	SD	10,9	10,3	11,1	9,6	9,3	9,4	15,3	9,1	12,9	11,2	11,4	22,9	18,8	17,1	25,2	19,1	16,6	20,4
(n=10)	MIN	38	44	42	42	42	40	42	40	36	34	32	82	88	90	64	70	70	66
	MAX	68	76	74	74	72	72	86	74	80	70	66	152	146	148	158	144	130	138
	q	6, 7 ;																	
70pA	MW	59,4	60,2	56,4	54,4	51,4	50,0	59,2	57,0	55,0	47,2	47,0	106,6	111,2	102,0	100,8	92,2	95,2	94,2
(9)	SD	24,6	24,7	19,2	18,4	15,4	12,1	10,8	13,5	12,4	12,5	13,9	17,3	19,3	13,9	15,6	12,7	16,8	11,9
(n=10)	MIN	34	40	38	38	30	34	46	44	38	30	30	78	72	82	78	78	74	78
	MAX	114	126	104	100	88	76	80	86	70	62	70	132	136	122	128	122	128	116
	q	6 ;																	
70cA	MW	53,6	52,4	48,8	49,2	47,8	47,6	53,0	53,6	47,0	45,4	39,6	107,8	107,0	105,0	103,6	101,2	104,0	101,2
(10)	SD	13,3	13,8	12,4	13,8	14,4	14,2	18,6	19,7	15,3	14,0	12,8	27,2	18,3	13,3	17,0	11,7	14,2	15,5
(n=10)	MIN	32	32	30	32	30	28	24	20	22	18	16	64	74	82	82	84	84	76
	MAX	76	84	72	76	78	76	84	88	64	66	60	142	134	126	136	118	124	126
	q	6, 7 ;																	
	a					X	X					X	X	X	X	X	X	X	X
	b														X	X	X	X	
	p																		

70A-: Blutenzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie

70Ac: Blutenzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie

70vA: Blutenzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

70pA: Blutenzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

70cA: Blutenzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)

b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=75 (nach Antagonisierung)

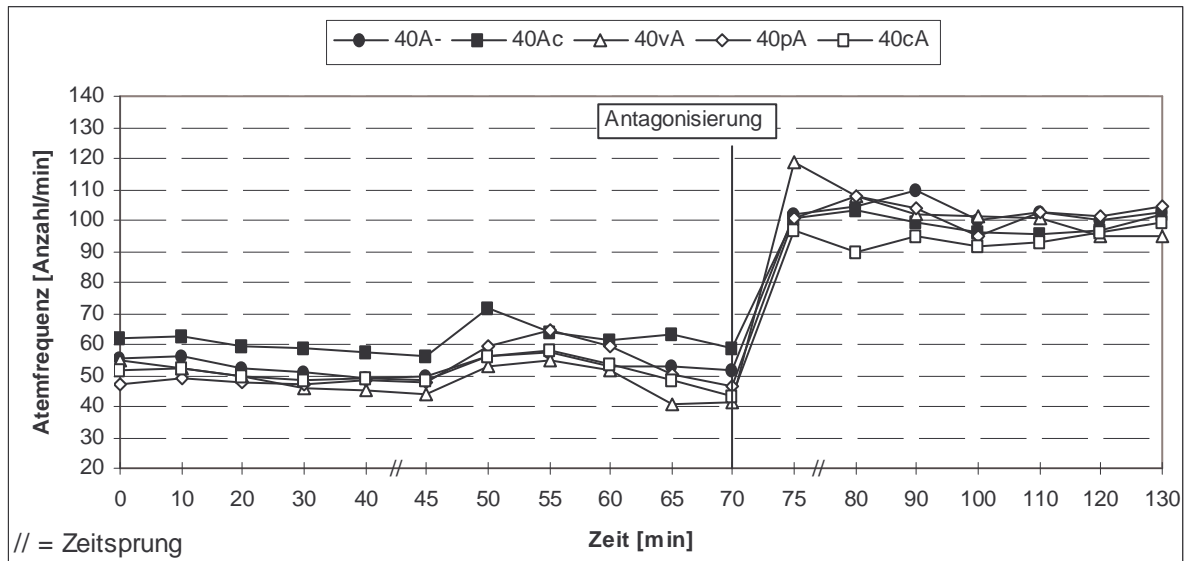
p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 6: Versuchsreihe 40: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich



In dieser Versuchsreihe sinkt die Atemfrequenz der Ratten ab $t=20$ geringfügig ab und erreicht zum Zeitpunkt $t=45$ signifikant niedrigere Werte, als am Ausgangswert $t=0$ (Abb. 6, Tab. 11). Zur Zeit des Blutentzuges $t=45$ steigt die Atemfrequenz wieder steil an und erreicht in der Gruppe 40Ac zum Zeitpunkt $t=50$ in den Prophylaxegruppen (40vA, 40pA, 40cA) und der Gruppe 40A- fünf Minuten später ihren Höhepunkt, welcher sich auch signifikant zum Ausgangswert unterscheidet. Danach erfolgt bis zum Zeitpunkt der Antagonisierung $t=70$ wieder ein leichtes Absinken der Atemfrequenz, das dort auch statistisch signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert $t=0$ ist.

Besonders in der Phase des Blutentzuges sind signifikante Gruppenunterschiede der Gruppe 40Ac zu den Prophylaxegruppen (40vA, 40pA, 40cA) zu beobachten.

Nach der Applikation der Antagonisten steigt die Atemfrequenz auf signifikant höhere Werte im Vergleich zum Ausgangswert und bleibt dort bis zur Euthanasie der Tiere.

Den höchsten Wert erzielt die Gruppe 40vA zum Zeitpunkt $t=75$. Dieser hat sich bereits nach 5 Minuten wieder im Vergleich zu den anderen Gruppen normalisiert und ist auch statistisch nicht von Bedeutung.

Auch in dieser Versuchsreihe pendelt sich die Atemfrequenz ab dem Zeitpunkt $t=100$ auf ein niedrigeres Niveau ein als zum Zeitpunkt $t=75$, welches sich jedoch nur zum Zeitpunkt $t=100$ signifikant vom Wert $t=75$ unterscheidet.

Tabelle 11: Versuchsreihe 40: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase											Phase nach Antagonisierung						
		0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	75	80	90	100	110	120	130
40A-	MW	55,2	56,2	52,5	51,2	49,2	49,8	56,2	57,7	53,0	52,7	51,8	101,7	104,8	109,8	99,8	102,5	100,0	102,7
(11)	SD	13,2	13,6	10,7	12,6	11,9	11,5	16,0	18,0	16,5	16,4	12,7	19,6	19,6	20,8	18,8	16,1	15,8	17,1
(n=12)	MIN	34	34	34	34	32	32	34	32	34	34	36	68	76	74	64	72	66	64
	MAX	80	80	74	78	72	70	82	90	90	88	84	132	134	144	128	128	118	122
	q																		
40Ac	MW	61,8	62,3	59,5	59,0	57,2	56,3	71,7	64,2	61,5	63,5	58,8	100,3	103,0	99,7	96,0	95,3	96,8	101,7
(12)	SD	32,0	25,5	18,8	16,7	13,8	14,2	27,3	27,4	23,0	23,6	20,0	21,5	14,7	25,2	24,6	25,2	18,5	21,7
(n=12)	MIN	28	42	38	34	32	34	44	38	28	28	28	64	84	64	62	66	66	64
	MAX	154	138	110	98	80	82	142	138	116	104	90	138	136	152	136	142	124	138
	q	13, 14, 15;																	
40vA	MW	55,0	52,0	49,7	45,7	45,2	44,2	53,2	55,0	51,3	40,8	41,0	118,5	107,5	101,7	101,0	100,5	94,7	95,0
(13)	SD	19,6	11,2	11,3	9,8	9,7	9,2	17,0	12,7	16,5	10,9	9,0	23,8	23,1	24,0	25,0	24,6	19,9	22,5
(n=12)	MIN	32	34	34	32	34	34	38	38	26	30	30	76	72	78	66	58	66	64
	MAX	108	64	68	62	60	60	96	78	84	60	56	158	144	160	148	134	134	126
	q	12;																	
40pA	MW	47,2	49,2	48,0	46,8	48,5	47,5	59,5	64,5	59,7	50,2	46,3	100,7	107,7	103,7	94,8	102,7	101,5	104,3
(14)	SD	16,8	11,9	10,4	10,0	10,6	10,3	13,4	20,4	18,6	17,4	18,2	27,4	20,9	17,5	22,0	27,9	26,1	26,8
(n=12)	MIN	32	34	32	30	30	30	36	40	36	30	24	46	66	74	72	66	74	74
	MAX	88	66	64	64	64	64	84	112	88	92	92	150	138	126	146	170	164	168
	q	12 ;																	
40cA	MW	51,5	52,0	49,8	48,2	48,8	48,3	56,0	58,2	53,8	48,2	43,5	96,8	90,0	94,8	91,7	93,0	96,3	99,3
(15)	SD	19,3	13,6	10,7	9,6	8,2	8,9	15,8	16,9	15,2	12,3	13,8	15,3	11,6	14,8	15,4	13,0	14,8	10,5
(n=12)	MIN	34	32	32	34	36	36	34	34	36	30	28	70	76	78	68	68	70	82
	MAX	100	82	70	64	62	64	76	84	80	78	78	124	110	132	120	108	124	118
	q	12 ;																	
	a						X					X	X	X	X	X	X	X	X
	b															X			
	p																		

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie

40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie

40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)

b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=75 (nach Antagonisierung)

p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

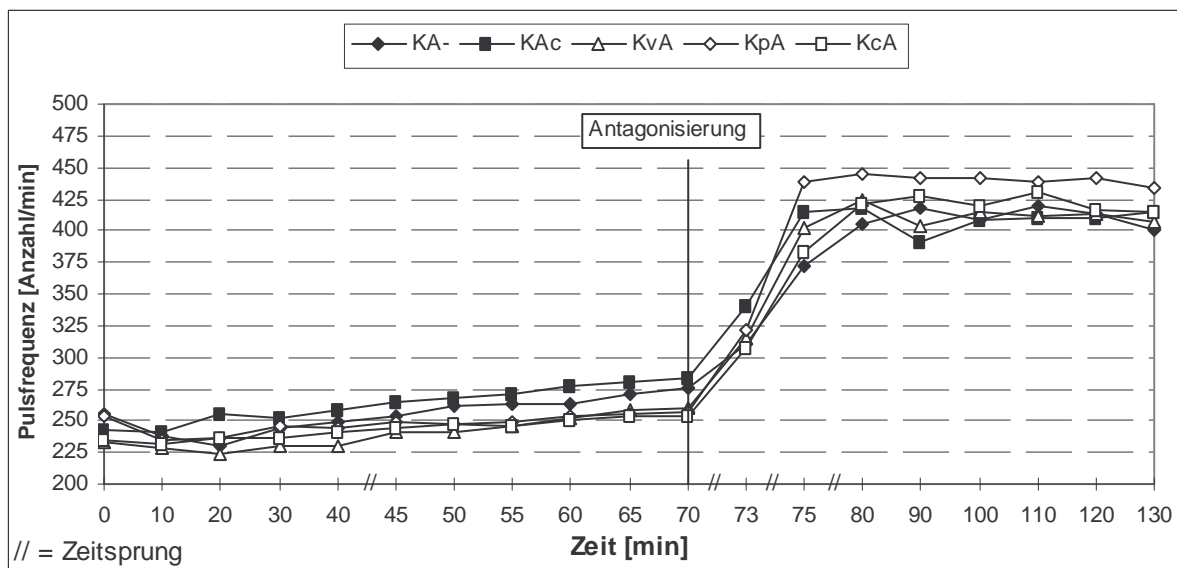
x = Unterschied gegeben

3.4.3 Pulsfrequenz

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Die folgende Abb. 7 und Tab. 12 dienen zur Verdeutlichung der Pulsfrequenz der Tiere dieser Versuchsreihe in Anzahl/min.

Abbildung 7: Versuchsreihe K: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich



Bei den Tieren dieser Versuchsreihe kommt es zum Zeitpunkt $t=10$ und $t=20$ zu einem signifikanten Absinken der Pulsfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert $t=0$. Danach ist ein gleichmäßig leichter Anstieg der Pulsfrequenz aller Gruppen bis zur Antagonisierung der Tiere zur Zeit $t=70$ erkennbar, dessen Werte sich jedoch erst ab dem Zeitpunkt $t=50$ signifikant zum Ausgangswert $t=0$ unterscheiden. Nach Injektion der Antagonisten steigt die Pulsfrequenz aller Gruppen rapide an und erreicht bereits ab dem Zeitpunkt $t=73$ signifikant höhere Werte als am Narkoseausgangspunkt $t=0$. Im weiteren Verlauf steigt die Pulsfrequenz der Tiere bis $t=75$ weiterhin stark an und verläuft dann in der Phase nach der Antagonisierung gleichbleibend und ohne signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Die höchsten Pulswerte zeigt im Wachzustand die Gruppe KpA.

Tabelle 12: Versuchsreihe K: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase											Phase nach Antagonisierung								
		0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130	
KA- (1) (n=7)	MW	255,3	238,0	229,6	244,6	249,0	254,1	260,9	262,4	263,1	271,6	275,1	310,3	371,4	404,6	418,0	408,0	420,0	413,1	401,1	
	SD	12,3	16,8	24,9	19,8	25,2	20,1	21,7	21,7	12,4	21,9	31,6	40,1	61,6	49,3	50,0	53,7	34,6	41,5	31,6	
	MIN	231	212	201	212	202	229	235	231	240	246	235	252	282	324	348	312	372	348	360	
	MAX	268	263	268	264	271	288	292	295	277	304	312	360	444	456	468	468	456	456	444	
	q																				
KAc (2) (n=7)	MW	241,9	240,9	255,6	251,7	259,1	264,4	268,1	270,9	276,9	281,3	283,3	339,9	414,9	418,3	390,9	408,9	409,7	410,1	414,6	
	SD	39,6	39,4	40,5	33,2	35,4	31,8	30,8	31,0	28,6	25,0	25,6	27,8	53,6	65,2	34,5	39,5	44,1	29,2	30,5	
	MIN	192	196	187	205	208	212	223	227	233	245	251	288	336	336	324	336	348	384	372	
	MAX	301	305	298	282	292	294	299	301	303	303	324	372	468	540	420	468	492	456	456	
	q																				
KvA (3) (n=7)	MW	233,4	228,0	223,0	229,7	229,6	241,4	241,4	245,6	251,9	258,0	260,6	315,0	402,9	424,9	403,7	414,4	411,4	413,1	406,9	
	SD	52,3	43,3	41,0	49,7	40,5	41,9	45,4	44,4	49,8	54,3	55,7	74,1	111,3	96,0	97,8	98,9	98,9	103,4	96,5	
	MIN	138	137	136	125	146	161	157	160	163	157	158	166	168	228	216	204	204	204	198	
	MAX	281	263	254	272	274	292	294	290	321	334	345	408	492	528	516	516	504	528	480	
	q																				
KpA (4) (n=7)	MW	253,6	234,6	235,9	246,4	244,4	249,3	247,6	249,7	253,9	254,9	256,1	321,3	438,9	444,0	440,9	441,9	438,9	442,3	434,0	
	SD	21,5	25,3	22,6	32,9	27,2	34,0	28,6	29,6	34,8	31,2	25,0	28,4	24,8	21,9	30,8	31,0	51,3	56,0	49,2	
	MIN	216	196	200	205	206	205	214	216	210	206	224	288	420	420	384	375	324	324	344	
	MAX	277	276	268	281	276	294	286	287	297	303	302	369	480	480	480	468	468	492	492	
	q																				
KcA (5) (n=7)	MW	234,7	232,3	236,9	236,4	241,6	244,4	247,6	246,3	250,1	254,1	254,1	307,0	382,7	421,7	426,9	419,9	430,1	416,9	414,7	
	SD	17,3	21,1	22,8	24,0	24,7	21,6	23,5	21,8	19,8	23,0	17,8	36,1	70,7	79,4	51,3	63,1	45,2	53,6	52,5	
	MIN	214	189	192	187	196	212	215	214	216	216	224	258	273	264	336	348	351	336	336	
	MAX	264	253	258	260	267	268	275	281	283	288	280	354	465	480	480	516	492	488	474	
	q																				
a		x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
b													x	x	x	x	x	x	x	x	
p																					

KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie

KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie

KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)

b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)

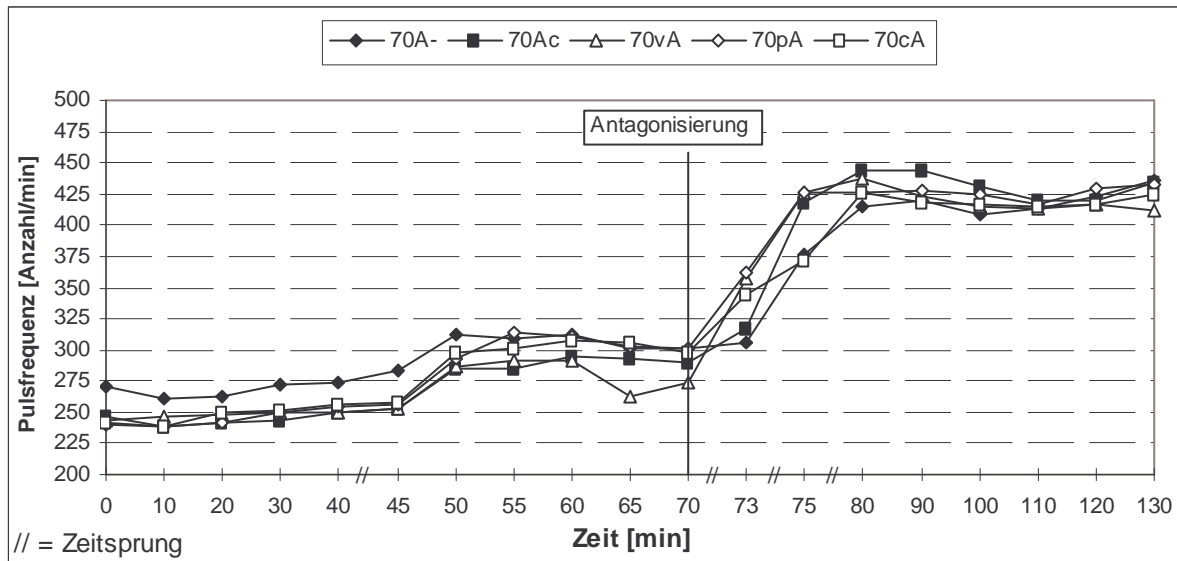
p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 8: Versuchsreihe 70: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich



Die Pulsfrequenz der Ratten der Versuchsreihe 70 sinkt ebenfalls nach dem Ausgangswert $t=0$ bis zum Zeitpunkt $t=10$ leicht ab und erreicht dort signifikant niedrigere Werte (Abb. 8, Tab. 13). Danach folgt wiederum ein leichter Anstieg in der Pulsfrequenz, der bereits ab dem Zeitpunkt $t=40$ signifikant höhere Werte als am Ausgangspunkt $t=0$ aufweist. Vor allem in der Phase des Blutentzuges ab $t=45$ ist ein steilerer Anstieg in der Pulsfrequenz aller Gruppen zu beobachten, der zu den Zeitpunkten $t=50$ bis $t=60$ seinen Höhepunkt erreicht und danach bis zur Antagonisierung der Ratten $t=70$ geringfügig abfällt, jedoch noch signifikant höhere Pulsfrequenzwerte als zum Zeitpunkt $t=0$ erkennen lässt. Den stärksten Abfall in der Pulsfrequenz zeigt die Gruppe 70vA am Zeitpunkt $t=60$. Die Gruppe KA- hat die höchsten Pulsfrequenzwerte bis zum Zeitpunkt $t=50$. Signifikante Gruppenunterschiede sind jedoch nicht zu vermerken.

Die Wachwerte in der Versuchsreihe 70 liegen ebenfalls ab dem Zeitpunkt $t=73$ bis zum Endwert $t=130$ signifikant über den Ausgangswerten bei $t=0$. Die Pulsfrequenz aller Gruppen steigt bereits 3 Minuten nach Applikation der Antagonisten ($t=73$) an, wobei der Anstieg in den Gruppen 70Ac und vor allem 70A- nur geringfügig, in den Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) jedoch erheblich ist. Die Werte erhöhen sich noch weiterhin deutlich bis $t=75$ und dann geringfügig bis den Zeitpunkten $t=80$ und $t=90$. Danach ist wieder ein leichter Abfall der Herzfrequenzwerte auf die Höhe der Pulsfrequenz zur Zeit $t=75$ und ein geringer Anstieg am Endzeitpunkt $t=130$ erkennbar.

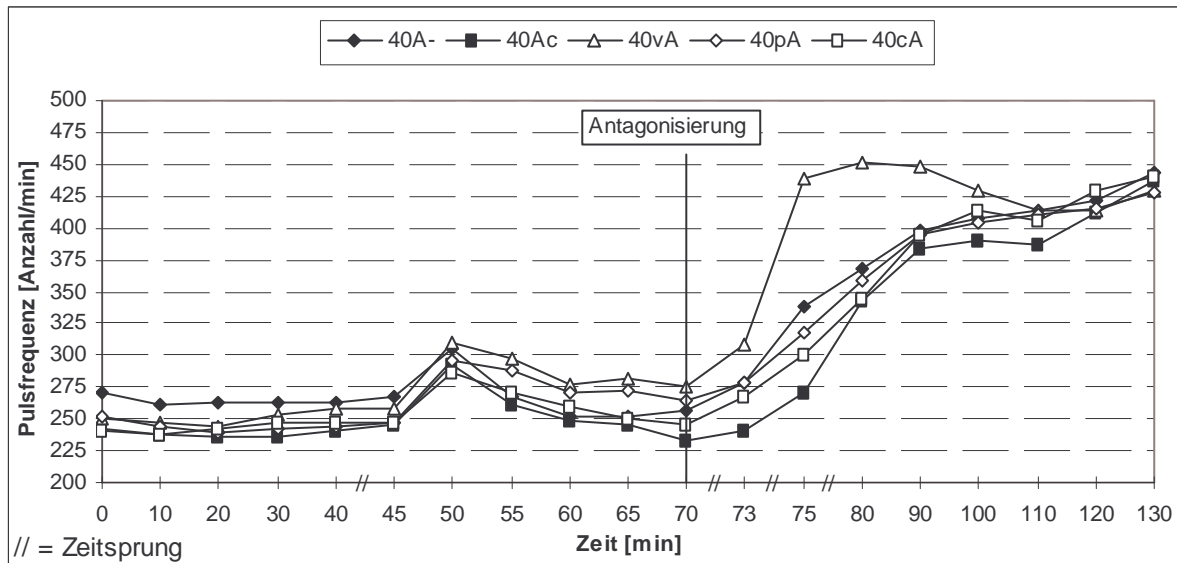
Tabelle 13: Versuchsreihe 70: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase										Phase nach Antagonisierung									
		0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130	
70A- (6) (n=10)	MW	270,5	260,6	261,8	271,9	273,4	284,1	312,6	308,8	311,5	301,8	301,7	306,4	377,0	415,2	420,0	409,3	414,1	423,6	435,4	
	SD	24,8	21,9	19,1	23,3	24,5	28,9	40,7	45,6	62,0	60,7	69,7	64,0	61,9	40,1	35,8	28,2	30,0	47,3	59,0	
	MIN	242	222	235	246	228	224	237	210	159	154	144	168	276	360	372	372	380	360	324	
	MAX	321	294	306	312	312	321	358	365	390	368	392	396	456	492	468	457	456	504	516	
	q																				
70Ac (7) (n=10)	MW	246,9	238,2	242,3	243,2	249,8	253,2	285,8	284,5	294,1	293,3	289,9	316,8	418,8	443,1	443,1	431,8	419,1	420,4	433,6	
	SD	29,0	30,9	32,3	36,7	31,9	31,4	29,2	24,8	30,0	20,7	23,5	25,9	54,4	41,4	55,8	46,7	39,2	38,3	42,7	
	MIN	194	192	202	189	212	216	242	250	263	266	263	288	324	360	354	346	372	372	389	
	MAX	287	303	297	305	300	305	333	326	344	336	348	362	504	492	540	492	480	492	516	
	q																				
70vA (8) (n=10)	MW	244,1	246,1	248,6	250,4	249,8	253,2	287,4	291,9	291,8	262,0	274,5	358,0	426,0	436,8	423,7	414,9	412,8	416,0	411,5	
	SD	41,9	37,4	37,4	37,3	41,0	37,3	27,6	23,6	26,3	33,5	25,2	51,0	69,1	44,6	41,9	45,7	43,9	38,3	40,8	
	MIN	171	178	179	187	183	185	249	248	236	209	228	288	288	336	336	324	324	324	329	
	MAX	299	295	299	301	300	300	324	317	324	324	317	447	480	480	480	480	480	468	456	
	q																				
70pA (9) (n=10)	MW	240,8	238,2	241,5	249,1	254,6	256,2	293,6	313,5	311,0	302,5	301,4	361,4	426,3	426,0	427,2	423,8	416,2	429,9	432,0	
	SD	31,9	30,9	26,9	30,0	23,6	22,9	20,3	48,7	47,1	42,8	42,4	50,2	50,7	43,9	23,5	33,9	35,0	27,4	25,5	
	MIN	206	206	204	216	218	222	275	254	238	250	248	312	324	324	396	376	372	396	406	
	MAX	316	312	301	324	308	309	330	408	406	399	396	476	483	480	480	474	492	468	491	
	q																				
70cA (10) (n=10)	MW	242,3	239,1	249,8	252,0	256,7	257,0	297,8	301,1	306,8	305,8	297,1	343,7	372,4	426,0	417,6	417,1	415,1	415,9	424,8	
	SD	25,6	21,4	26,3	24,3	33,0	29,1	41,7	45,6	39,7	38,1	35,7	45,6	58,6	44,3	48,6	42,4	49,5	58,1	53,4	
	MIN	194	209	222	224	221	232	254	240	263	259	262	276	291	336	312	348	360	336	348	
	MAX	283	279	287	292	326	314	384	372	372	372	384	404	456	480	480	468	492	504	516	
	q																				
a		x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
b													x	x	x	x	x	x	x		
p																					

- 70A-: Blutentzug bis MAP=70mm Hg, Antagonisierung, keine Therapie
- 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 9: Versuchsreihe 40: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich



In allen Gruppen kommt es auch in diesen Versuchsreihen zu einem geringfügigen Abfall der Pulsfrequenzwerte zu den Zeitpunkten $t=10$ und $t=20$, der auch wieder statistisch signifikant zum Ausgangswert $t=0$ ist. Die Pulsfrequenzwerte verlaufen von den Zeitpunkten $t=30$ bis $t=45$ dann relativ gleichmäßig, ohne signifikante Unterschiede zum Wert $t=0$. Zur Zeit des Blutentzuges ab $t=45$ ist ein steiler Anstieg der Pulsfrequenz aller Gruppen zu beobachten mit einem deutlichen Peak zum Zeitpunkt $t=50$. Danach erfolgt ein stetiger Abfall der Pulsfrequenz bis zur Gabe der Antagonisten zur Zeit $t=70$, wobei die Pulsfrequenzwerte zu den Zeitpunkten $t=50$ und $t=55$ signifikant über denen zur Zeit $t=0$ liegen. Der Abfall der Pulsfrequenz ist in den Prophylaxegruppen (40vA, 40pA, 40cA) weniger stark ausgeprägt als in den übrigen Gruppen. Es werden jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede deutlich.

Nach Antagonisierung der Tiere steigt die Pulsfrequenz im Unterschied zu den übrigen Vergleichsgruppen nur langsam und stetig wieder an und erreicht erst am Endpunkt $t=130$ ihren Höchststand. Dennoch liegt die Herzfrequenz der Ratten ab dem Zeitpunkt $t=73$ signifikant über den Narkoseausgangswerten zur Zeit $t=0$.

In der Versuchsreihe 40 sind in der Phase nach der Antagonisierung signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und auch im Kurvenverlauf erkennbar, da die Pulsfrequenz der Gruppe 40vA bereits kurz nach der Injektion der Antagonisten rasch wieder steil ansteigt und bereits zum Zeitpunkt $t=80$ ihren höchsten Wert erreicht, der gemittelt 451 Schlägen/min beträgt und somit auch über den Höchststandsendwerten der anderen Gruppen liegt. Danach

erfolgt in der Gruppe 40vA ein Abfall der Pulsfrequenz bis zum Zeitpunkt t=110. Die Werte verlaufen dann bis zur Euthanasie der Tiere t=130 gleichbleibend mit den Herzfrequenzwerten der übrigen Gruppen.

Tabelle 14: Versuchsreihe 40: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich

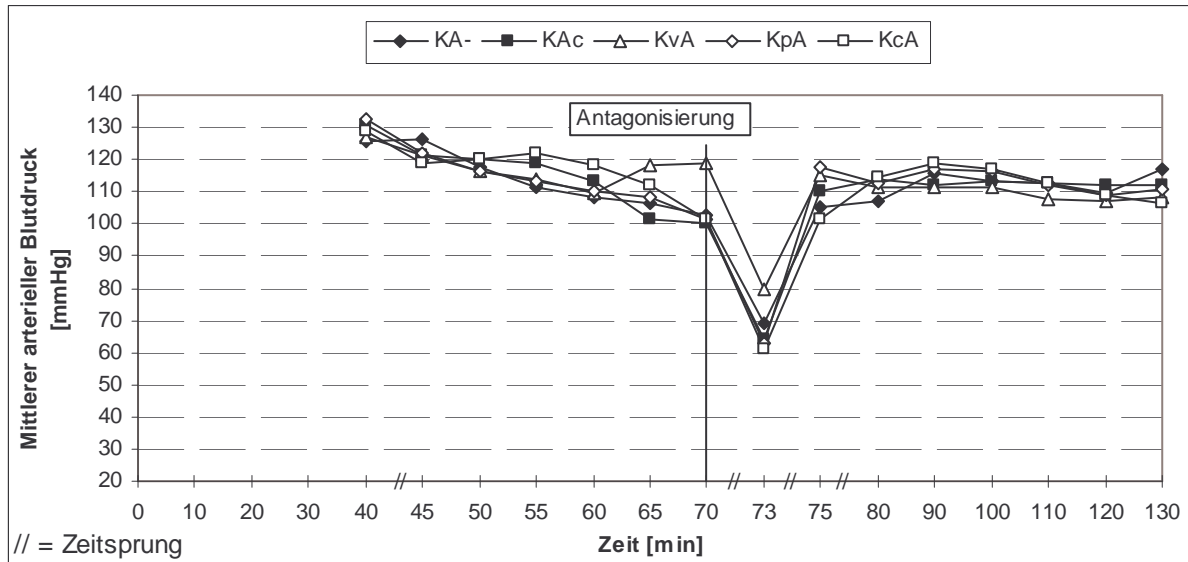
Zeit (min)		Narkosephase										Phase nach Antagonisierung								
		0	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
40A-	MW	270,8	261,1	262,1	262,4	262,8	267,1	304,9	266,9	252,2	252,3	257,1	278,3	338,3	368,4	397,3	407,1	414,0	420,8	443,5
(11)	SD	18,5	19,7	18,9	18,7	17,1	17,3	26,2	64,7	68,1	66,6	66,1	54,6	76,2	60,4	48,6	47,7	49,7	56,1	57,0
(n=12)	MIN	243	232	237	237	244	237	275	143	103	104	124	198	240	276	300	324	324	336	348
	MAX	308	305	298	303	308	298	372	384	324	314	324	358	444	480	456	504	492	504	528
	q	12;										13;								
40Ac	MW	242,9	237,8	236,3	235,8	240,8	245,8	292,3	261,0	249,1	244,9	233,6	240,8	270,6	343,7	383,2	390,0	386,4	412,8	436,6
(12)	SD	22,0	21,4	21,4	22,9	20,3	20,7	48,3	80,4	55,6	62,5	63,5	58,1	74,0	81,9	60,0	52,6	63,5	53,7	43,3
(n=12)	MIN	193	205	199	209	222	224	192	134	144	138	135	120	168	228	288	312	296	300	336
	MAX	283	287	280	293	291	289	367	371	312	312	324	336	408	444	456	480	492	480	504
	q	11, 13;										13;								
40vA	MW	250,4	247,3	244,0	252,7	258,3	257,9	309,9	297,3	277,5	281,6	274,7	307,8	439,0	451,0	448,7	429,3	413,8	413,2	428,8
(13)	SD	19,0	18,8	22,5	24,1	27,5	27,4	24,8	57,8	79,1	40,8	28,3	31,3	64,6	64,0	55,3	48,3	56,9	54,5	47,1
(n=12)	MIN	220	212	208	218	212	198	250	183	141	235	212	264	312	300	348	324	336	324	360
	MAX	285	278	277	297	299	301	348	377	360	348	312	360	552	564	564	492	480	492	516
	q	12, 14, 15;										11, 12, 14, 15;								
40pA	MW	252,1	243,6	239,8	242,3	243,3	246,8	296,3	287,3	270,9	272,6	264,8	278,0	317,3	357,9	395,0	404,8	410,0	415,0	427,0
(14)	SD	28,6	19,1	20,9	20,6	24,3	27,0	27,1	39,7	54,1	45,5	51,0	42,9	90,1	67,0	48,1	38,2	52,9	51,5	45,9
(n=12)	MIN	195	214	218	220	215	214	246	204	138	180	166	186	156	228	312	346	324	324	348
	MAX	297	273	276	270	283	288	336	336	333	321	324	356	468	472	468	468	492	492	516
	q	13;										13;								
40cA	MW	240,5	237,0	242,8	247,1	246,9	246,4	286,8	270,8	259,2	249,6	245,8	267,2	300,8	344,6	394,0	413,3	405,6	429,0	440,0
(15)	SD	27,9	35,9	32,4	38,9	38,0	38,0	27,1	38,1	47,6	51,9	48,4	62,4	86,7	49,5	39,6	40,7	31,7	36,2	29,2
(n=12)	MIN	192	177	197	182	178	178	252	168	157	144	168	144	156	288	336	336	348	360	402
	MAX	294	303	298	312	298	301	334	312	330	330	314	384	492	456	456	468	444	480	480
	q	13;										13;								
	a		x	x				x	x				x	x	x	x	x	x	x	x
	b													x	x	x	x	x	x	x
	p												x	x	x	x	x	x	x	x

- 40A-: Blutenzug bis MAP=40mm Hg, Antagonisierung, keine Therapie
- 40Ac: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 40vA: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40pA: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40cA: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

3.4.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 10: Versuchsreihe K: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich



Der mittlere arterielle Blutdruck fällt bei den Tieren der Versuchsreihe K ab Implantation der Katheter und Beginn der Messung zum Zeitpunkt $t=40$ bis zur Antagonisierung der Ratten kontinuierlich leicht ab und unterscheidet sich bereits ab dem Zeitpunkt $t=45$ signifikant vom Ausgangswert der Messung zur Zeit $t=40$. Nur in der Gruppe KvA ist ab Beginn der Infusion zum Zeitpunkt $t=60$ ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes zu beobachten, welcher bis zur Verabreichung der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=70$ anhält und dort signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf ergibt.

Drei Minuten nach Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=73$ ist in allen Gruppen ein deutlicher, signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes erkennbar. Es werden Werte von durchschnittlich $61,3 \pm 8,4$ (KcA) bis $69,3 \pm 11,9$ (KA-) mmHg gemessen, die einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von 45,07% (KA-) bis 48,57% (KcA) im Vergleich zum Zeitpunkt $t=45$ entsprechen. Nur in der Gruppe KvA ist der Blutdruckabfall von 34,51% mit einem gemittelten Tiefstwert von $79,4 \pm 11,8$ mmHg geringer ausgeprägt. Bereits zum Zeitpunkt $t=75$ haben sich die Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes wieder stabilisiert und unterscheiden sich nicht mehr von denen vor Antagonisierung der Ratten zur Zeit $t=70$. Im weiteren Kurvenabschnitt verlaufen die Blutdruckwerte bis zur Euthanasie der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ annähernd konstant, ohne größere Schwankungen erkennen zu lassen. Der mittlere arterielle Blutdruck der Tiere im Wachzustand liegt ab dem Zeitpunkt

t=75 ungefähr im dem Bereich, in dem er sich vor der Antagonisierung zur Zeit t=60 bis t=70 befand, jedoch signifikant unter dem Ausgangswerten von $119,1 \pm 17,1$ (KcA) bis $126,1 \pm 26,1$ (KA-) zur Zeit t=40. Er weist am Messendpunkt t=130 mit $106,1 \pm 9,0$ (KcA) bis $117,1 \pm 30,9$ (KA-) mmHg einen Anstieg von 26,55% (KvA) bis 43,24% (KpA) im Vergleich zum Tiefstwert bei t=73 auf.

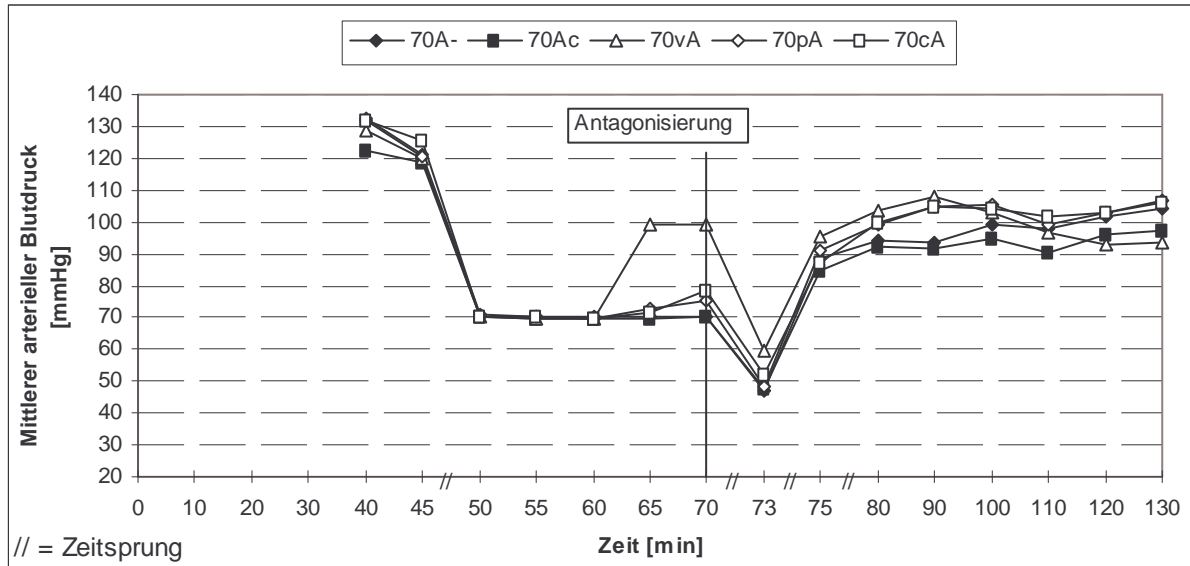
Tabelle 15: Versuchsreihe K: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase							Phase nach Antagonisierung							
		40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
KA-	MW	126,0	126,1	117,7	111,1	108,0	106,7	102,7	69,3	105,3	107,1	115,6	113,6	112,6	109,6	117,1
(1)	SD	24,5	26,1	18,2	18,5	16,4	14,3	9,6	11,9	16,0	21,1	22,2	24,0	21,3	19,2	30,9
(n=7)	MIN	101	103	96	88	89	84	92	53	80	84	93	79	77	78	76
	MAX	167	169	146	138	131	128	121	87	117	134	156	151	138	137	167
	q															
KAc	MW	130,9	121,6	120,1	119,0	113,1	101,4	100,0	64,3	109,9	113,9	111,7	113,6	112,6	112,0	111,7
(2)	SD	10,8	9,9	13,5	13,9	8,0	9,1	10,7	6,7	10,8	13,3	14,2	10,6	11,8	12,2	14,1
(n=7)	MIN	114	106	98	96	101	90	86	56	94	94	89	94	95	95	92
	MAX	145	134	136	133	122	111	115	74	122	128	126	124	129	128	133
	q															
KvA	MW	127,1	121,3	116,3	113,9	109,6	118,4	118,7	79,4	114,9	111,6	111,4	111,4	107,4	106,9	108,1
(3)	SD	14,8	17,0	15,7	13,4	14,9	18,6	10,3	11,8	7,8	8,4	11,3	9,3	13,1	15,1	15,4
(n=7)	MIN	107	97	98	97	93	95	104	63	104	103	99	97	83	81	87
	MAX	143	145	143	136	135	147	133	93	127	123	129	126	122	131	134
	q															
KpA	MW	132,6	121,7	116,4	113,6	110,3	108,3	101,7	63,0	117,4	112,6	117,0	116,1	111,7	109,0	111,0
(4)	SD	18,3	20,0	15,3	14,8	10,9	9,0	13,6	6,7	14,1	15,3	17,5	13,4	11,5	13,3	14,9
(n=7)	MIN	104	87	87	86	89	96	78	49	101	89	84	98	92	95	86
	MAX	159	147	136	132	122	118	117	68	141	132	136	134	128	132	126
	q															
KcA	MW	128,6	119,1	119,9	122,1	118,1	111,7	101,1	61,3	101,3	114,7	119,0	117,0	112,7	109,0	106,1
(5)	SD	10,3	17,1	14,6	9,6	12,7	12,1	11,2	8,4	10,3	11,3	8,1	7,3	8,4	11,0	9,0
(n=7)	MIN	111	94	102	113	108	96	87	52	83	95	108	107	100	92	97
	MAX	137	138	140	139	140	134	114	77	117	128	129	127	121	121	118
	q															
	a		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	b									x	x	x	x	x	x	x
	p							x								

- KA-: kein Blutenzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutenzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutenzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutenzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutenzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 11: Versuchsreihe 70: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich



Nach der Manipulation durch Legen der Katheter und Beginn der Messung zum Zeitpunkt $t=40$ sinkt der mittlere arterielle Blutdruck bis zum Start des Blutentzuges zur Zeit $t=45$ bei den Ratten aller Gruppen etwas und lässt bereits dort signifikant niedrigere Werte von $118,9 \pm 20,2$ (70Ac) bis $127,7 \pm 7,4$ (70cA) erkennen. Ab dem Beginn des Blutentzuges $t=45$ fällt der Blutdruck bis auf die vorgegebenen Blutdruckwerte von 70 mmHg steil ab, welche bereits nach fünf Minuten erreicht sind. Der eingestellte Blutdruck wird dann bis zum Einleiten der Prophylaxemaßnahmen zum Zeitpunkt $t=60$ bei diesem Wert konstant gehalten. Danach steigt der mittlere arterielle Blutdruck der Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) bis zur Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=70$ etwas an, während sich der Blutdruck der anderen beiden Gruppen (70A- und 70Ac) nicht weiter verändert. Vor allem bei den Tieren der Gruppe 70vA ist zu den Zeitpunkten $t=65$ und $t=70$ ein deutlicher Anstieg der Blutdruckkurve bemerkbar, so dass dort ein signifikanter Unterschied sowohl im Kurvenverlauf als auch im Gruppenvergleich entsteht.

Nach Injektion der Antagonisten fällt der mittlere arterielle Blutdruck aller Gruppen wieder signifikant ab und erreicht seine Tiefstwerte zum Zeitpunkt $t=73$. Die Werte liegen hierbei im Bereich von $46,9 \pm 5,8$ (70A-) bis $51,9 \pm 4,6$ (70cA) mmHg und weisen dabei einen Abfall von 58,71% (70cA) bis 61,21% (70A-) im Vergleich zum Blutdruck vor dem Blutentzug zum Zeitpunkt $t=45$ auf. Die Blutdruckwerte der Gruppe 70vA liegen dabei mit einem Mittelwert von $59,3 \pm 6,0$ mmHg und einem Abfall von nur 50,62% im Vergleich zu $t=45$ nicht so tief,

wie die der übrigen Gruppen. Bereits zum Zeitpunkt $t=75$ sind die Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes aller Gruppen wieder signifikant angestiegen und erreichen weiter leicht steigend am Zeitpunkt $t=80$ nahezu die Werte, die sie bis zur Euthanasie bei $t=130$ beibehalten. Die Blutdruckwerte der Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) liegen in der Phase nach der Antagonisierung etwas über denen der beiden anderen Gruppen 70A- und 70Ac, wobei die Werte der Gruppe 70vA ab dem Zeitpunkt $t=100$ bis zum Endpunkt der Messung $t=130$ leicht abfallen und dort einen Mittelwert von nur $93,7 \pm 10,9$ mmHg aufweisen. Der prozentuale Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes im Vergleich zu seinem Tiefstand bei $t=73$ liegt somit in der Gruppe 70vA zum Zeitpunkt $t=130$ mit 36,71% deutlich unter den Blutdruckanstiegen der übrigen Gruppen mit 50,83% (70Ac) bis 55,03% (70A-). Statistisch signifikante Verlaufs- oder Gruppenunterschiede sind in dieser Phase jedoch nicht bemerkbar.

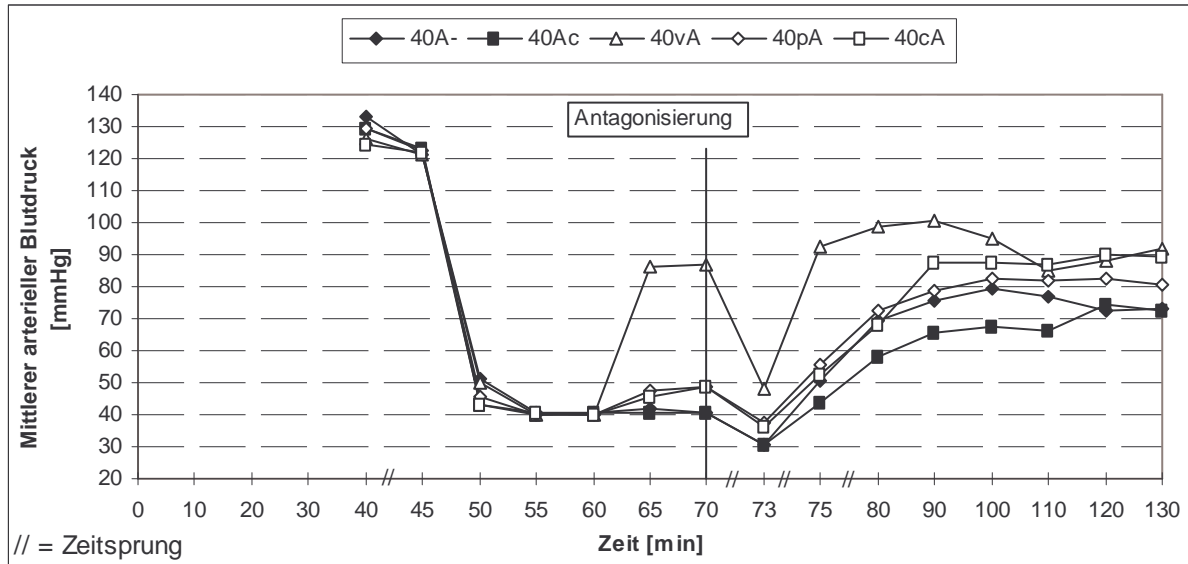
Tabelle 16: Versuchsreihe 70: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase							Phase nach Antagonisierung							
		40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
70A-	MW	132,7	120,9	70,9	70,1	70,1	70,5	70,5	46,9	88,4	94,4	93,8	99,1	97,7	101,4	104,3
(6)	SD	19,6	18,8	2,0	1,2	1,0	1,8	2,2	5,8	21,2	14,7	13,9	12,6	18,6	14,2	20,2
(n=10)	MIN	105	101	68	69	69	69	69	35	56	77	71	80	68	86	76
	MAX	171	156	74	72	72	75	75	54	125	112	111	117	131	129	144
	q	8;														
70Ac	MW	122,3	118,9	70,0	69,8	69,5	69,8	70,1	47,7	84,7	92,3	91,7	95,0	90,4	96,0	97,0
(7)	SD	23,9	20,2	0,0	0,6	0,5	0,6	0,6	4,6	28,7	15,6	17,0	14,8	16,8	16,4	13,5
(n=10)	MIN	84	92	70	69	69	69	69	40	54	61	64	69	66	72	79
	MAX	166	154	70	71	70	71	71	53	132	113	126	120	119	127	125
	q	8;														
70vA	MW	129,0	120,1	70,0	69,7	69,8	99,2	99,1	59,3	95,5	103,3	108,1	102,9	96,5	92,7	93,7
(8)	SD	13,0	10,6	0,0	0,7	0,4	14,2	11,7	6,0	17,3	12,6	12,0	15,9	14,9	11,4	10,9
(n=10)	MIN	115	105	70	69	69	78	79	49	60	81	88	59	66	74	73
	MAX	156	143	70	71	70	123	112	66	125	126	126	112	114	108	109
	q	6, 7, 9, 10;														
70pA	MW	131,9	120,8	70,0	70,1	69,6	73,0	75,2	48,0	91,1	98,9	104,7	105,2	99,3	103,2	106,5
(9)	SD	9,0	12,5	0,5	0,7	0,5	4,1	5,7	3,6	17,3	12,9	14,4	14,0	15,5	18,0	14,9
(n=10)	MIN	119	97	69	69	69	68	66	43	57	65	73	76	81	85	92
	MAX	143	139	71	71	70	79	85	53	122	112	128	121	127	144	142
	q	8;														
70cA	MW	131,9	125,7	70,0	70,0	69,6	71,4	78,2	51,9	87,4	99,9	105,0	104,1	101,7	102,7	105,9
(10)	SD	8,4	7,4	0,7	0,9	0,5	1,8	5,0	4,6	15,1	16,7	10,6	7,6	15,3	22,1	17,0
(n=10)	MIN	112	109	69	69	69	69	74	48	59	76	91	93	81	77	83
	MAX	143	134	71	72	70	75	88	61	108	129	125	117	139	146	134
	q	8;														
	a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	b									X	X	X	X	X	X	X
	p						X	X								

- 70A-: Blutentzug bis MAP=70mm Hg, Antagonisierung, keine Therapie
- 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 12: Versuchsreihe 40: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich



Bei den Tieren dieser Versuchsreihen zeigt der mittlere arterielle Blutdruck zum Zeitpunkt $t=45$ mit Werten von $121,3 \pm 21,0$ (40vA) bis $122,3 \pm 10,4$ (40pA) ebenfalls schon signifikant niedrigere Werte als zu Beginn der Messung zur Zeit $t=40$. Dieser signifikante Unterschied zieht sich über den gesamten Versuchsablauf bis zum Zeitpunkt $t=130$ hin.

Durch den Blutentzug, der zum Zeitpunkt $t=45$ begonnen wird, sinkt der Blutdruck aller Gruppen sehr rasch auf den vorgegebenen Wert von 40 mmHg. Dieser wird in allen Gruppen spätestens zum Zeitpunkt $t=55$ erreicht und verläuft dann konstant bis zum Messpunkt $t=60$.

Nach Einleiten der Prophylaxe zu diesem Zeitpunkt ist ein leichter Anstieg der Blutdruckwerte der Prophylaxegruppen (40vA, 40pA, 40cA) bemerkbar, der bis zur Antagonisierung der Ratten zur Zeit $t=70$ anhält. Vor allem in der Gruppe 40vA ist dieser Anstieg um 115,25% äußerst deutlich, und bereits zum Zeitpunkt $t=65$ werden sehr hohe Blutdruckwerte erreicht, die bis zur Injektion der Antagonisten nur noch gering steigen.

Dieser signifikante Gruppenunterschied zeigt sich auch durch die signifikanten Unterschiede im Kurvenverlauf zu den Zeitpunkten $t=65$ bis $t=90$.

Nachdem die Tiere antagonisiert wurden, fällt der mittlere arterielle Blutdruck wiederum ab und erreicht zum Zeitpunkt $t=73$ seine niedrigsten Werte. Der mittlere arterielle Blutdruck der Gruppe 40vA fällt nach Antagonisierung der Ratten steiler ab als in den übrigen Gruppen. Sein Tiefststand liegt jedoch mit Blutdruckwerten von $48,0 \pm 5,5$ mmHg und einem Abfall von nur 60,44% im Vergleich zum Zeitpunkt $t=45$ signifikant über den Werten der anderen

Gruppen der Versuchsreihe 40. Auch die Blutdruckwerte der Gruppen 40A- und 40Ac verdeutlichen zum Zeitpunkt $t=73$ einen signifikanten Gruppenunterschied zu den Prophylaxegruppen (40vA, 40pA und 40cA), da sie bei niedrigeren Werten von $30,8 \pm 3,5$ mmHg (40A-) bzw. $30,8 \pm 3,0$ mmHg (40Ac) liegen und einen stärkeren Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes um 74,63% (40A-) und 75,01% (40Ac) im Vergleich zu $t=45$ aufweisen. Danach zeigt sich ein signifikanter Anstieg aller Blutdruckwerte, die bereits zum Zeitpunkt $t=75$ über denen vor Gabe der Antagonisten zur Zeit $t=70$ liegen. Der Anstieg der Blutdruckkurven erfolgt - ausgenommen bei der Gruppe 40vA - langsam und stetig bis zum Zeitpunkt $t=90$ (40cA) bzw. $t=100$ (40A-, 40Ac und 40pA), wonach die Blutdruckwerte relativ gleichmäßig bis zum Versuchsende zum Zeitpunkt $t=130$ verlaufen. Dabei zeigt die Therapiegruppe 40Ac vom Zeitpunkt $t=70$ bis $t=110$ stets die niedrigsten Werte und unterscheidet sich auch am Messendpunkt $t=130$ mit einem mittleren Blutdruckwert von $72,5 \pm 16,6$ mmHg signifikant zu den Prophylaxegruppen 40Ac, 40vA und 40pA mit Werten von $80,3 \pm 16,9$ mmHg (40pA) bzw. $91,7 \pm 12,0$ mmHg (40vA).

Der Anstieg der Blutdruckwerte der Gruppe 40vA verläuft hingegen bis zum Zeitpunkt $t=75$ rasch und wird dann langsam bis zum Zeitpunkt $t=90$ fortgeführt. Danach fallen die Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes der Gruppe 40vA bis zum Messpunkt $t=110$ leicht ab und liegen ab diesem Zeitpunkt nicht mehr über den Blutdruckwerten der anderen Gruppen dieser Versuchsreihe. Auch nach dem Absinken der Blutdruckkurve liegen die Werte der Gruppe 40vA ungefähr auf Höhe der Ausgangswerte vor Antagonisierung der Tiere zur Zeit $t=65$ bis $t=70$.

Tabelle 17: Versuchsreihe 40: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich

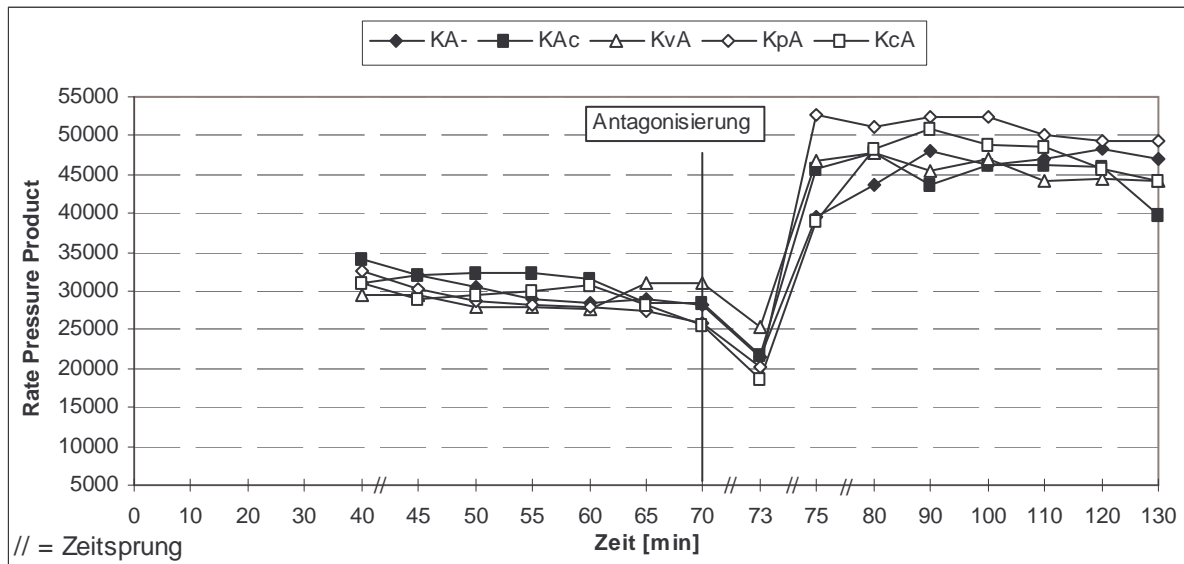
Zeit (min)		Narkosephase							Phase nach Antagonisierung							
		40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
40A-	MW	133,1	121,5	51,2	40,8	40,7	41,6	40,7	30,8	50,3	69,3	75,3	79,7	76,6	72,7	73,4
(11)	SD	18,6	20,7	17,4	1,3	1,2	2,2	0,9	3,5	12,7	20,1	20,6	29,4	23,3	19,2	18,5
(n=12)	MIN	103	98	40	40	40	39	40	26	31	35	43	45	48	48	47
	MAX	156	153	84	44	43	48	43	36	73	110	112	136	121	108	114
	q	13;							13;							
40Ac	MW	129,4	123,4	43,3	40,1	40,5	40,4	40,8	30,8	43,5	58,1	65,8	67,5	66,3	74,4	72,5
(12)	SD	13,5	11,2	6,6	0,8	1,1	0,7	0,6	3,0	10,3	11,6	10,7	11,9	8,9	12,1	16,6
(n=12)	MIN	107	102	40	39	39	40	40	23	31	37	50	49	48	60	49
	MAX	153	138	60	42	43	42	42	34	63	77	89	84	79	96	107
	q	13,	14	15;				13, 14, 15;								
40vA	MW	126,4	121,3	49,8	40,2	40,0	86,1	87,1	48,0	92,4	98,6	100,3	95,1	85,1	87,9	91,7
(13)	SD	22,9	21,0	15,2	0,8	0,0	14,6	13,3	5,5	13,5	13,5	15,4	18,1	21,0	18,9	12,0
(n=12)	MIN	101	94	40	39	40	54	65	40	72	75	68	64	45	56	75
	MAX	161	152	85	42	40	110	105	57	111	119	122	117	116	110	117
	q	11,	12,	14,	15,	16;		11, 12, 14, 15;								
40pA	MW	129,6	122,3	45,3	40,0	40,0	47,3	48,6	37,2	55,7	72,4	78,5	82,7	81,6	82,3	80,3
(14)	SD	10,7	10,4	9,5	0,9	0,4	3,9	2,3	3,6	18,4	17,1	15,1	13,0	14,9	15,4	16,9
(n=12)	MIN	114	106	40	39	39	41	45	33	33	45	62	64	59	61	63
	MAX	150	141	64	42	41	53	52	43	81	102	107	110	113	117	120
	q	12,	13;		12, 13;											
40cA	MW	124,3	121,8	43,1	40,3	40,1	45,9	48,8	36,5	52,7	68,2	87,4	87,4	86,6	90,3	89,3
(15)	SD	12,9	12,6	4,7	1,0	0,3	4,1	3,7	3,8	16,9	18,2	17,4	22,0	20,2	22,1	18,3
(n=12)	MIN	98	96	40	39	40	41	40	31	32	38	51	49	56	55	68
	MAX	145	137	53	42	41	54	53	42	83	87	116	125	119	118	123
	q	12, 13;							12, 13;							
	a		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	b									x	x	x	x	x	x	x
	p						x	x	x	x	x					

- 40A-: Blutentzug bis MAP=40mm Hg, Antagonisierung, keine Therapie
- 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mm Hg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mm Hg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mm Hg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mm Hg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

3.4.5 Rate Pressure Product

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 13: Versuchsreihe K: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich



Nach einem geringen Abfall gegenüber dem Ausgangswert $t=40$ verläuft das Rate Pressure Product der Tiere der Versuchsreihe K während der gesamten Narkosephase relativ gleichmäßig, aber dennoch signifikant niedriger.

Nach Applikation der Antagonisten bei $t=70$ ist zum Zeitpunkt $t=73$ ein signifikanter Abfall des Rate Pressure Productes aller Gruppen zu verzeichnen. Danach steigen die Werte zum Zeitpunkt $t=75$ bei allen Gruppen deutlich an und zeigen bis zum Ende der Messung zur Zeit $t=130$ signifikant höhere Werte als zu Messbeginn bei $t=40$. Vor allem das Rate Pressure Product der i.p. Prophylaxegruppe ohne Blutentzug (KpA) steigt zum Messzeitpunkt $t=75$ rapide an und ergibt dort dadurch einen signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf. Die Werte der übrigen Gruppen dieser Versuchsreihe steigen zum Zeitpunkt $t=80$ nochmals geringfügig an und liegen bis zur Zeit $t=100$ signifikant über den Werten von $t=75$. Danach sinkt das Rate Pressure Product aller Gruppen wieder leicht ab und liefert Werte, die sich bis zur Euthanasie der Tiere ungefähr in dem Bereich des Zeitpunktes $t=75$ befinden.

Tabelle 18: Versuchsreihe K: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase							Phase nach Antagonisierung							
		40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
KA- (1) (n=7)	MW	31042	32087	30404	28973	28376	28910	28322	21537	39510	43644	48136	46354	47090	48314	46973
	SD	4727	5662	2728	3910	4230	4016	4846	5125	10647	11497	10135	12066	8684	13763	12533
	MIN	25308	26790	27354	22936	23310	24192	23265	16128	25920	29484	36888	33180	34188	33696	29184
	MAX	38808	40991	34310	33320	34846	33744	37752	31320	50172	59496	65520	67044	59616	73704	66132
	q															
KAc (2) (n=7)	MW	33996	32158	32217	32313	31445	28574	28369	21783	45806	47697	43584	46349	46159	46091	39818
	SD	6093	4865	5172	5826	4846	3952	4192	2309	8861	10021	6398	5532	7211	7227	16756
	MIN	25916	25651	24840	23835	23533	22140	21586	19494	32712	38352	37248	38352	36480	37335	5172
	MAX	42340	38458	36984	39900	36966	33300	33235	25752	55632	65880	52920	52275	56580	55296	55328
	q															
KvA (3) (n=7)	MW	29431	29390	27838	27954	27720	31122	31076	25390	46730	47781	45520	47081	44270	44349	44185
	SD	6853	6320	4854	5593	6827	10168	7605	7975	14227	12711	13901	13255	12642	13662	13641
	MIN	15622	15617	17270	16320	15159	14915	17222	11122	17472	23484	22032	22032	22848	22032	21978
	MAX	35358	33495	32461	32256	37878	49098	42435	35904	62484	64944	66564	65016	57096	61308	64320
	q															
KpA (4) (n=7)	MW	32474	30177	28736	28267	27824	27468	25887	20180	52701	51182	52461	52455	50151	49409	49393
	SD	6193	5690	4562	4488	3502	2903	3024	2285	8406	9289	8357	8717	9256	10362	10077
	MIN	24720	24182	24182	23647	24150	23278	22540	16562	43632	37380	40320	41250	34020	32724	33368
	MAX	40227	38367	34272	34980	32452	31034	30016	22878	65988	64944	61500	61104	58368	64944	59040
	q															
KcA (5) (n=7)	MW	30913	28910	29398	29927	30840	28200	25614	18649	39093	48367	50859	48933	48589	45722	44225
	SD	2499	3300	1499	1259	3631	1762	2462	1987	9247	10088	7268	6410	7024	9356	8130
	MIN	26264	25192	27744	28044	26487	25145	22204	15840	22659	28776	36624	39324	35802	35280	32928
	MAX	33405	34500	31872	31753	37432	30654	29754	22272	49290	58560	58560	57792	59532	59048	54510
	q															
	a		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	b									x	x	x	x	x	x	x
	p						x									

KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie

KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie

KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)

b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)

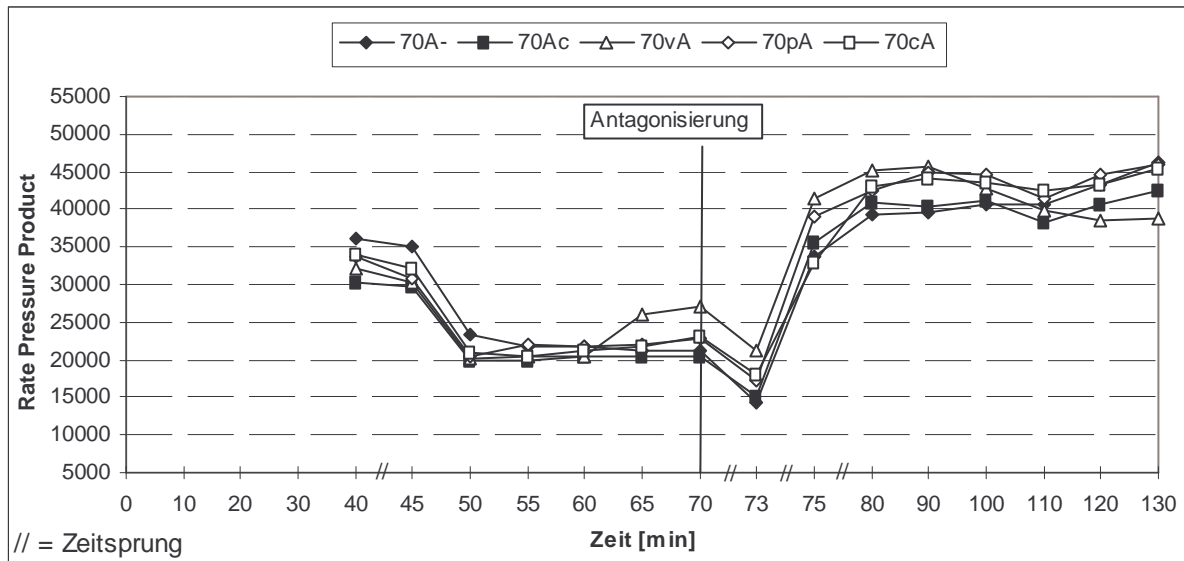
p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 14: Versuchsreihe 70: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich



Das Rate Pressure Product der Ratten dieser Versuchsreihe sinkt nach Messbeginn bis zum Zeitpunkt $t=45$ leicht ab und erreicht schon hier signifikant niedrigere Werte. Nach Start des Blutentzuges zum Zeitpunkt $t=45$ fällt das Rate Pressure Product der Tiere aller Gruppen bis zum Zeitpunkt $t=50$ steil ab und verläuft mit signifikant niedrigeren Werten als am Anfangspunkt der Messung $t=40$ relativ parallel bis zur Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=70$. Während in dieser Phase bei den Gruppen 70pA und 70cA ab $t=65$ ein nur geringfügiger Anstieg der Werte beobachtet werden kann, steigt das Rate Pressure Product der Gruppe 70vA ab dem Zeitpunkt $t=60$ deutlich an und ergibt einen signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf.

In der Versuchsreihe 70 sinkt das Rate Pressure Product der Tiere aller Gruppen 3 Minuten nach Applikation der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=73$ ebenfalls signifikant ab. Die Werte steigen danach wieder stark an, erreichen aber erst zum Zeitpunkt $t=80$ signifikant höhere Werte als am Ausgangspunkt $t=40$. Dieser signifikante Unterschied bleibt dann bis zum Ende der Messung zur Zeit $t=130$ bestehen. In der Wachphase der Tiere steigt das Rate Pressure Product bis zum Zeitpunkt $t=80$ nochmals geringfügig an und liegt trotz des kleinen Abfalls bei $t=110$ in diesem Zeitraum über den Werten zur Zeit $t=75$.

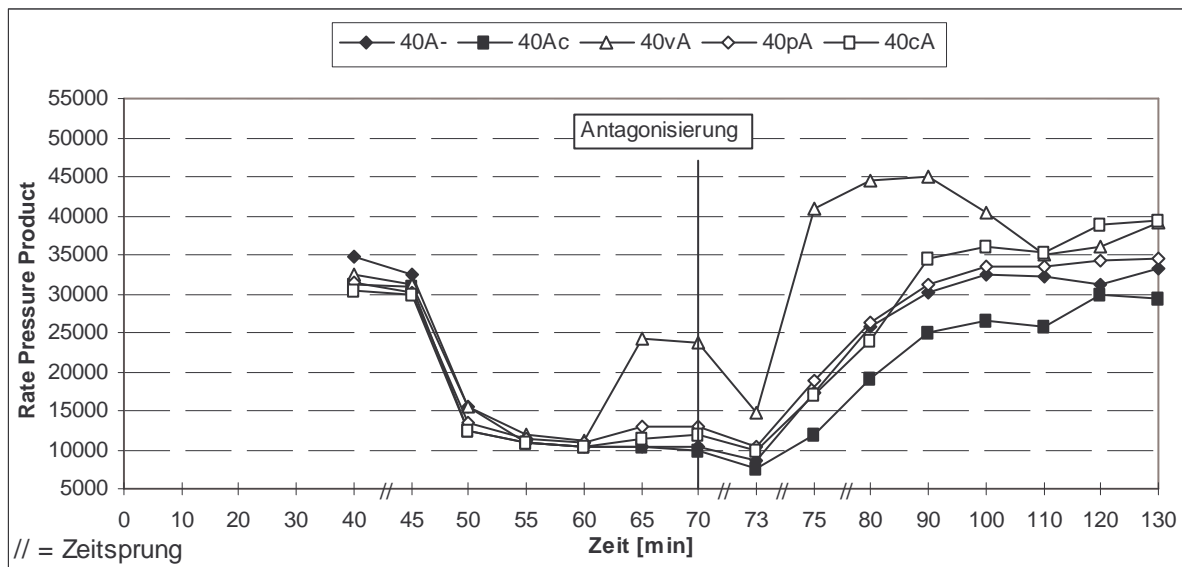
Tabelle 19: Versuchsreihe 70: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase							Phase nach Antagonisierung							
		40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
70A- (6) (n=10)	MW	36085	34946	23313	21659	21816	21282	21287	14353	33630	39284	39680	40552	40648	43188	46243
	SD	4890	5674	4946	3276	4329	4378	5004	3489	11182	7853	8264	5688	9055	9442	13901
	MIN	30450	26462	17301	14490	11448	10934	10080	8064	17472	28644	27264	31680	25840	33024	24948
	MAX	44104	42458	34755	25185	27690	26325	27440	18304	54000	52152	51012	47952	56592	65016	74304
	q															
70Ac (7) (n=10)	MW	30288	29866	20006	19858	20441	20473	20328	15099	35482	40811	40299	41170	38123	40678	42445
	SD	5787	4826	2044	1745	2102	1464	1751	1847	12254	7474	7122	8929	8874	9860	9808
	MIN	21344	21808	16940	17500	18147	18354	18410	12400	17496	27816	29184	30636	24552	26784	32232
	MAX	39010	37730	23310	22820	24080	23520	24708	19186	52272	50160	51408	59040	52320	62484	64500
	q															
70vA (8) (n=10)	MW	32168	30390	20118	20351	20363	25906	27157	21326	41474	45097	45684	42757	39882	38498	38734
	SD	5625	4857	1930	1728	1790	4486	3932	4322	12081	6881	6071	8580	7972	5601	6881
	MIN	22195	21460	17430	17112	16520	20430	22357	14688	17280	34020	38976	24072	27720	31752	26978
	MAX	39045	36322	22680	22190	22356	32431	35504	29055	60000	58968	55680	53760	51528	45864	46512
	q															
70pA (9) (n=10)	MW	33654	30897	20487	21971	21649	22109	22727	17297	39142	42574	44774	44617	41466	44536	46073
	SD	4612	3747	1401	3387	3318	3473	3966	2244	9507	8659	6651	6914	8337	9473	7469
	MIN	27468	26028	19138	18034	16660	17000	17608	13728	18468	21060	28908	30096	31872	34056	37352
	MAX	44044	36153	23100	28560	28420	28728	30096	20468	57096	52416	52224	50160	56088	65664	63048
	q															
70cA (10) (n=10)	MW	33901	32196	20850	20385	21352	21820	23184	17922	33021	42920	44054	43527	42541	43409	45382
	SD	5329	3020	2963	3114	2760	2654	2638	3378	9320	10044	7891	6377	10514	14271	11428
	MIN	29172	28320	17780	16800	18147	18648	20720	13248	17169	25536	28704	34596	33840	27216	32016
	MAX	45314	38308	26880	26040	25668	27156	28416	23424	44928	58824	54264	53352	68388	73584	69144
	q															
	a		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x
	b									x	x	x	x	x	x	x
	p						x	x								

- 70A-: Blutentzug bis MAP=70mm Hg, Antagonisierung, keine Therapie
- 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mm Hg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 15: Versuchsreihe 40: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich



Auch bei den Ratten dieser Versuchsreihen sinkt das Rate Pressure Product bereits 5 Minuten nach der ersten Messung signifikant ab. Nach dem Beginn des Blutentzuges zum Zeitpunkt $t=45$ fallen die Werte aller Gruppen bis zum Zeitpunkt $t=50$ steil ab und sinken dann noch geringfügig weiter, bis sie ihren Tiefststand bei $t=60$ erreichen. Während sich dann die Messwerte der Gruppen 40A- und 40Ac bis zur Antagonisierung kaum verändern, steigt das Rate Pressure Product der Gruppen 40pA und 40cA etwas an. Die Gruppe 40vA verzeichnet ab dem Zeitpunkt $t=60$ einen steilen Anstieg der Werte und führt damit zu einem signifikanten Gruppenunterschied zu den übrigen Gruppen. Nach Injektion der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=70$ fällt auch in der Versuchsreihe 40 das Rate Pressure Product aller Gruppen signifikant ab und erreicht seine Tiefstwerte ebenfalls zum Zeitpunkt $t=73$. Während der Abfall der Gruppe 40vA zu diesem Zeitpunkt erheblich ist, ist bei den übrigen Gruppen dieser Versuchsreihe nur ein geringfügiges Absinken des Rate Pressure Productes erkennbar. Danach kommt es bei den Tieren aller Gruppen bis zum Zeitpunkt $t=100$ zu einem stetigen Anstieg der Werte. Das Rate Pressure Product der Gruppe 40vA erreicht dabei bis zum Messpunkt $t=100$ weit höhere Werte als die übrigen Gruppen, was auch in der Wachphase der Ratten einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ergibt. Die höchsten Werte zeigt die Gruppe 40vA zum Zeitpunkt $t=90$, danach sinkt das Rate Pressure Product dieser Gruppe ab, bis es am Punkt $t=110$ im Messbereich der übrigen Tiere der Versuchsreihe 40 liegt. Die Messergebnisse der Gruppe 40vA erklären auch den signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf zwischen den Zeitpunkten $t=65$ und $t=100$. Die Messwerte der Gruppe 40Ac liegen in der gesamten Phase

nach der Antagonisierung am niedrigsten und ergeben einen signifikanten Unterschied dieser Gruppe zu den Prophylaxegruppen (40vA, 40pA, 40cA). Ab dem Zeitpunkt t=100 sinken die Werte aller Gruppen bis zur Zeit t=110 leicht ab, um dann bis zum Endpunkt t=130 wieder leicht anzusteigen. Insgesamt liegt das Rate Pressure Product in der Wachphase der Tiere ab dem Zeitpunkt t=80 signifikant über den Wert zur Zeit t=75.

Tabelle 20: Versuchsreihe 40: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich

Zeit (min)		Narkosephase							Phase nach Antagonisierung							
		40	45	50	55	60	65	70	73	75	80	90	100	110	120	130
40A- (11) (n=12)	MW	34792	32354	15560	10847	10258	10456	10466	8581	17353	25809	30066	32554	32132	31035	33124
	SD	3914	5265	5158	2528	2808	2679	2731	1989	6892	8780	8960	12769	11673	10587	11172
	MIN	28184	26568	11000	5720	4120	4368	4960	6264	8880	9660	12900	16524	15552	16128	16356
	MAX	41340	40698	24600	15360	13932	12874	13284	11814	32412	36491	43512	60384	52272	51840	57456
	q	13;							13;							
40Ac (12) (n=12)	MW	31099	30932	12431	10969	10474	10358	9901	7445	11952	19205	25007	26459	25723	29793	29265
	SD	5330	3701	2439	2865	1746	2197	2278	1920	5830	8216	6515	5916	5059	6219	7487
	MIN	21920	27026	10080	5640	7520	5520	5680	3360	5760	8880	16416	15288	15552	18000	20580
	MAX	41031	39882	18792	15582	12792	12628	13284	10080	22440	34188	39516	35196	31968	40248	41919
	q	13;							13, 14, 15;							
40vA (13) (n=12)	MW	32479	31036	15417	11948	11100	24141	23722	14787	40789	44467	44900	40373	34968	36148	39143
	SD	5869	4838	4991	2338	3163	4650	3084	2340	9447	9533	8386	6857	8865	8412	5511
	MIN	23230	23562	11880	7320	5640	13068	17940	11480	25920	33000	31008	29952	17280	21504	32472
	MAX	42687	40280	25840	15080	14400	32016	28770	18720	54612	67116	57096	50676	47880	51480	48042
	q	11, 12, 14, 15, 16;							11, 12, 14, 15;							
40pA (14) (n=12)	MW	31473	30089	13470	11470	10837	12988	12844	10295	18743	26325	31051	33438	33508	34313	34567
	SD	3647	3486	3302	1464	2169	2741	2423	1651	10401	8309	7219	6017	8211	8991	10000
	MIN	27376	25875	9840	8568	5520	7380	7802	6696	5928	10260	20412	25604	22032	21960	22680
	MAX	37485	36660	20096	13284	13320	16536	15876	13884	35568	35640	43656	44880	55596	57564	61920
	q	13;							12, 13;							
40cA (15) (n=12)	MW	30481	29981	12362	10943	10388	11486	12026	9793	16984	24011	34461	36103	35264	38744	39307
	SD	4410	5559	1833	1677	1904	2728	2734	2852	10092	8617	7450	9064	9186	10210	8366
	MIN	22784	21004	10080	6552	6280	5904	7200	5760	4992	10944	18360	18081	20832	23100	28560
	MAX	37000	40936	15688	12792	13200	15840	16642	15744	40836	39672	47952	48204	48720	53760	54720
	q	13;							12, 13;							
	a		x	x	x	x	x	x	x	x	x					x
	b									x	x	x	x	x	x	x
	p						x	x	x	x	x	x				

- 40A-: Blutenzug bis MAP=40mm Hg, Antagonisierung, keine Therapie
- 40Ac: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 40vA: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40pA: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40cA: Blutenzug bis MAP=40 mm Hg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=73 (nach Antagonisierung)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

3.4.6 Blutgasanalyse und Säure-Basen-Status

3.4.6.1 Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %)

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Da den Ratten während des gesamten Versuchsablaufes nasal Sauerstoff zugeführt wird, liegen die Werte der arteriellen Sauerstoffsättigung der Tiere dieser Versuchsreihe zu allen Messzeitpunkten stets in Bereichen von 99,0% (KvA bei t=130) bis 100,0%, ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen. Daher ist die arterielle Sauerstoffsättigung nur in tabellarischer Form beschrieben (Tab. 21).

Tabelle 21: Versuchsreihe K: Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
KA- (1) (n=7)	MW	99,6	99,7	99,5	99,8
	SD	0,6	0,3	0,8	0,2
	MIN	98,4	99,2	98,0	99,5
	MAX	100,0	100,0	100,0	99,9
	q				
Kac (2) (n=7)	MW	99,5	99,6	99,7	99,7
	SD	1,1	0,5	0,6	0,7
	MIN	97,1	98,7	98,4	98,1
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
KvA (3) (n=7)	MW	99,8	99,8	99,5	99,0
	SD	0,1	0,3	0,8	1,4
	MIN	99,6	99,0	98,0	97,0
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
KpA (4) (n=7)	MW	99,9	99,8	99,3	99,6
	SD	0,1	0,2	0,9	0,8
	MIN	99,6	99,5	97,9	97,7
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
KcA (5) (n=7)	MW	99,3	99,9	99,6	99,5
	SD	1,2	0,1	0,5	1,1
	MIN	96,9	99,7	98,5	97,1
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
	a				
	p				

- KA: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Die arterielle Sauerstoffsättigung der Tiere dieser Versuchsreihe weist ebenfalls keine signifikanten Unterschieden auf und zeigt Werte von 99,2% (70pA zu t=40) bis 100%, wie aus Tabelle 22 ersichtlich.

Tabelle 22: Versuchsreihe 70: Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
70A-	MW	99,4	99,9	99,6	99,5
(6)	SD	1,1	0,2	0,5	0,8
(n=10)	MIN	96,3	99,5	98,7	97,9
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
70Ac	MW	99,8	99,6	99,7	99,6
(7)	SD	0,3	0,9	0,6	0,8
(n=10)	MIN	99,2	97,1	97,9	97,7
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
70vA	MW	99,8	99,8	99,6	99,5
(8)	SD	0,3	0,3	0,7	0,7
(n=10)	MIN	99,0	99,2	98,0	98,1
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
70pA	MW	99,2	99,7	99,8	99,7
(9)	SD	2,1	0,3	0,4	0,6
(n=10)	MIN	93,1	99,1	98,8	98,5
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
70cA	MW	99,7	99,5	99,7	99,7
(10)	SD	0,6	1,2	0,5	0,7
(n=10)	MIN	98,0	96,2	98,3	97,8
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
	a				
	p				

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Auch bei der arteriellen Sauerstoffsättigung dieser beiden Versuchsreihen treten keine signifikanten Unterschiede auf. Die Werte liegen zu allen Messpunkten ziemlich einheitlich im Bereich von 99,6% (40Ac und 40vA zu t=40) bis 100,0%. Siehe Tabelle 23.

Tabelle 23: Versuchsreihe 40: Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %) im Gruppenvergleich

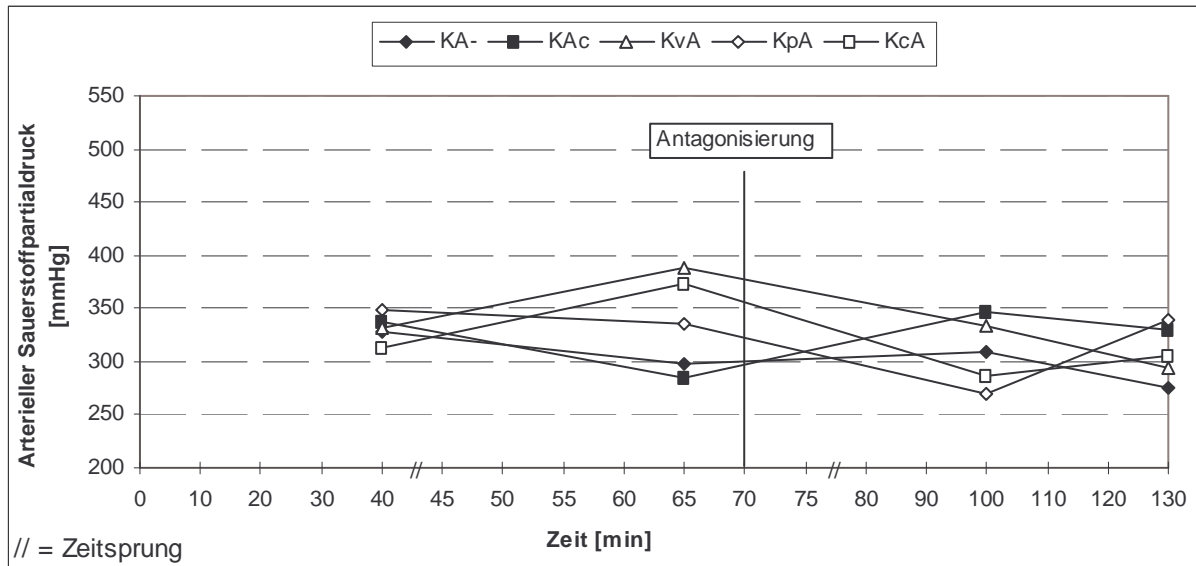
Zeit (min)		40	65	100	130
40A-	MW	99,8	99,7	99,9	99,7
(11)	SD	0,3	0,6	0,1	0,5
(n=12)	MIN	98,8	97,9	99,6	98,4
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
40Ac	MW	99,6	99,9	99,9	99,8
(12)	SD	0,7	0,1	0,1	0,6
(n=12)	MIN	98,0	99,7	99,7	97,9
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
40vA	MW	99,6	99,9	99,8	99,8
(13)	SD	1,0	0,2	0,4	0,5
(n=12)	MIN	96,4	99,4	98,7	98,4
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
40pA	MW	100,0	99,9	99,9	99,9
(14)	SD	0,1	0,1	0,3	0,1
(n=12)	MIN	99,8	99,5	98,9	99,6
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
40cA	MW	99,9	100,0	99,9	100,0
(15)	SD	0,2	0,0	0,2	0,0
(n=12)	MIN	99,4	99,9	99,3	99,9
	MAX	100,0	100,0	100,0	100,0
	q				
	a				
	b				
	p				

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

3.4.6.2 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 in mmHg)

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 16: Versuchsreihe K: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich



Der P_aO_2 liegt bei den Tieren der Versuchsreihe K zu Messbeginn $t=40$ ziemlich einheitlich im Bereich von $312,7 \pm 159,0$ mmHg (KcA) bis $349,4 \pm 116,2$ mmHg (KpA). Zum Zeitpunkt $t=65$ sinkt er in den Gruppen KA-, KAc und KpA geringgradig ab, während er in den Gruppen KvA und KcA ansteigt.

Eine halbe Stunde nach Antagonisierung der Ratten zur Zeit $t=100$ sind die Werte des P_aO_2 der Prophylaxegruppen (KvA, KpA, KcA) deutlich abgesunken, während die Werte der Gruppe KAc angestiegen sind und die der Gruppen KA- fast parallel verlaufen. Eine Stunde nach Erwachen der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ fallen Werte des P_aO_2 der Gruppen KA-, KAc und KvA ab, die niedrigeren Werte der Gruppe KpA steigen deutlich, die der Gruppe KcA nur geringfügig. Signifikante Unterschiede bestehen jedoch nicht.

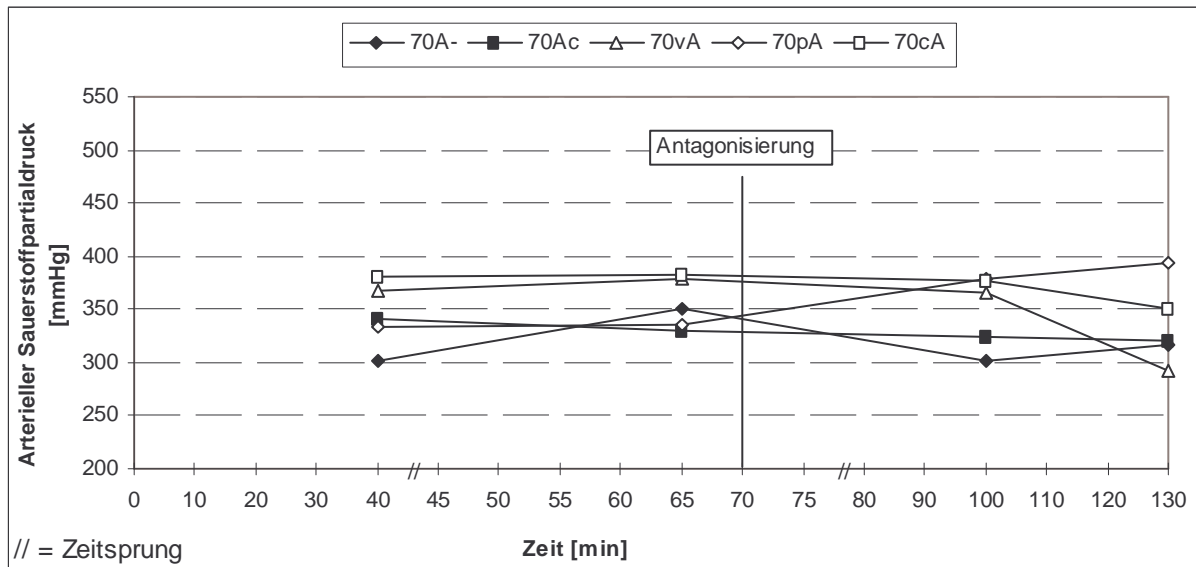
Tabelle 24: Versuchsreihe K: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂ in mmHg) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
KA-	MW	327,5	298,2	308,2	275,3
(1)	SD	145,7	126,7	170,5	94,1
(n=7)	MIN	115	158	95	159
	MAX	464	481	542	446
	q				
KAc	MW	337,9	284,7	347,1	330,3
(2)	SD	131,1	121,3	177,2	159,1
(n=7)	MIN	107	133	106	100
	MAX	498	457	566	519
	q				
KvA	MW	331,6	387,9	334,0	294,0
(3)	SD	86,8	139,1	187,4	166,7
(n=7)	MIN	191	174	106	89
	MAX	436	544	557	507
	q				
KpA	MW	349,4	335,0	269,7	339,1
(4)	SD	116,2	107,7	158,1	155,8
(n=7)	MIN	195	189	101	103
	MAX	560	521	490	543
	q				
KcA	MW	312,7	372,3	286,0	304,7
(5)	SD	159,0	84,6	182,9	194,1
(n=7)	MIN	102	229	115	89
	MAX	516	489	587	597
	q				
	a				
	p				

- KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 17: Versuchsreihe 70: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2} in mmHg) im Gruppenvergleich



Der P_{aO_2} der Versuchsreihe 70 weist während der Narkosephase keine größeren Schwankungen auf. Nur der P_{aO_2} der Gruppe 70Ac steigt etwas an. Auch nach Applikation der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=100$ verlaufen die Partialdruckwerte der Gruppen 70Ac, 70vA und 70pA weitgehend konstant, während die Werte der Gruppe 70A- wieder in den Bereich des Ausgangswertes zur Zeit $t=40$ absinken und die der Gruppe 70pA einen Anstieg aufweisen. Vor Euthanasie der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ verlaufen die P_{aO_2} -Werte der Gruppe 70Ac weiterhin parallel, die der Gruppen 70A- und 70pA weisen einen leichten Anstieg auf, und die Werte der Gruppe 70vA fallen deutlich bzw. Gruppe 70cA geringfügig ab.

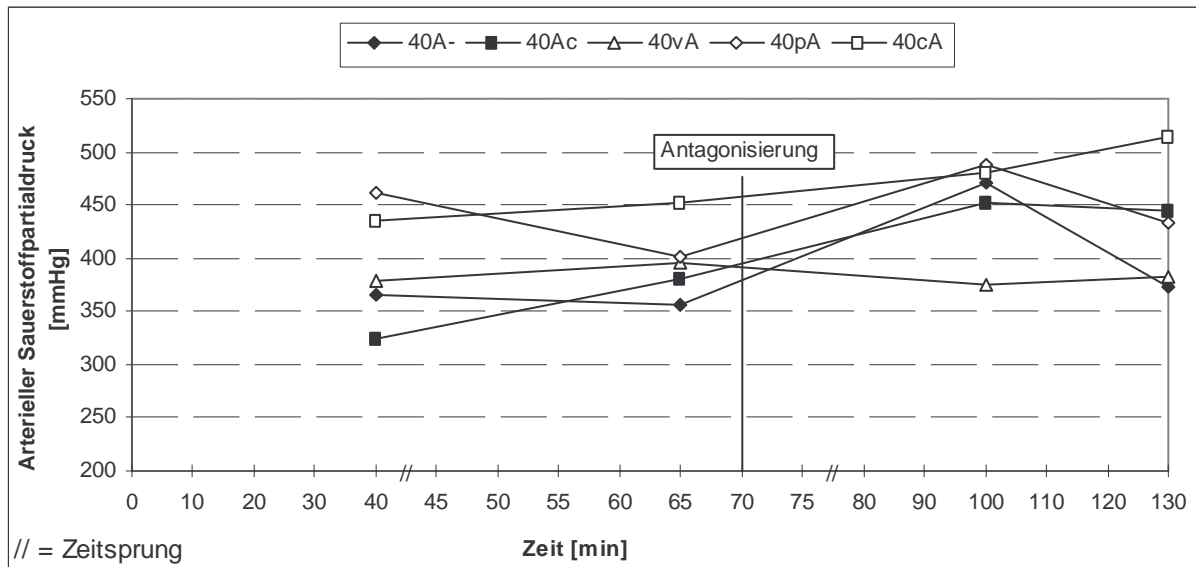
Statistisch signifikante Unterschiede treten jedoch auch in dieser Versuchsreihe nicht auf.

Tabelle 25: Versuchsreihe 70: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂ in mmHg) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
70A-	MW	302,3	350,1	302,2	315,9
(6)	SD	155,7	146,8	170,8	167,0
(n=10)	MIN	97	116	124	97
	MAX	535	515	548	578
	q				
70Ac	MW	340,6	330,4	323,3	319,7
(7)	SD	107,1	128,5	170,9	158,2
(n=10)	MIN	157	99	100	97
	MAX	468	535	611	542
	q				
70vA	MW	366,7	378,3	366,5	293,0
(8)	SD	120,4	121,3	199,1	182,8
(n=10)	MIN	215	209	100	113
	MAX	519	544	615	572
	q				
70pA	MW	334,0	335,6	379,6	393,6
(9)	SD	124,2	136,8	170,4	182,1
(n=10)	MIN	71	150	123	115
	MAX	523	533	574	617
	q				
70cA	MW	381,1	383,0	376,3	349,7
(10)	SD	114,6	143,2	150,7	146,4
(n=10)	MIN	121	95	114	97
	MAX	513	526	569	551
	q				
	a				
	p				

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 18: Versuchsreihe 40: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2} in mmHg) im Gruppenvergleich

Diese Versuchsreihen weisen bereits zu Beginn der ersten Messung zur Zeit $t=40$ mit Werten von $324,9 \pm 138,1$ mmHg (40Ac) bis $461,6 \pm 71,8$ mmHg (40pA) eine breitere Streuung der Messwerte des P_{aO_2} auf als die übrigen beiden Versuchsreihen.

Während die Gruppen 40vA und 40cA nach dem Blutentzug zum Zeitpunkt $t=65$ nur einen leichten Anstieg der Werte verzeichnen, ist dieser bei der Gruppe 40Ac stärker ausgeprägt. Die P_{aO_2} -Werte der Gruppe 40pA hingegen sinken bis zu diesem Zeitpunkt deutlich ab, die Werte der Gruppe 40A- nur wenig. Nach Verabreichung der Antagonisten liegen die Wachwerte des P_{aO_2} der Tiere zum Zeitpunkt $t=100$ signifikant höher als ihre Ausgangswerte zur Zeit $t=40$. Auch im Vergleich zum Zeitpunkt $t=65$ sind die Werte aller Gruppen nach dem Erwachen der Ratten deutlich angestiegen, nur die Gruppe 40vA zeigt geringere Werte an, die sogar leicht unter den Ausgangswerten $t=40$ liegen. Am Ende des Beobachtungszeitraums bei $t=130$ sinkt der P_{aO_2} der Gruppen 40A- und 40pA stark ab. Die Werte der Gruppen 40Ac und 40vA verlaufen ohne größere Schwankungen annähernd parallel. Bei der Gruppe 40pA hingegen steigen die Partialdruckwerte nochmals leicht an.

Tabelle 26: Versuchsreihe 40: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO₂ in mmHg) im Gruppenvergleich

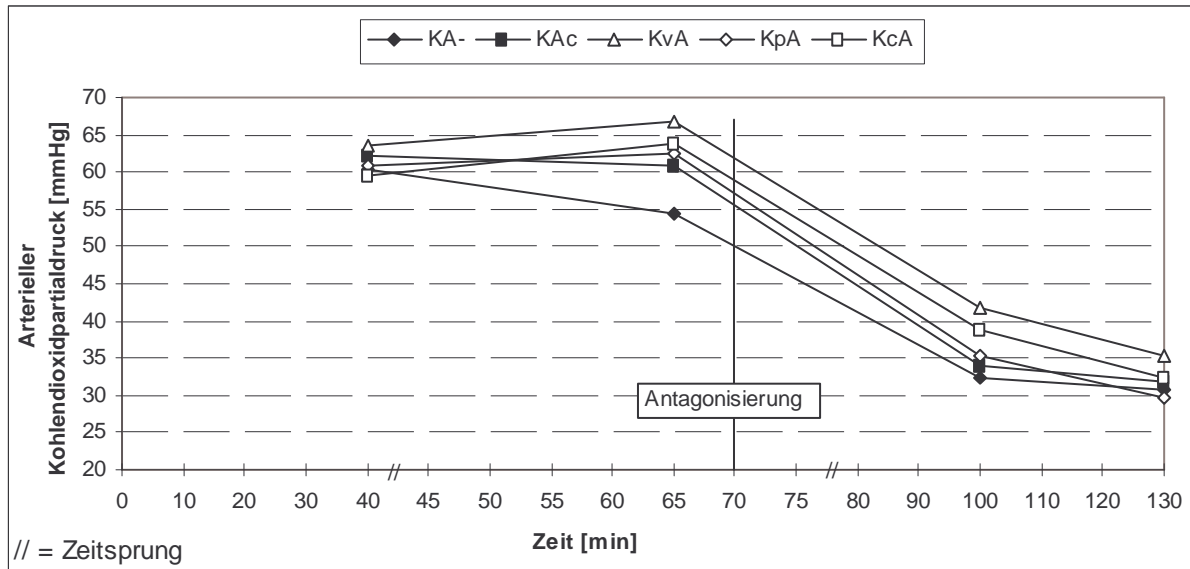
Zeit (min)		40	65	100	130
40A-	MW	365,3	356,0	471,9	372,8
(11)	SD	122,1	129,5	144,7	156,9
(n=12)	MIN	140	100	141	126
	MAX	513	494	576	549
	q				
40Ac	MW	324,9	381,2	451,8	444,0
(12)	SD	138,1	115,4	113,2	156,2
(n=12)	MIN	123	247	227	98
	MAX	525	544	592	553
	q				
40vA	MW	378,1	396,6	374,3	382,4
(13)	SD	133,8	134,7	167,3	165,7
(n=12)	MIN	96	178	111	99
	MAX	527	580	588	597
	q				
40pA	MW	461,6	401,7	488,2	433,6
(14)	SD	71,8	105,9	108,1	157,3
(n=12)	MIN	298	194	287	189
	MAX	527	503	603	592
	q				
40cA	MW	434,6	452,1	480,0	514,7
(15)	SD	92,5	64,7	150,4	62,2
(n=12)	MIN	199	325	149	351
	MAX	528	536	595	572
	q				
	a			x	
	b				
	p				

- 40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
- 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
- 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

3.4.6.3 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg)

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 19: Versuchsreihe K: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich



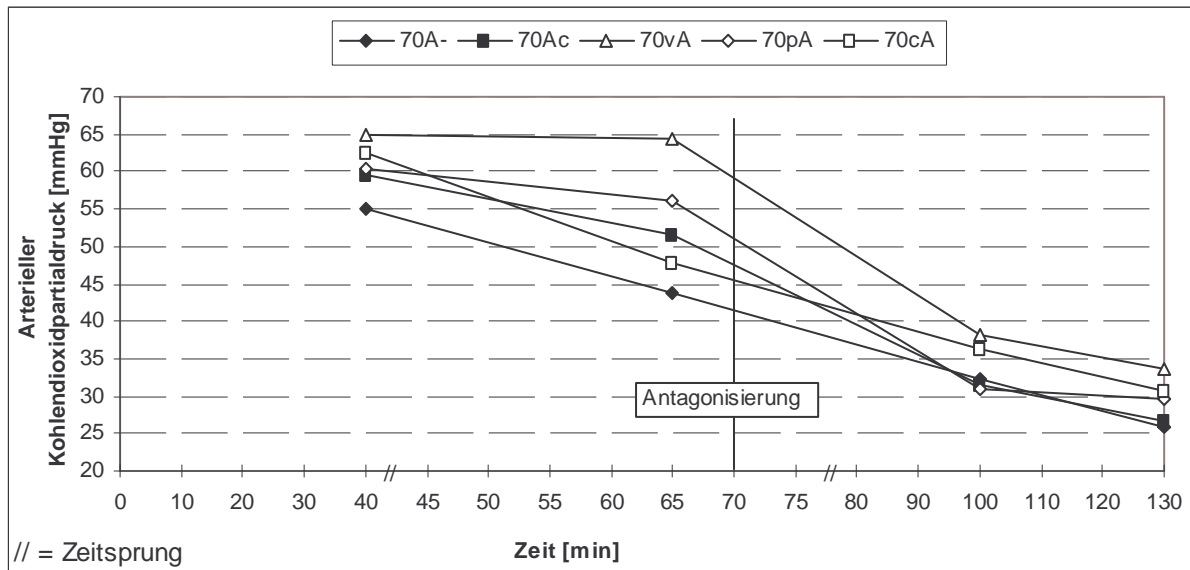
Der P_aCO_2 sinkt bei den Tieren der Gruppe KA- und KAc der Versuchsreihe K zum Zeitpunkt $t=65$ im Vergleich zum Ausgangswert $t=40$ leicht ab, wohingegen er in den Prophylaxegruppen (KvA, KpA, KcA) geringfügig steigt. Die Wachwerte der Tiere aller Gruppen fallen eine halbe Stunde nach Antagonisierung zum Zeitpunkt $t=100$ stark ab und sinken bis zur Euthanasie der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ noch geringfügig weiter. Dabei ist in der letzten halben Stunde des Beobachtungszeitraumes der Abfall der Prophylaxegruppen deutlicher ausgeprägt als bei den übrigen beiden Gruppen. Die Werte des P_aCO_2 liegen bei den Ratten aller Gruppen im Wachzustand signifikant unter den Narkoseausgangswerten zum Zeitpunkt $t=40$.

Tabelle 27: Versuchsreihe K: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂ in mmHg) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
KA-	MW	60,3	54,3	32,4	30,7
(1)	SD	14,1	8,5	5,5	3,8
(n=7)	MIN	38,4	46,1	25,7	25,0
	MAX	77,2	68,5	39,1	35,9
	q				
KAc	MW	62,3	60,9	34,0	31,9
(2)	SD	12,6	17,7	8,4	8,2
(n=7)	MIN	53,0	37,3	18,4	17,4
	MAX	82,6	88,2	44,2	42,6
	q				
KvA	MW	63,5	66,9	41,9	35,3
(3)	SD	9,5	11,1	3,2	4,1
(n=7)	MIN	50,0	52,9	37,2	28,8
	MAX	74,0	80,7	47,2	41,2
	q				
KpA	MW	60,8	62,4	35,4	29,6
(4)	SD	7,2	5,8	6,7	4,7
(n=7)	MIN	51,2	53,6	28,5	25,4
	MAX	69,0	71,4	44,8	39,0
	q				
KcA	MW	59,6	63,7	38,9	32,3
(5)	SD	3,3	5,2	3,4	7,5
(n=7)	MIN	54,2	55,6	33,5	16,6
	MAX	64,0	70,5	43,0	38,7
	q				
	a			x	x
	p				

- KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

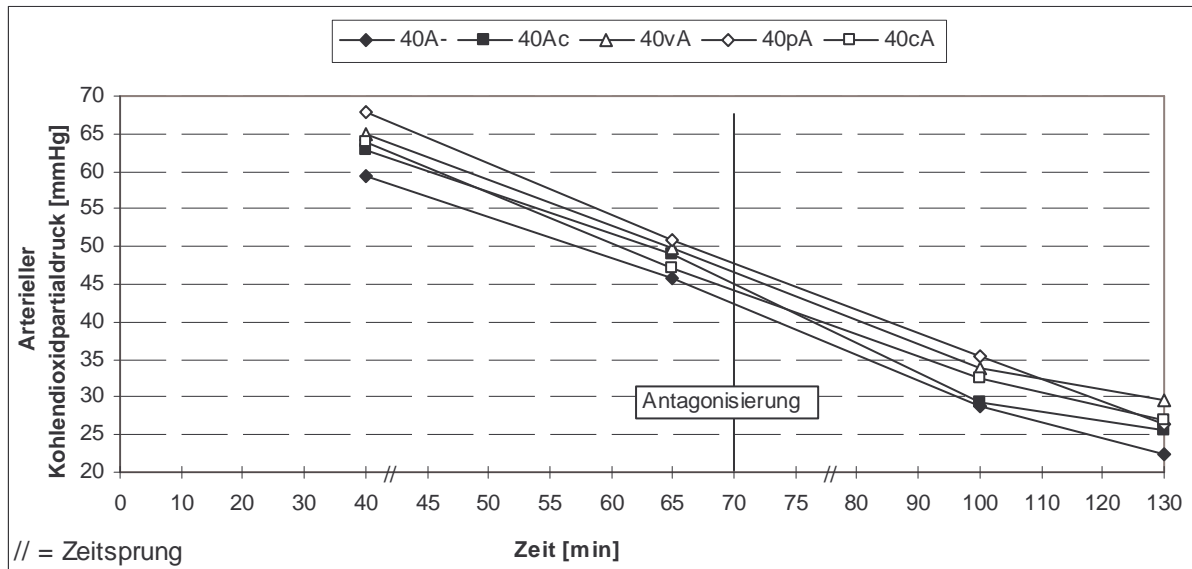
Abbildung 20: Versuchsreihe 70: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich

Bei den Tieren der Versuchsreihe 70 sinkt der P_aCO_2 nach dem Blutentzug zum Zeitpunkt $t=65$ deutlich ab und zeigt bereits hier signifikant niedrigere Werte als am Anfangspunkt der Messung zur Zeit $t=40$. Nur die Werte der Gruppe 70vA verlaufen annähernd parallel, ohne größere Abweichungen zum Ausgangszeitpunkt, und ergeben hier sowohl einen signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf als auch einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zu den übrigen vier Gruppen. Nach der Applikation der Antagonisten fällt der P_aCO_2 aller Gruppen zum Zeitpunkt $t=100$ stark ab. Dieser Abfall setzt sich in geringerem Ausmaß bis zum Zeitpunkt $t=130$ fort und zeigt in der gesamten Wachphase der Tiere signifikant niedrigere P_aCO_2 -Werte als zum Zeitpunkt $t=40$.

Tabelle 28: Versuchsreihe 70: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂ in mmHg) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
70A-	MW	54,9	43,9	32,2	25,8
(6)	SD	5,4	8,0	8,8	6,8
(n=10)	MIN	44,6	33,3	17,6	18,6
	MAX	63,6	58,1	43,7	38,0
	q	8;			
70Ac	MW	59,5	51,5	31,5	26,7
(7)	SD	11,8	7,2	6,0	4,7
(n=10)	MIN	44,6	39,9	24,3	20,0
	MAX	81,5	64,6	42,3	35,9
	q	8;			
70vA	MW	64,8	64,3	38,3	33,6
(8)	SD	9,2	7,7	7,7	7,5
(n=10)	MIN	49,4	54,8	23,8	21,2
	MAX	78,7	75,1	49,6	44,6
	q	6,	7,	9,	10;
70pA	MW	60,5	56,2	31,0	29,6
(9)	SD	12,8	11,3	4,4	5,5
(n=10)	MIN	44,9	41,4	25,6	19,5
	MAX	86,8	77,5	39,3	38,2
	q	8;			
70cA	MW	62,4	47,9	36,3	30,8
(10)	SD	4,9	8,3	5,3	8,0
(n=10)	MIN	56,6	30,0	29,2	20,6
	MAX	71,5	56,7	47,2	43,1
	q	8;			
	a		x	x	x
	p		x		

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer SchockAbbildung 21: Versuchsreihe 40: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich

In diesen Versuchsreihen ist ein gleichmäßiger, starker Abfall der Werte des P_aCO_2 erkennbar. Bereits in der Narkosephase ist nach dem Blutentzug zum Zeitpunkt $t=65$ ein deutlicher Abfall des P_aCO_2 der Tiere aller Gruppen sichtbar mit signifikant niedrigeren Werten zum Ausgangswert $t=40$. Diese Signifikanz setzt sich in einem weiteren starken Absinken der Werte in der Wachphase bis zur Euthanasie zum Zeitpunkt $t=130$ fort.

Tabelle 29: Versuchsreihe 40: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO₂ in mmHg) im Gruppenvergleich

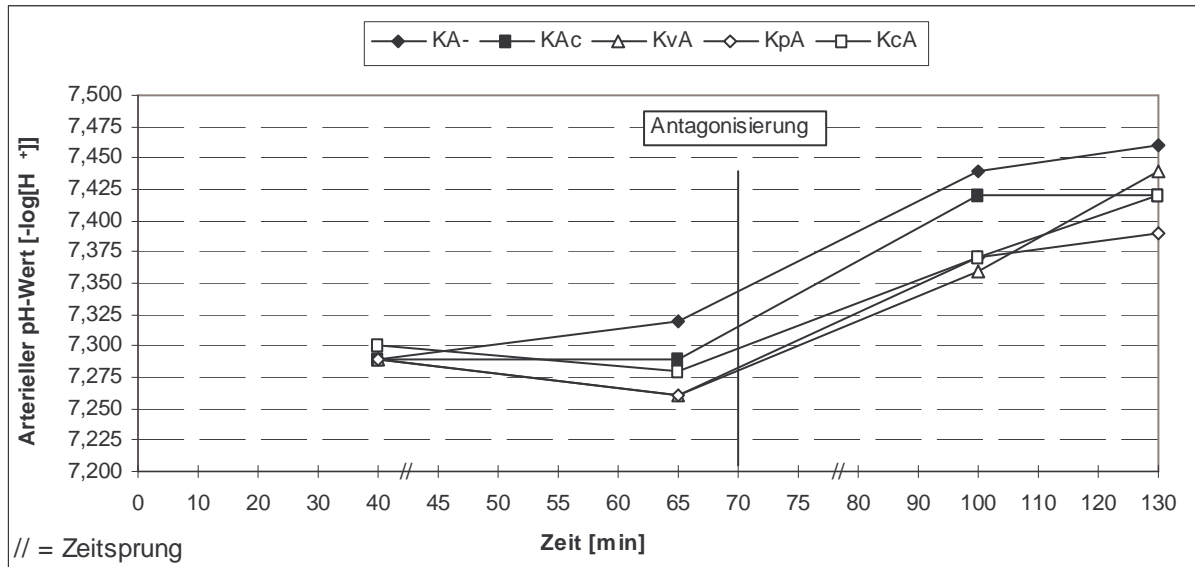
Zeit (min)		40	65	100	130
40A-	MW	59,3	45,8	28,8	22,4
(11)	SD	6,1	8,0	3,3	4,9
(n=12)	MIN	47,1	31,9	23,1	14,9
	MAX	69,7	57,5	34,6	28,9
	q				
40Ac	MW	62,8	49,0	29,3	25,6
(12)	SD	13,1	10,2	6,7	7,1
(n=12)	MIN	33,9	35,1	18,9	13,4
	MAX	83,9	73,2	40,9	38,0
	q				
40vA	MW	65,0	49,8	33,9	29,5
(13)	SD	9,8	15,1	9,0	7,9
(n=12)	MIN	49,4	27,3	22,6	16,4
	MAX	82,6	84,7	50,4	45,9
	q				
40pA	MW	68,0	50,8	35,5	26,5
(14)	SD	11,5	9,8	7,8	6,6
(n=12)	MIN	53,3	30,9	26,7	16,9
	MAX	94,9	64,8	51,9	38,1
	q				
40cA	MW	63,8	47,0	32,5	26,9
(15)	SD	13,1	12,1	6,0	6,8
(n=12)	MIN	46	28	20	16
	MAX	83	70	42	36
	q				
	a		x	x	x
	b		x		
	p				

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

3.4.6.4 Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$)

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 22: Versuchsreihe K: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$) im Gruppenvergleich



Der arterielle pH-Wert der Ratten der Versuchsreihe K sinkt zum Zeitpunkt $t=65$ in den Prophylaxegruppen (KvA, KpA, KcA) im Vergleich zum Ausgangswert $t=40$ etwas ab, in der Gruppe KAc bleibt er unverändert und steigt in der Gruppe KA- sogar etwas an. Eine halbe Stunde nach Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=100$ zeigen die arteriellen pH-Werte einen signifikanten Anstieg zum Wert $t=40$. Vor allem in der Gruppe KvA nimmt die Erhöhung der Werte bis zum Zeitpunkt $t=130$ weiter steil zu. In den übrigen Gruppen ist bis zur Euthanasie der Tiere ein geringerer Anstieg der arteriellen pH-Werte erkennbar, während sich die Werte der Gruppe KAc nicht weiter verändern.

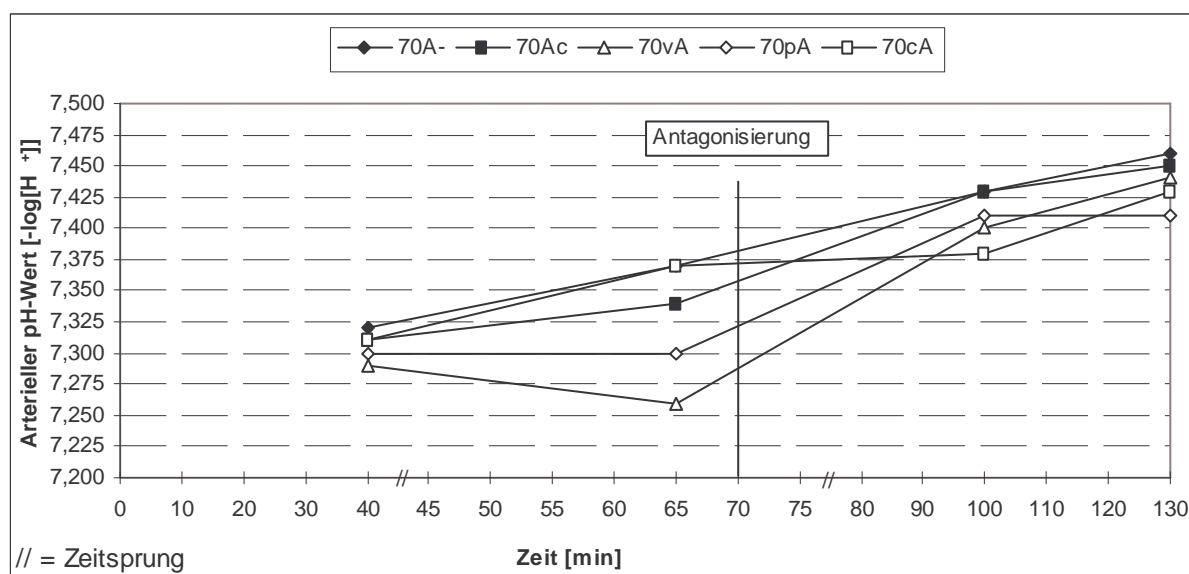
In der gesamten Wachphase sind signifikant höhere pH-Werte als zum Ausgangszeitpunkt $t=40$ gegeben.

Tabelle 30: Versuchsreihe K: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
KA-	MW	7,29	7,32	7,44	7,46
(1)	SD	0,05	0,05	0,04	0,05
(n=7)	MIN	7,24	7,27	7,38	7,42
	MAX	7,37	7,39	7,49	7,55
	q				
KAc	MW	7,29	7,29	7,42	7,42
(2)	SD	0,04	0,05	0,08	0,07
(n=7)	MIN	7,21	7,20	7,35	7,33
	MAX	7,33	7,34	7,59	7,57
	q				
KvA	MW	7,29	7,26	7,36	7,44
(3)	SD	0,04	0,05	0,04	0,04
(n=7)	MIN	7,26	7,17	7,28	7,40
	MAX	7,35	7,31	7,39	7,49
	q				
KpA	MW	7,29	7,26	7,37	7,39
(4)	SD	0,02	0,03	0,08	0,06
(n=7)	MIN	7,27	7,22	7,26	7,29
	MAX	7,32	7,30	7,48	7,47
	q				
KcA	MW	7,30	7,28	7,37	7,42
(5)	SD	0,02	0,02	0,03	0,10
(n=7)	MIN	7,28	7,26	7,33	7,35
	MAX	7,33	7,31	7,42	7,64
	q				
	a			x	x
	p				

- KA-: kein Blutenzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutenzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutenzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutenzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutenzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 23: Versuchsreihe 70: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$) im Gruppenvergleich

In der Versuchsreihe 70 liegen die Ausgangspunkte des arteriellen pH-Wertes zum Zeitpunkt $t=40$ bei allen Gruppen im einheitlichen Bereich von $7,29 \pm 0,03 -\log[\text{H}^+]$ (70vA) bis $7,32 \pm 0,04 -\log[\text{H}^+]$ (70A-). Zum Zeitpunkt $t=65$ tritt jedoch eine breite Streuung der pH-Werte zwischen den einzelnen Gruppen auf, die dort einen signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf bemerken lässt. Die Gruppen 70A-, 70Ac und 70cA zeigen einen Anstieg der Werte, wohingegen der pH-Wert der Gruppe 70pA unverändert bleibt und der Wert der Gruppe 70vA sogar leicht abfällt. Daraus ergibt sich auch ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Gruppe 70vA zu den Gruppen 70A- und 70Ac und der Bezugsgruppe 70A- zu den Gruppen 70pA und 70vA. Zum Zeitpunkt $t=100$ steigt der arterielle pH-Wert bei allen Gruppen wieder deutlich an, in der Gruppe 70cA jedoch nur wenig. Bis zum Endzeitpunkt des Versuches $t=130$ bleiben die Werte der Gruppe 70pA unverändert, die pH-Werte der übrigen Gruppen stiegen weiter an.

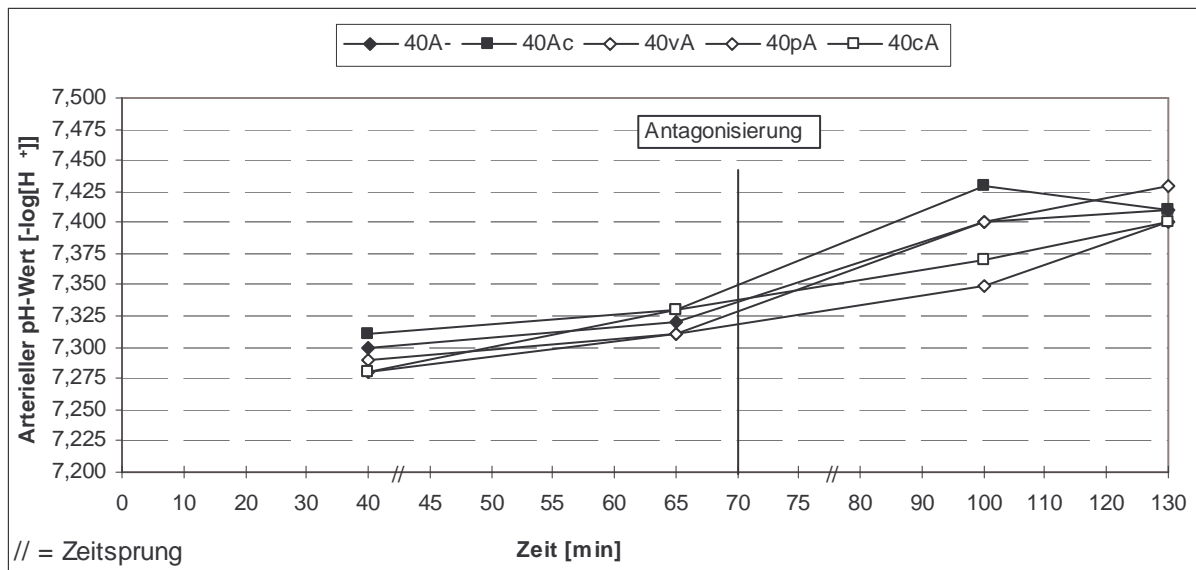
Auch in dieser Versuchsreihe liegen die arteriellen pH-Werte der Ratten im Wachzustand signifikant über denen zum Zeitpunkt $t=40$.

Tabelle 31: Versuchsreihe 70: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
70A-	MW	7,32	7,37	7,43	7,46
(6)	SD	0,04	0,04	0,06	0,06
(n=10)	MIN	7,26	7,28	7,36	7,39
	MAX	7,39	7,43	7,54	7,53
	q	8, 9;			
70Ac	MW	7,31	7,34	7,43	7,45
(7)	SD	0,04	0,05	0,05	0,04
(n=10)	MIN	7,24	7,26	7,37	7,39
	MAX	7,37	7,43	7,52	7,49
	q	8;			
70vA	MW	7,29	7,26	7,40	7,44
(8)	SD	0,03	0,05	0,06	0,06
(n=10)	MIN	7,25	7,19	7,34	7,35
	MAX	7,35	7,32	7,50	7,52
	q	6, 7;			
70pA	MW	7,30	7,30	7,41	7,41
(9)	SD	0,05	0,05	0,03	0,06
(n=10)	MIN	7,22	7,23	7,34	7,33
	MAX	7,37	7,36	7,44	7,55
	q	6;			
70cA	MW	7,31	7,37	7,38	7,43
(10)	SD	0,03	0,06	0,04	0,07
(n=10)	MIN	7,27	7,29	7,32	7,32
	MAX	7,36	7,48	7,43	7,56
	q				
	a		x	x	x
	p		x		

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 24: Versuchsreihe 40: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$) im Gruppenvergleich

Bei allen Gruppen dieser Versuchsreihen steigen die arteriellen pH-Werte nach dem Blutentzug bis zum Zeitpunkt $t=65$ an und zeigen bereits hier signifikante Unterschiede zum Ausgangswert $t=40$. Die pH-Werte nehmen in der Wachphase der Ratten bis zum Zeitpunkt $t=100$ weiter zu, bei den Prophylaxegruppen (40vA, 40pA, 40cA) und der Gruppe 70A- sogar bis zum Endmesspunkt $t=130$ und zeigen im gesamten Verlauf signifikant höhere Werte als zur Zeit $t=40$. Nur der arterielle pH-Wert der Gruppe 40Ac sinkt ab $t=100$ bis zum Ende der Messung etwas ab.

Tabelle 32: Versuchsreihe 40: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[\text{H}^+]$) im Gruppenvergleich

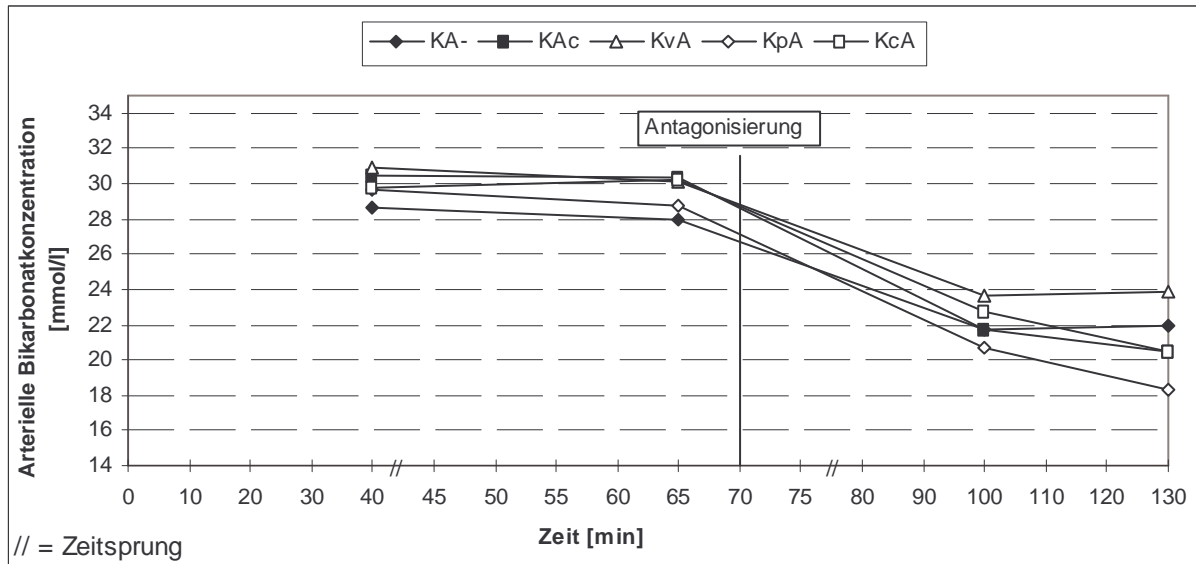
Zeit (min)		40	65	100	130
40A-	MW	7,30	7,32	7,40	7,41
(11)	SD	0,04	0,05	0,05	0,06
(n=12)	MIN	7,23	7,24	7,28	7,27
	MAX	7,36	7,41	7,47	7,48
	q				
40Ac	MW	7,31	7,33	7,43	7,41
(12)	SD	0,05	0,05	0,05	0,05
(n=12)	MIN	7,26	7,27	7,35	7,36
	MAX	7,42	7,42	7,51	7,52
	q				
40vA	MW	7,28	7,31	7,40	7,43
(13)	SD	0,04	0,08	0,06	0,05
(n=12)	MIN	7,20	7,20	7,33	7,37
	MAX	7,36	7,47	7,52	7,56
	q				
40pA	MW	7,29	7,31	7,35	7,40
(14)	SD	0,03	0,05	0,05	0,05
(n=12)	MIN	7,24	7,26	7,28	7,34
	MAX	7,33	7,45	7,41	7,50
	q				
40cA	MW	7,28	7,33	7,37	7,40
(15)	SD	0,04	0,05	0,04	0,04
(n=12)	MIN	7,23	7,23	7,33	7,32
	MAX	7,35	7,40	7,44	7,47
	q				
	a		x	x	x
	b		x		
	p				

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

3.4.6.5 Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l)

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 25: Versuchsreihe K: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich



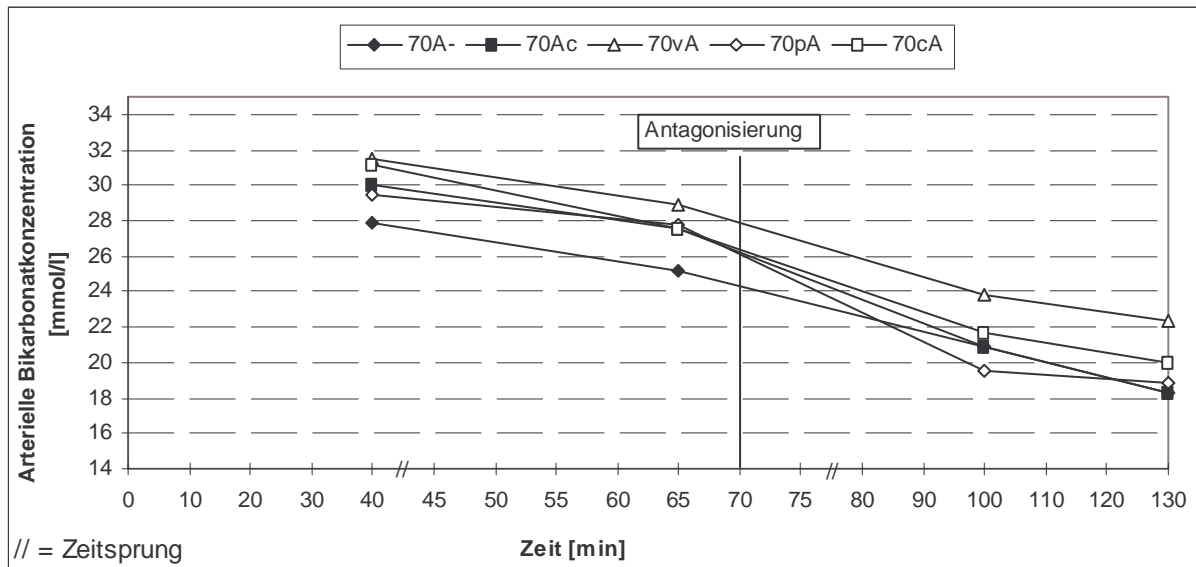
Das HCO_3^- der Versuchsreihe K verläuft in der Narkosephase der Tiere fast parallel mit nur geringem Abfall der Werte zum Zeitpunkt $t=65$. Nach der Antagonisierung fällt das HCO_3^- bis zum Zeitpunkt $t=100$ stark ab. Die Werte der Gruppen KAc, KpA und KcA sinken bis zum Endmesspunkt $t=130$ weiter, während das HCO_3^- der Gruppen KA- und KvA geringfügig ansteigt und dort über den Werten der anderen Gruppen liegt. Daraus ergibt sich zum Zeitpunkt $t=130$ ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf. Insgesamt liegt das HCO_3^- aller Gruppen in der Wachphase der Tiere zu den Zeiten $t=100$ und $t=130$ signifikant unter dem Ausgangswert bei $t=40$.

Tabelle 33: Versuchsreihe K: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
KA-	MW	28,7	28,0	21,7	21,9
(1)	SD	4,3	2,6	2,5	1,1
(n=7)	MIN	22,4	24,7	18,4	20,7
	MAX	33,5	32,0	25,4	23,6
	q				
KAc	MW	30,5	30,4	21,7	20,5
(2)	SD	4,6	4,3	2,5	2,5
(n=7)	MIN	24,2	26,3	18,0	16,2
	MAX	38,4	37,5	26,2	24,0
	q				
KvA	MW	30,9	30,1	23,7	23,9
(3)	SD	3,0	3,6	1,5	2,3
(n=7)	MIN	27,6	25,5	21,7	21,2
	MAX	34,4	35,1	26,2	27,2
	q				
KpA	MW	29,7	28,8	20,7	18,3
(4)	SD	2,8	3,1	1,9	3,6
(n=7)	MIN	26,1	25,3	18,2	12,4
	MAX	33,8	34,1	23,6	23,5
	q				
KcA	MW	29,8	30,2	22,7	20,5
(5)	SD	1,8	2,3	1,1	2,0
(n=7)	MIN	26,7	27,3	21,0	17,6
	MAX	32,2	33,3	24,3	22,6
	q				
	a			x	x
	p				x

- KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 26: Versuchsreihe 70: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich

Bei den Tieren der Versuchsreihe 70 sinkt das HCO_3^- zum Zeitpunkt $t=65$ im Vergleich zum Ausgangswert $t=40$ signifikant ab. Dieser Abfall hält bis zum Ende der Messung zur Zeit $t=130$ an und ergibt so auch in der Wachphase der Tiere signifikant niedrigere HCO_3^- -Werte als zu Messbeginn bei $t=40$.

Über die gesamte Messung hinweg liegen die Werte der Gruppe 70vA über denen der anderen Gruppen und weisen vor allem in der Wachphase der Ratten signifikante Gruppenunterschiede zu den Gruppen 70A-, 70Ac und 70pA auf, deren HCO_3^- -Werte niedriger liegen.

Tabelle 34: Versuchsreihe 70: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
70A-	MW	27,9	25,2	20,9	18,3
(6)	SD	1,6	2,1	4,2	4,2
(n=10)	MIN	24,8	22,5	13,1	13,1
	MAX	30,0	28,1	26,6	24,7
	q	8;			
70Ac	MW	30,0	27,6	20,9	18,3
(7)	SD	3,2	1,4	2,0	2,0
(n=10)	MIN	26,0	26,2	18,0	15,2
	MAX	35,1	30,1	24,5	21,3
	q	8;			
70vA	MW	31,5	28,9	23,8	22,4
(8)	SD	4,3	2,9	3,0	2,8
(n=10)	MIN	25,8	25,1	18,7	17,6
	MAX	40,0	34,1	28,8	25,9
	q	6,	7,	9;	
70pA	MW	29,5	27,8	19,5	18,9
(9)	SD	4,3	3,3	2,3	2,1
(n=10)	MIN	23,2	23,5	15,3	15,5
	MAX	35,8	33,1	22,9	22,0
	q	8;			
70cA	MW	31,2	27,5	21,7	20,0
(10)	SD	2,8	3,0	3,0	3,7
(n=10)	MIN	28,0	24,4	17,4	14,7
	MAX	36,8	33,4	26,0	27,7
	q				
	a		x	x	x
	p				

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie

70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie

70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

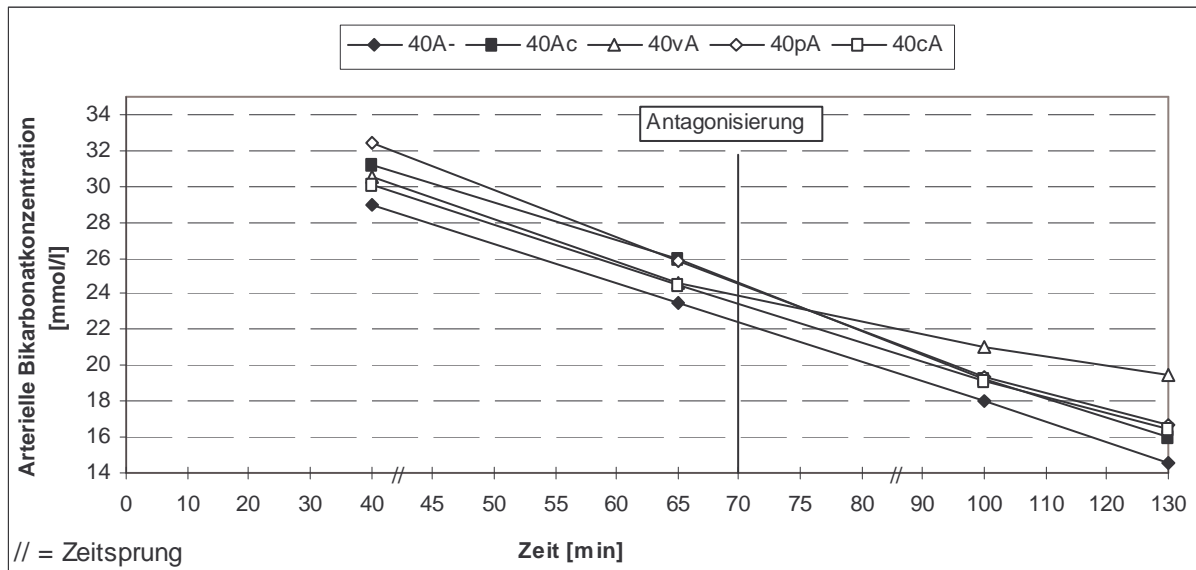
a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)

p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 27: Versuchsreihe 40: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich

Das HCO_3^- der Tiere dieser Versuchsreihen lässt einen kontinuierlichen Abfall der Konzentration über den gesamten Zeitraum der Messung erkennen und weist zu allen drei Messzeitpunkten signifikant niedrigere Werte als am Ausgangspunkt $t=40$ auf. Die HCO_3^- -Werte der Gruppe 40vA sinken ab $t=65$ nicht so stark ab wie die der übrigen Gruppen und ergeben dadurch zu den Zeitpunkten $t=100$ und $t=130$ signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede treten jedoch nicht auf.

Tabelle 35: Versuchsreihe 40: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
40A-	MW	29,0	23,5	18,0	14,6
(11)	SD	2,0	2,5	2,4	3,3
(n=12)	MIN	24,5	19,7	13,3	10,1
	MAX	32,4	27,9	21,5	19,9
	q				
40Ac	MW	31,2	26,0	19,3	16,0
(12)	SD	4,3	4,0	2,8	3,4
(n=12)	MIN	22,4	20,8	14,6	11,0
	MAX	38,2	33,6	23,0	21,9
	q				
40vA	MW	30,5	24,6	21,0	19,5
(13)	SD	2,5	3,9	3,2	3,7
(n=12)	MIN	27,6	20,0	16,3	11,4
	MAX	36,9	33,8	28,0	26,8
	q				
40pA	MW	32,4	25,8	19,4	16,7
(14)	SD	4,4	3,7	3,1	3,7
(n=12)	MIN	28,2	20,9	14,6	11,4
	MAX	44,1	31,6	25,8	23,9
	q				
40cA	MW	30,1	24,5	19,1	16,5
(15)	SD	4,4	3,6	2,9	3,4
(n=12)	MIN	24,4	17,8	13,4	10,7
	MAX	37,5	29,6	23,1	21,8
	q				
	a		x	x	x
	b		x		
	p			x	x

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie

40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie

40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)

b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)

p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

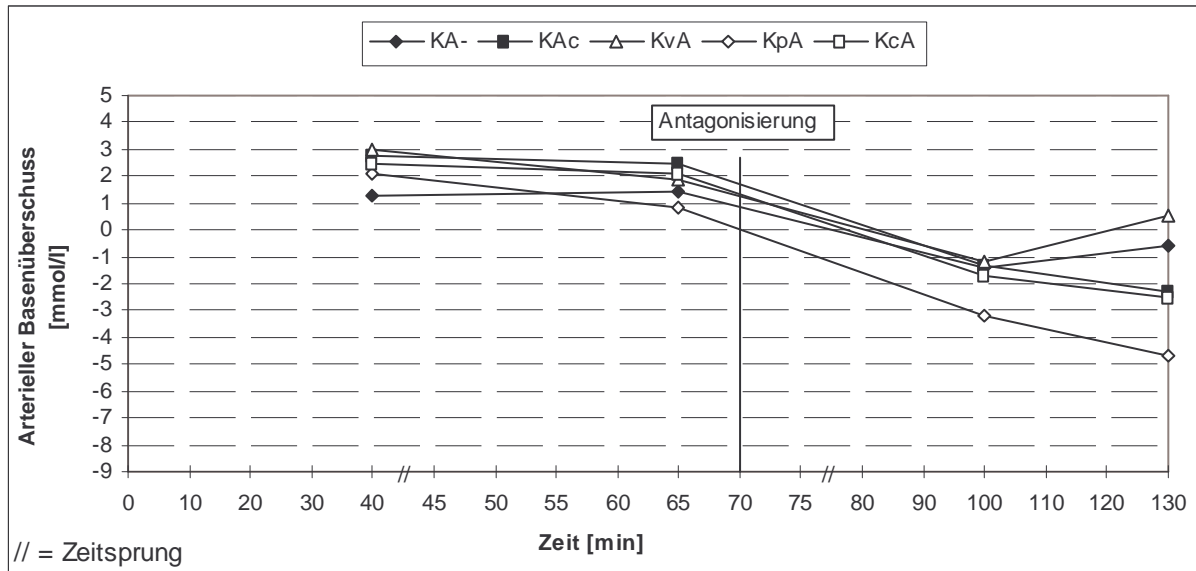
q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

3.4.6.6 Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l)

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 28: Versuchsreihe K: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich



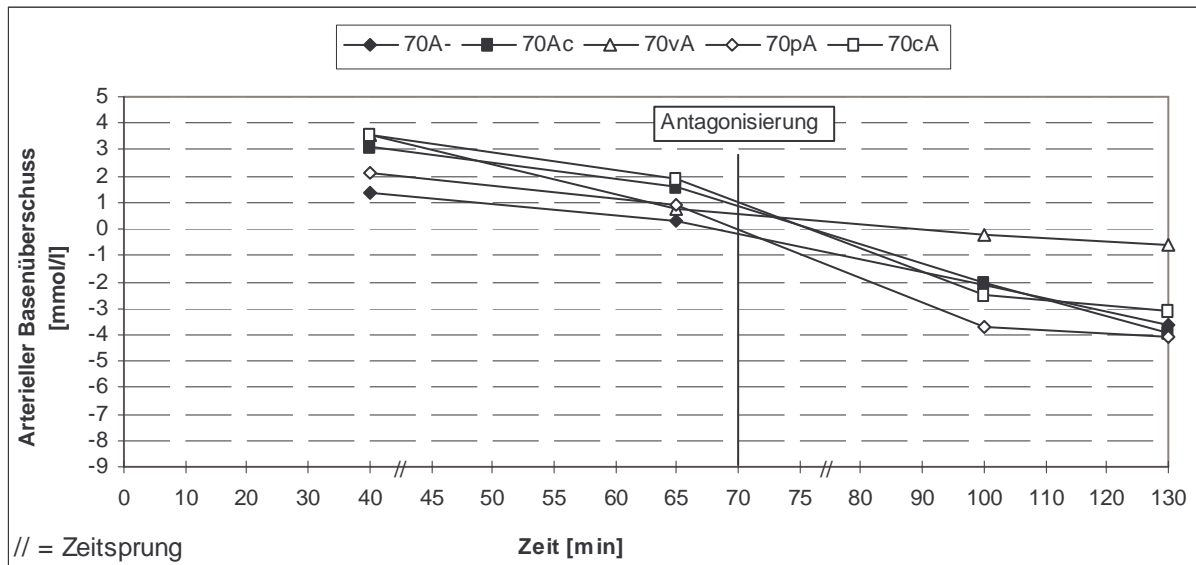
Der BE_a der Tiere dieser Versuchsreihe verläuft bis zum Zeitpunkt $t=65$ fast parallel mit einem leichten Abfall der Werte, besonders in den Gruppen KvA und KpA. 30 Minuten nach Verabreichung der Antagonisten zum Zeitpunkt $t=100$ fällt der BE_a aller Gruppen deutlich ab. Dieser Abfall der Werte nimmt bei den Gruppen KAc, KpA und KcA bis zum Zeitpunkt $t=130$ noch weiter zu, wohingegen die Gruppen KA- und KvA einen Anstieg des BE_a verzeichnen, woraus sich dort ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf, jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied ergibt. Dennoch liegen die Wachwerte aller Gruppen signifikant unter den Ausgangswerten zur Zeit $t=40$, wobei die Gruppe KpA die niedrigsten Werte aufweist.

Tabelle 36: Versuchsreihe K: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
KA-	MW	1,3	1,4	-1,4	-0,6
(1)	SD	2,7	2,4	2,5	1,6
(n=7)	MIN	-2,0	-1,3	-5,7	-2,3
	MAX	4,0	4,4	1,8	2,0
	q				
KAc	MW	2,8	2,5	-1,3	-2,3
(2)	SD	3,7	3,0	1,3	1,0
(n=7)	MIN	-3,1	-1,3	-2,8	-3,9
	MAX	9,2	8,0	1,2	-0,5
	q				
KvA	MW	3,0	1,9	-1,2	0,5
(3)	SD	2,1	3,0	1,8	2,2
(n=7)	MIN	-0,1	-1,7	-4,0	-1,8
	MAX	5,5	5,2	1,5	4,7
	q				
KpA	MW	2,1	0,8	-3,2	-4,7
(4)	SD	2,1	2,9	2,5	4,0
(n=7)	MIN	-0,6	-3,0	-6,5	-11,7
	MAX	5,4	5,4	-0,3	-0,8
	q				
KcA	MW	2,5	2,1	-1,7	-2,5
(5)	SD	1,7	1,9	1,0	2,1
(n=7)	MIN	-0,7	-0,1	-3,3	-6,2
	MAX	4,7	5,3	-0,7	0,6
	q				
	a			x	x
	p				x

- KA-: kein Blutenzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutenzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutenzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutenzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutenzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 29: Versuchsreihe 70: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich

Bei den Tieren der Versuchsreihe 70 sinkt der BE_a aller Gruppen nach dem Blutentzug bis zum Zeitpunkt $t=65$ und liegt bereits hier signifikant unter den Ausgangswerten zur Zeit $t=40$. Nach Antagonisierung der Ratten fällt sie bis zum Zeitpunkt $t=100$ weiter ab. Dabei liegen die Werte der Gruppe 70pA am niedrigsten, während der BE_a der Gruppe 70vA nur geringfügig abfällt und bis zum Zeitpunkt $t=130$ die höchsten Messwerte zeigt. Dadurch ergibt sich bei $t=100$ ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf. Bis zum Endpunkt der Messung $t=130$ fallen die Werte aller Gruppen weiter ab. Dieser Abfall ist bei den Gruppen 70A- und 70Ac deutlich ausgeprägt und verläuft bei den Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) flacher.

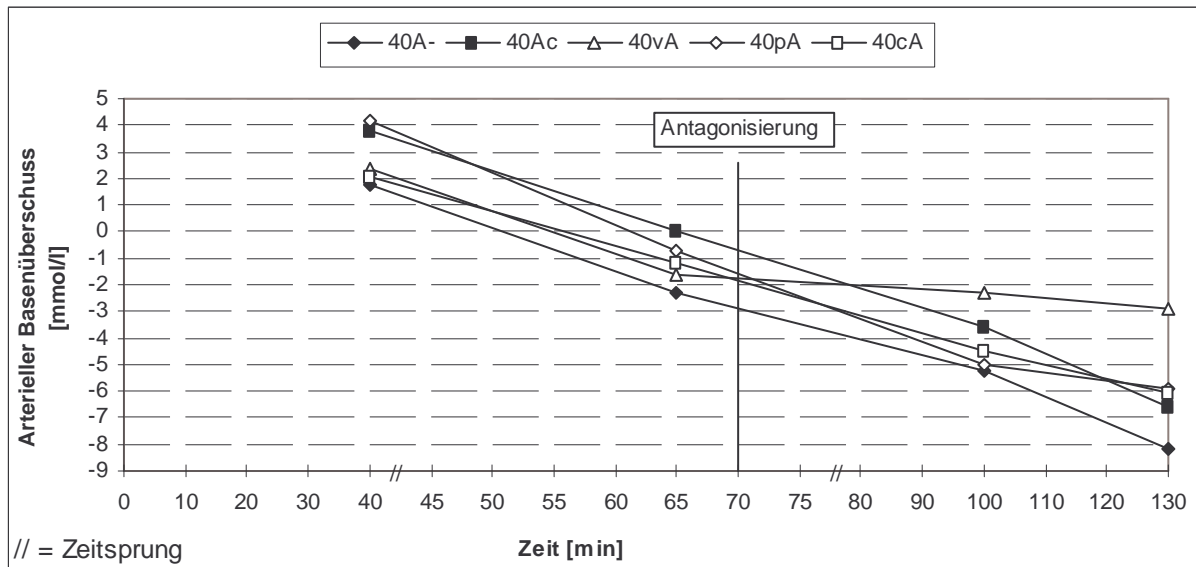
Auch in dieser Versuchsreihe ist der BE_a der Tiere im Wachzustand signifikant niedriger als am Ausgangspunkt $t=40$.

Tabelle 37: Versuchsreihe 70: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
70A-	MW	1,4	0,3	-2,1	-3,6
(6)	SD	1,8	1,0	3,0	3,9
(n=10)	MIN	-2,3	-1,2	-7,0	-8,9
	MAX	3,5	2,0	1,8	0,9
	q				
70Ac	MW	3,1	1,6	-2,0	-3,9
(7)	SD	1,9	1,2	1,5	1,8
(n=10)	MIN	0,9	0,2	-4,2	-6,6
	MAX	6,5	3,3	1,1	-0,8
	q				
70vA	MW	3,6	0,8	-0,2	-0,6
(8)	SD	3,5	2,8	2,1	1,8
(n=10)	MIN	-0,7	-3,2	-3,7	-2,4
	MAX	10,6	5,0	4,3	4,1
	q				
70pA	MW	2,1	0,9	-3,7	-4,1
(9)	SD	3,3	2,3	2,1	1,9
(n=10)	MIN	-2,5	-3,3	-7,7	-7,2
	MAX	5,9	4,0	-0,5	-0,9
	q				
70cA	MW	3,6	1,9	-2,5	-3,1
(10)	SD	2,6	2,8	2,6	3,0
(n=10)	MIN	0,6	-2,2	-6,2	-6,5
	MAX	9,2	6,9	1,0	3,2
	q				
	a		x	x	x
	p			x	

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 30: Versuchsreihe 40: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich

Der BE_a der Tiere dieser Versuchsreihen sinkt nach dem Blutentzug bis zum Zeitpunkt $t=65$ deutlich ab und misst meist schon Werte im negativen Zahlenbereich. Dieser rasche Abfall des BE_a setzt sich auch nach Antagonisierung der Ratten bis zum Endpunkt der Messung $t=130$ vor allem bei den Gruppen 40A- und 40Ac fort und ergibt zu allen drei Messzeitpunkten signifikant niedrigere Werte als zu Beginn der Messung zur Zeit $t=40$. Dabei liegen die Werte des BE_a auch deutlich unter denen der anderen Versuchsreihen. Nur die Werte der Gruppe 40vA sinken in der Wachphase der Tiere zur Zeit $t=100$ und $t=130$ kaum noch ab und liegen deutlich höher. Daraus ergibt sich an diesen Messpunkten wiederum ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf. Signifikante Gruppenunterschiede existieren jedoch nicht.

Tabelle 38: Versuchsreihe 40: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		40	65	100	130
40A-	MW	1,8	-2,3	-5,2	-8,2
(11)	SD	1,9	1,9	2,8	3,2
(n=12)	MIN	-2,5	-5,0	-10,3	-12,6
	MAX	4,8	1,2	-1,3	-3,4
	q				
40Ac	MW	3,8	0,0	-3,6	-6,6
(12)	SD	2,9	3,2	2,2	2,9
(n=12)	MIN	-0,8	-4,9	-8,5	-13,8
	MAX	8,1	4,6	-0,9	-2,5
	q				
40vA	MW	2,4	-1,6	-2,3	-2,9
(13)	SD	1,8	2,4	2,0	2,6
(n=12)	MIN	-0,1	-4,9	-5,7	-9,1
	MAX	7,0	3,4	2,0	1,6
	q				
40pA	MW	4,2	-0,7	-5,0	-5,9
(14)	SD	3,3	2,9	2,3	3,0
(n=12)	MIN	1,2	-4,6	-8,8	-9,8
	MAX	13,1	3,6	-0,8	-0,1
	q				
40cA	MW	2,1	-1,2	-4,5	-6,1
(15)	SD	3,2	2,2	2,2	2,6
(n=12)	MIN	-3,4	-5,0	-8,6	-10,2
	MAX	8,5	1,9	-1,5	-2,0
	q				
	a		x	x	x
	b		x		
	p		x	x	x

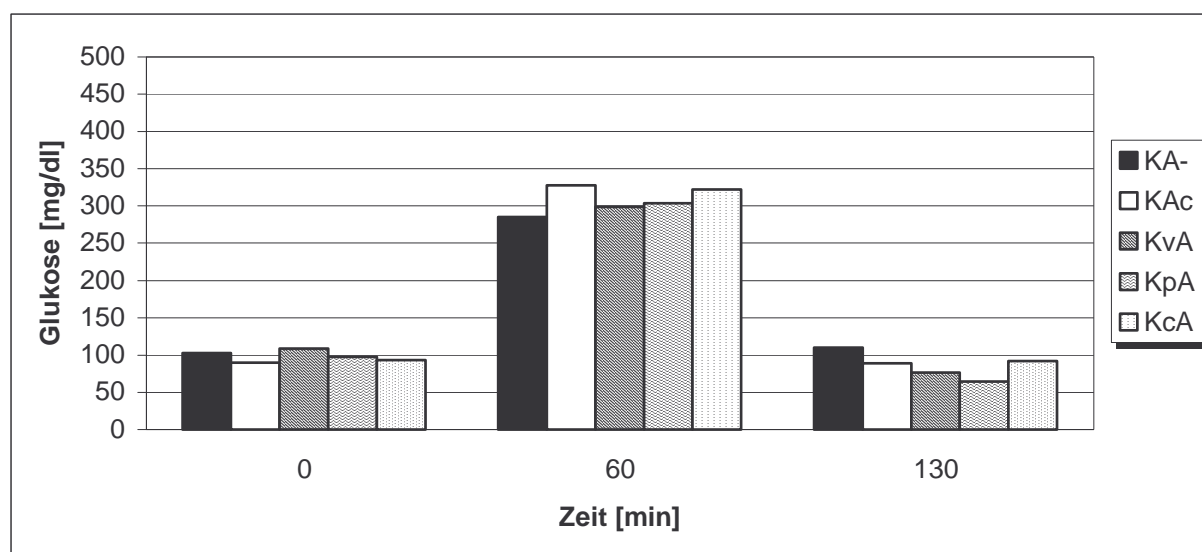
40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 b = Signifikanter Unterschied zum Wert t=40 (Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

3.4.7 Blutglukose (Glc in mg/dl)

Die erste Messung der Blutglukosewerte erfolgt im Wachzustand zwei Tage vor dem eigentlichen Versuchsbeginn. Im folgenden Kapitel wird dieser Messzeitpunkt zur Erleichterung der Darstellung mit $t=0$ angegeben.

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 31: Versuchsreihe K: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich



Die Ausgangswerte $t=0$ der Blutglukose bei den Tieren der Versuchsreihe K liegen alle im einheitlichen Bereich von $90,0 \pm 8,6$ (KAc) bis $108,6 \pm 13,1$ (KvA) mg/dl. Eine Stunde nach Versuchsbeginn zum Zeitpunkt $t=60$ sind die Werte aller Gruppen signifikant angestiegen und erreichen nun Werte von $285,4 \pm 70,0$ (KA-) bis $327,4 \pm 57,1$ (KAc) mg/dl. Damit erreicht die Gruppe KAc die höchsten Glukosewerte. Eine Stunde nach Antagonisierung der Ratten am Endpunkt der Beobachtung $t=130$ sind die Blutglukosewerte aller Gruppen wieder deutlich abgesunken und liegen mit Werten von $64,6 \pm 36,6$ (KpA) bis $110,1 \pm 41,5$ (KA-) sogar signifikant unter den Glukoseausgangswerten $t=0$. Signifikante Gruppenunterschiede treten jedoch in der gesamten Versuchsreihe nicht auf.

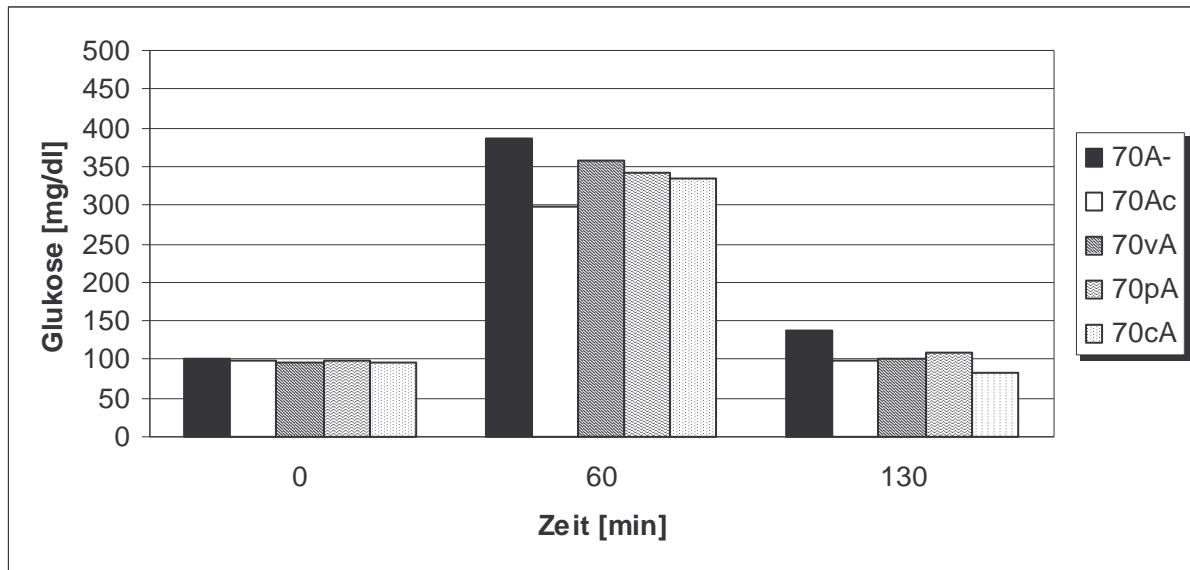
Tabelle 39: Versuchsreihe K: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		0	60	130
KA-	MW	102,6	285,4	110,1
(1)	SD	17,5	70,0	41,5
(n=7)	MIN	76	174	63
	MAX	127	382	188
	q			
KAc	MW	90,0	327,4	89,1
(2)	SD	8,6	57,1	29,3
(n=7)	MIN	80	231	32
	MAX	103	408	120
	q			
KvA	MW	108,6	299,1	76,6
(3)	SD	13,1	74,0	18,4
(n=7)	MIN	94	178	45
	MAX	128	399	94
	q			
KpA	MW	97,4	304,1	64,6
(4)	SD	17,7	78,7	36,6
(n=7)	MIN	81	236	22
	MAX	131	418	125
	q			
KcA	MW	93,4	321,7	91,6
(5)	SD	13,5	29,0	20,7
(n=7)	MIN	71	278	57
	MAX	107	347	113
	q			
	a		x	x
	p			

- KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie
- KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie
- KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
- KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
- KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
- n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
- MW = Mittelwert
- SD = Standardabweichung
- MIN = kleinster gemessener Wert
- MAX = größter gemessener Wert
- a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (=Ausgangswert)
- p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
- q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
- x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 32: Versuchsreihe 70: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich



Auch bei den Tieren dieser Versuchsreihe liegen die Blutglukosewerte vor Versuchsbeginn zur Zeit $t=0$ wieder im einheitlichen Bereich von $96,0 \pm 12,6$ (70cA) und $96,0 \pm 10,2$ (70vA) bis $102,0 \pm 27,5$ (70A-) mg/dl. Nach dem Blutentzug zum Zeitpunkt $t=60$ sind die Glukosewerte aller Gruppen signifikant angestiegen. Die Gruppe 70A- erreicht dabei mit $385,6 \pm 80,0$ mg/dl die höchsten Glukosewerte, die Gruppe 70Ac liegt mit Werten von $298,1 \pm 119,6$ mg/dl am niedrigsten. Nach Verabreichung der Antagonisten sind die Blutglukosewerte aller Gruppen bis zum Ende der Messung $t=130$ wieder deutlich abgefallen und unterscheiden sich statistisch nicht mehr von den Ausgangswerten zur Zeit $t=0$. Die Werte der Gruppe 70A- liegen zu Messende $t=130$ mit $137,5 \pm 57,6$ mg/dl immer noch am höchsten, die Glukosewerte der Gruppe 70cA mit $83,0 \pm 23,9$ mg/dl am tiefsten. Durch die hohen Werte der Gruppe 70A- bei $t=130$ entsteht in dieser Versuchsreihe ein signifikanter Gruppenunterschied dieser Gruppe zu den Gruppen 70Ac und 70cA.

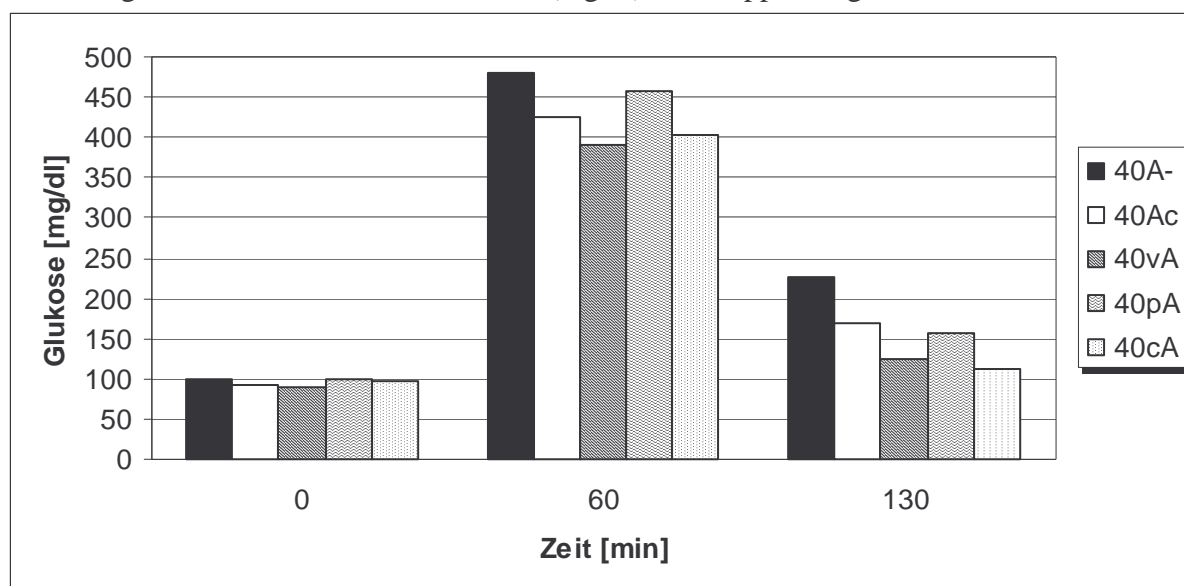
Tabelle 40: Versuchsreihe 70: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		0	60	130
70A-	MW	102,0	385,6	137,5
(6)	SD	27,5	80,0	57,6
(n=10)	MIN	74	224	37
	MAX	159	510	220
	q	7 10;		
70Ac	MW	99,4	298,1	99,6
(7)	SD	9,8	119,6	36,9
(n=10)	MIN	86	118	47
	MAX	115	537	117
	q	6;		
70vA	MW	96,0	358,4	102,0
(8)	SD	10,2	54,7	25,3
(n=10)	MIN	81	272	63
	MAX	117	443	136
	q			
70pA	MW	99,4	341,4	110,1
(9)	SD	16,2	67,5	40,2
(n=10)	MIN	82	222	63
	MAX	134	411	180
	q			
70cA	MW	96,0	334,7	83,0
(10)	SD	12,6	79,4	23,9
(n=10)	MIN	85	216	40
	MAX	127	439	120
	q	6;		
	a		x	
	p			

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (=Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 33: Versuchsreihe 40: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich



Auch in der Versuchsreihe 40 verlaufen die Glukosewerte vor Versuchsbeginn zur Zeit $t=0$ ohne größere Schwankungen und liegen im Bereich von $88,8 \pm 12,2$ (40vA) bis $99,8 \pm 14,3$ (40A-) mg/dl. Nach dem Blutentzug zum Zeitpunkt $t=60$ sind die Werte der Tiere aller Gruppen stark angestiegen und unterscheiden sich signifikant zu den Ausgangswerten $t=0$. Die Blutglukosewerte der Gruppe 40A- liegen dabei mit $481,1 \pm 97,4$ mg/dl am höchsten, gefolgt von den Werten der Gruppe 40pA mit $457,8 \pm 59,6$ mg/dl, während die Werte der Gruppe 40vA mit $389,5 \pm 81,0$ mg/dl am niedrigsten sind. Zum Zeitpunkt $t=130$ sind die Werte aller Gruppen eine Stunde nach Antagonisierung der Tiere wieder deutlich gesunken, erreichen aber immer noch signifikant höhere Werte als zum Zeitpunkt $t=0$. An diesem Messpunkt tritt eine breite Streuung der Glukosewerte der verschiedenen Gruppen auf und ergibt hier einen statistisch signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf. Die Gruppe 40A- erreicht auch hier mit Endwerten von $226,8 \pm 119,2$ mg/dl die höchsten Messergebnisse. Die niedrigsten Werte erzielt mit $112,9 \pm 47,4$ mg/dl die Gruppe 40cA. Insgesamt ergibt sich dadurch ein signifikanter Gruppenunterschied der Gruppe 40A- zu den Gruppen 40Ac, 40vA und 40cA und der Gruppe 40pA zur Gruppe 40vA.

Tabelle 41: Versuchsreihe 40: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		0	60	130
40A-	MW	99,8	481,1	226,8
(11)	SD	14,3	97,4	119,2
(n=12)	MIN	81	245	57
	MAX	128	583	514
	q	12, 13, 15;		
40Ac	MW	92,5	426,3	169,0
(12)	SD	8,6	69,9	86,0
(n=12)	MIN	82	322	57
	MAX	107	532	337
	q	11;		
40vA	MW	88,8	389,5	123,6
(13)	SD	12,2	81,0	49,8
(n=12)	MIN	72	229	53
	MAX	110	510	215
	q	11, 14;		
40pA	MW	98,3	457,8	157,9
(14)	SD	19,9	59,6	47,1
(n=12)	MIN	79	363	65
	MAX	139	537	224
	q	13;		
40cA	MW	97,5	404,2	112,9
(15)	SD	13,4	75,9	47,4
(n=12)	MIN	79	319	56
	MAX	129	592	218
	q	11;		
	a		x	x
	p			x

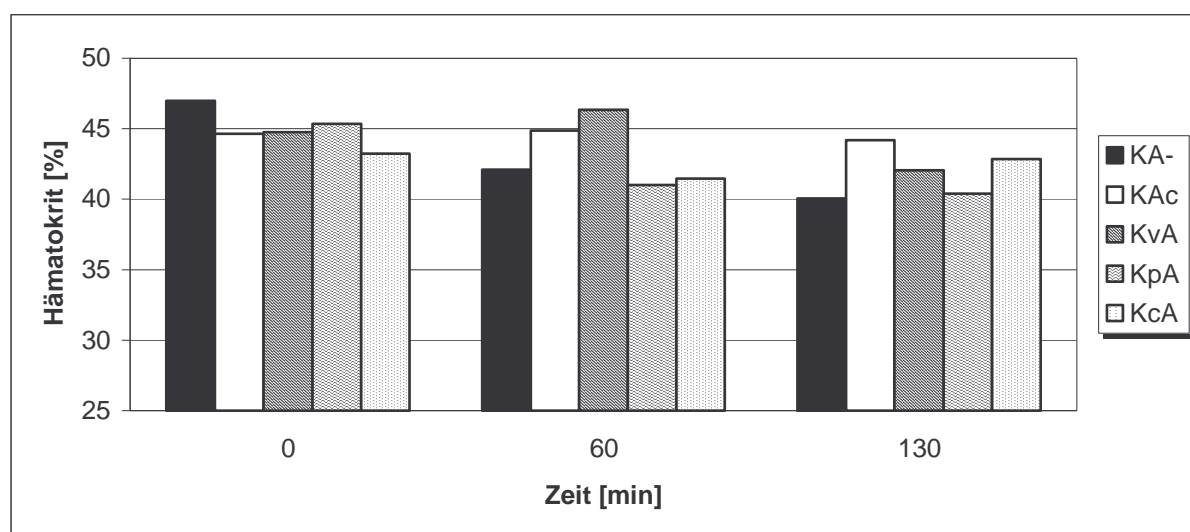
40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (=Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

3.4.8 Hämatokrit (Hkt in %)

Die erste Bestimmung des Hämatokrits erfolgt auch zwei Tage vor Versuchsbeginn zur Zeit $t=-2d$ und wird im folgenden Kapitel zur Erleichterung der Darstellung ebenfalls unter $t=0$ aufgeführt.

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

Abbildung 34: Versuchsreihe K: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich



Vor Versuchsbeginn zur Zeit $t=0$ erreicht der Hkt der Tiere der Versuchsreihe K Werte von $43,2 \pm 2,5\%$ (KcA) bis $47,0 \pm 2,4\%$ (KA-). Zum Zeitpunkt $t=60$, eine Stunde nach Start der Versuche, sind die Hkt-Werte der Gruppen KA-, KpA und KcA abgesunken und ergeben damit insgesamt am Messpunkt $t=60$ signifikant niedrigere Werte als am Ausgangspunkt $t=0$. Der Hkt der Gruppen KAc und KvA hingegen ist leicht angestiegen, was einen signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf zur Folge hat, der bis zum Zeitpunkt $t=130$ anhält. Der Höchstwert der Gruppe KvA liegt mit $46,3 \pm 4,5\%$ dennoch unter dem höchsten Wert zur Zeit $t=0$. Nach Antagonisierung der Ratten sinkt der Hkt bis zum Endpunkt der Messung $t=130$ nochmals geringfügig ab und liegt so auch signifikant unter dem Wert bei $t=0$. Nur die Gruppe KcA zeigt bei $t=130$ einen geringfügigen Anstieg des Hkt, der jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied ergibt.

Tabelle 42: Versuchsreihe K: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		0	60	130
KA- (1) (n=7)	MW	47,0	42,1	40,1
	SD	2,4	6,1	2,8
	MIN	43,3	31,5	35,6
	MAX	51,1	49,9	43,8
	q			
KAc (2) (n=7)	MW	44,6	44,9	44,2
	SD	3,4	3,4	2,8
	MIN	41,0	40,8	41,8
	MAX	49,7	50,9	50,3
	q			
KvA (3) (n=7)	MW	44,7	46,3	42,0
	SD	5,2	4,5	5,2
	MIN	39,4	40,1	37,3
	MAX	52,5	53,9	52,5
	q			
KpA (4) (n=7)	MW	45,3	41,0	40,4
	SD	3,8	4,4	5,3
	MIN	41,2	35,2	34,8
	MAX	51,7	47,0	47,8
	q			
KcA (5) (n=7)	MW	43,2	41,5	42,9
	SD	2,5	3,8	2,5
	MIN	39,1	36,0	40,3
	MAX	45,8	46,5	48,1
	q			
	a		x	x
	p		x	x

KA-: kein Blutentzug, Antagonisierung, keine Therapie

KAc: kein Blutentzug, Antagonisierung, s.c. Therapie

KvA: kein Blutentzug, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung

KpA: kein Blutentzug, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung

KcA: kein Blutentzug, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung

n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

MIN = kleinster gemessener Wert

MAX = größter gemessener Wert

a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (=Ausgangswert)

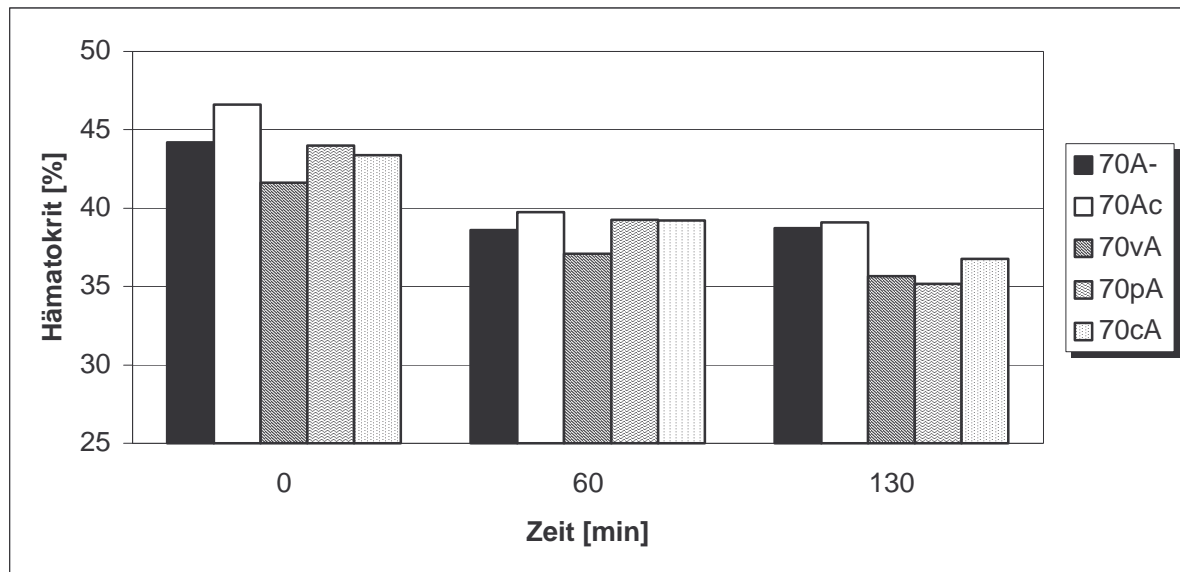
p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf

q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe

x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

Abbildung 35: Versuchsreihe 70: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich



Der Hkt der Tiere dieser Versuchsreihe liegt vor Messbeginn bei Werten von $41,6 \pm 3,4\%$ (70vA) bis $46,6 \pm 4,0\%$ (70Ac). Nach dem Blutentzug sinkt der Hkt aller Gruppen bis zum Zeitpunkt $t=60$ deutlich ab und liegt mit ziemlich einheitlichen Werten von $37,1 \pm 4,8\%$ (70vA) bis $39,7 \pm 3,2\%$ (70Ac) signifikant unter den Ausgangswerten zur Zeit $t=0$. Dieser signifikante Abfall der Hkt-Werte bleibt bis zum Endpunkt der Messung $t=130$ bestehen. In der Wachphase der Tiere fallen die Werte der Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) nochmals leicht ab, während sich der Hkt der beiden anderen Gruppen kaum verändert. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede treten jedoch in dieser Versuchsreihe nicht auf.

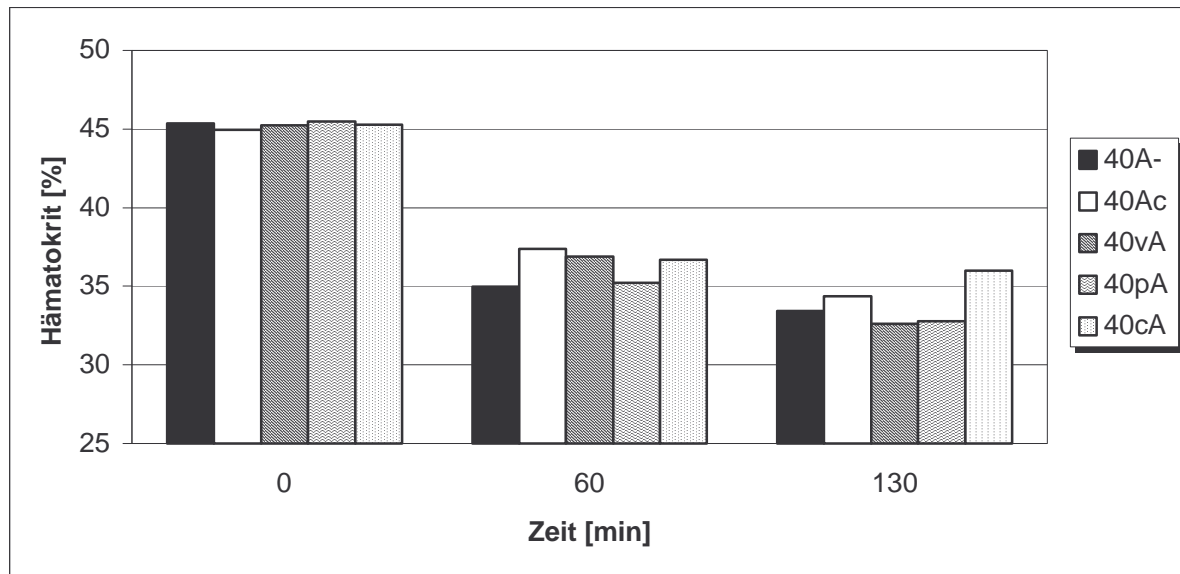
Tabelle 43: Versuchsreihe 70: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		0	60	130
70A-	MW	44,2	38,6	38,7
(6)	SD	3,4	2,8	3,2
(n=10)	MIN	40,3	35,6	34,0
	MAX	50,5	43,4	43,5
	q			
70Ac	MW	46,6	39,7	39,1
(7)	SD	4,0	3,2	4,0
(n=10)	MIN	39,2	34,4	30,5
	MAX	52,5	44,9	43,0
	q			
70vA	MW	41,6	37,1	35,7
(8)	SD	3,4	4,8	3,4
(n=10)	MIN	37,0	30,6	30,6
	MAX	48,6	43,7	41,6
	q			
70pA	MW	44,0	39,3	35,2
(9)	SD	5,2	3,6	3,2
(n=10)	MIN	36,5	33,8	28,0
	MAX	50,4	44,0	38,5
	q			
70cA	MW	43,4	39,2	36,8
(10)	SD	5,2	3,5	3,8
(n=10)	MIN	32,6	33,5	31,2
	MAX	49,2	45,2	42,4
	q			
	a		x	x
	p			

70A-: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 70Ac: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 70vA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 70pA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 70cA: Blutentzug bis MAP=70 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (=Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

Abbildung 36: Versuchsreihe 40: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich



Bei den Ratten der Versuchsreihe 40 unterscheidet sich der Hkt zum Zeitpunkt $t=0$ kaum mit Werten von $44,9 \pm 4,0\%$ (40Ac) bis $45,5 \pm 2,3\%$ (40pA). Der Hkt aller Gruppen fällt nach dem Blutentzug bis zum Zeitpunkt $t=60$ stark ab und unterscheidet sich auch bis zum Messendpunkt $t=130$ signifikant von den Ausgangswerten $t=0$. Der Abfall des Hkt ist in dieser Versuchsreihe stärker ausgeprägt und erzielt zum Zeitpunkt $t=60$ Werte von $35,0 \pm 5,9\%$ (40A-) bis $37,4 \pm 3,4\%$ (40Ac). Eine Stunde nach Antagonisierung der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ sind die Hkt-Werte aller Gruppen nochmals etwas abgefallen und erzielen nun Tiefwerte von $32,6 \pm 5,1\%$ (40vA) bis $36,0 \pm 3,0\%$ (40Ac).

Signifikante Gruppenunterschiede treten auch in dieser Versuchsreihe nicht auf.

Tabelle 44: Versuchsreihe 40: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich

Zeit (min)		0	60	130
40A-	MW	45,4	35,0	33,4
(11)	SD	3,3	5,9	5,0
(n=12)	MIN	39,2	24,7	26,7
	MAX	51,4	42,3	44,9
	q			
40Ac	MW	44,9	37,4	34,4
(12)	SD	4,0	3,4	3,5
(n=12)	MIN	39,8	28,4	26,7
	MAX	53,4	41,6	38,7
	q			
40vA	MW	45,2	36,9	32,6
(13)	SD	3,7	6,7	5,1
(n=12)	MIN	40,0	27,7	25,6
	MAX	52,7	53,0	42,7
	q			
40pA	MW	45,5	35,2	32,8
(14)	SD	2,3	4,5	4,8
(n=12)	MIN	41,7	30,5	26,1
	MAX	48,6	43,5	42,1
	q			
40cA	MW	45,3	36,7	36,0
(15)	SD	5,3	4,1	3,0
(n=12)	MIN	37,5	29,6	32,1
	MAX	54,6	44,0	40,6
	q			
	a		x	x
	p			

40A-: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, keine Therapie
 40Ac: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, Antagonisierung, s.c. Therapie
 40vA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.v. Prophylaxe, Antagonisierung
 40pA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, i.p. Prophylaxe, Antagonisierung
 40cA: Blutentzug bis MAP=40 mmHg, s.c. Prophylaxe, Antagonisierung
 n = Anzahl der Tiere in der vorliegenden Gruppe
 MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 MIN = kleinster gemessener Wert
 MAX = größter gemessener Wert
 a = Signifikanter Unterschied zum Wert t=0 (=Ausgangswert)
 p = Signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf
 q = Signifikanter Unterschied zur angegebenen Gruppe
 x = Unterschied gegeben

3.4.9 Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130

Zum Zeitpunkt t=130 werden die Tiere aller Versuchsreihen klinisch beurteilt, bevor sie anschließend euthanasiert werden. Die klinischen Gesamtveränderungen werden hierzu notiert und in Anlehnung an die von MORTON und GRIFFITH (1985) aufgestellten Richtlinien zur Erkennung von Schmerzen, Leid und Unbehagen ausgewertet, um eine eventuelle Einschätzung der weiteren Überlebenschancen bzw. des Gesundheitszustandes und des Allgemeinbefindens der Tiere nach Versuchsende machen zu können.

Hierzu werden die Tiere aller Gruppen zum Zeitpunkt t=130 beobachtet, und es werden jeweils Punkte von 0 bis 3 zu jedem der vier unten angeführten Hauptparameter mit ihren jeweiligen Untergruppen vergeben, wie im Kap. 3.2.4.2 (S. 36) beschrieben steht (0 Punkte: keine Abweichung bis 3 Punkte: schwere Abweichungen feststellbar).

Anschließend werden in jeder Gruppe die erzielten Gesamtpunkte für jede Punktebewertung von 0 bis 3 errechnet und so Einschätzungen über das Allgemeinbefinden der Ratten getroffen. Eine hohe Gesamtpunktezahl in der 0-Punktebewertung bedeuten also, dass keine oder nur geringfügige Abweichungen vorhanden sind, das Allgemeinbefinden der Tiere ist ungestört. Viele Gesamtpunkte in der 2- oder 3-Punktebewertung bedeuten, dass mittelgradige oder sogar schwere Abweichungen von den physiologischen Parametern feststellbar sind und medizinische Hilfe oder eine Euthanasie der Tiere erwogen werden muss.

Die in den folgenden Tabellen 45 bis 47 aufgeführten Zahlen geben die Anzahl der Tiere an, für die die entsprechende Punktebewertung zum jeweiligen Parameter zutrifft.

Die grau hinterlegten Felder verdeutlichen dabei zur besseren Übersicht in jeder Gruppe die Anzahl der meisten Tiere pro Bewertungsparameter.

Versuchsreihe K = kein Blutentzug

In der Versuchsreihe K werden pro Gruppe insgesamt 91 Gesamtpunkte vergeben, da 13 Bewertungsparameter bei je 7 Tieren beurteilt werden.

Aus der nachstehend angeführten Tabelle 45 ist ersichtlich, dass die meisten Tiere dieser Versuchsreihe, nämlich 70% (KpA, KcA) bis 78% (KA-), in allen Parametern mit 0 Punkten bewertet werden, d.h. es sind keine oder nur vereinzelte geringfügige Veränderungen sichtbar. Der Gesundheitszustand und das Allgemeinbefinden dieser Tiere wird zusammenfassend als normal eingeschätzt. Die meisten Gesamtpunkte in der 0-Punktebewertung erhält hierbei die Gruppe KA-. In der Gruppe KpA werden 4 Gesamtpunkte in der 3-Punktebewertung vergeben. In dieser Gruppe sind also bei vier Tieren schwere Abweichungen vom Normalzustand festzustellen.

Tabelle 45: Versuchsreihe K: Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130 nach MORTON und GRIFFITH (1985)

Gruppen	KA-				KAc				KvA				KpA				KcA			
Punktebewertung	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
äußeres Erscheinungsbild																				
Haltung	4	2		1	4	2		1	4	2		1	3	3		1	3	2	1	1
Fellbeschaffenheit	4	2	1		5	1	1		5	1	1		4	2	1		3	3	1	
Putzverhalten	5	1	1		5	1	1		4	2	1		3	3		1	3	3		
Augen- und Nasenfluss	7				7				6	1			6	1			7			
Futter und Wasser																				
Kot- und Harnabsatz	7				6	1			6	1			4	2	1		5	2		
Beschaffenheit der Faeces	6	1			6	1			7				7				7			
Hautturgor	6	1			7				7				7				7			
Verhalten																				
Temperament	4	3			3	3	1		3	2	1	1	4	2		1	4	1	1	1
Lautäußerung	7				7				6	1			7				7			
Bewegung	3	3	1		2	2	2	1	3	2	2		2	3	1	1	2	2	2	1
klinische Veränderungen																				
Körpertemperatur	6	1			6	1			6	1			7				5	2		
Atemfrequenz	5	2			5	2			5	1	1		6		1		6	1		
Herzfrequenz	7				5	2			4	3			4	3			5	2		
Gesamtpunkte	71	16	3	1	68	16	5	2	66	17	6	2	64	19	4	4	64	18	5	3

Versuchsreihe 70 = moderater Schock

In der Versuchsreihe 70 werden pro Gruppe insgesamt 130 Gesamtpunkte vergeben, da 13 Bewertungsparameter bei je 10 Tieren beurteilt werden.

Auch in dieser Versuchsreihe werden die meisten Tiere mit 0 Punkten bewertet, gefolgt von jedoch 1 Punkt bei ca. einem weiteren Viertel der Ratten (siehe Tabelle 46).

Mit den meisten Gesamtpunkten und damit 69% in der 0-Punktebewertung wird die Gruppe 70pA beurteilt. Die wenigsten Gesamtpunkte in der 0-Punktebewertung erhält die Gruppe 70A- mit nur 58% und jedoch weiteren 32% in der 1-Punktebewertung. Es sind also auch in dieser Gruppe weitgehend keine oder nur geringfügige Abweichungen vom Normalzustand zu erkennen.

Tabelle 46: Versuchsreihe 70: Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130 nach MORTON und GRIFFITH (1985)

Gruppen	70A-				70Ac				70vA				70pA				70cA			
Punktebewertung	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
äußeres Erscheinungsbild																				
Haltung	2	6	2		4	5	1		4	3	3		3	6	1		2	6	2	
Fellbeschaffenheit	4	3	3		4	5	1		4	3	3		5	4	1		6	2	2	
Putzverhalten	2	6	2		4	4	2		4	2	4		3	6	1		4	3	3	
Augen- und Nasenfluss	10				10				10				10				10			
Futter und Wasser																				
Kot- und Harnabsatz	5	5			6	4			7	3			7	3			8	1	1	
Beschaffenheit der Faeces	9	1			9	1			10				10				9	1		
Hautturgor	9	1			10				10				10				10			
Verhalten																				
Temperament	2	7	1		3	6	1		5	2	2	1	3	6	1		4	4	2	
Lautäußerung	10				10				9	1			10				9	1		
Bewegung	1	5	3	1	1	4	5		2	4	3	1	3	4	2	1	3	3	3	1
klinische Veränderungen																				
Körpertemperatur	7	3			9	1			8	2			8	2			8	2		
Atemfrequenz	10				10				8	2			9	1			10			
Herzfrequenz	5	5			8	2			7	3			9	1			6	4		
Gesamtpunkte	76	42	11	1	88	32	10	0	88	25	15	2	90	33	6	1	89	27	13	1

Versuchsreihe 40 = schwerer Schock

In der Versuchsreihe 40 werden pro Gruppe insgesamt 156 Gesamtpunkte vergeben, da 13 Bewertungsparameter bei je 12 Tieren beurteilt werden.

Nur ca. die Hälfte der Ratten der Versuchsreihe 40 mit schwerem Blutverlust erhält zu Versuchsende 0 Punkte.

In der Gruppe 40Ac zeigen 10,2% und in den Gruppen 40A- und 40pA 7,1% der Tiere schwere Abweichungen im Allgemeinbefinden.

Die meisten Gesamtpunkte in der 0-Punktbewertung erhält die Gruppe 40vA mit 57,1%, die zudem in der 1-Punktbewertung auf weitere 21,2% kommt und so die wenigsten Tiere mit mittelgradigen und keine Tiere mit schweren Abweichungen vom Normalzustand in dieser Versuchsreihe aufweist. Auch die Gruppe 40cA erreicht in der 0-Punktbewertung 55,1% und weitere 28,8% in der Beurteilung der geringgradigen Abweichungen (1 Punkt).

Tabelle 47: Versuchsreihe 40: Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130 nach MORTON und GRIFFITH (1985)

Gruppen	40A-				40Ac				40vA				40pA				40cA			
Punktebewertung	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
äußeres Erscheinungsbild																				
Haltung		6	3	3		3	4	5	2	6	4			2	8	2	1	4	4	3
Fellbeschaffenheit	2	4	6		1	4	7		1	10	1		1	3	8			10	2	
Putzverhalten	2	4	4	2	2	3	5	2	1	9	2		1	3	7	1		10	2	
Augen- und Nasenfluss	11	1			11	1			12				12				12			
Futter und Wasser																				
Kot- und Harnabsatz	5	4	3		7	3	2		4	8			5	3	4		6	4	2	
Beschaffenheit der Faeces	7	5			10	2			12				9	3			9	3		
Hautturgor	10	2			11	1			12				10	2			11	1		
Verhalten																				
Temperament	3	5	3	1	4	3	2	3	7	5			2	4	4	2	4	5	2	1
Lautäußerung	12				12				12				9	1	1	1	12			
Bewegung	1	2	4	5		3	3	6	2	6	4			2	5	5	1	4	4	3
klinische Veränderungen																				
Körpertemperatur	10	2			11	1			12				8	4			11	1		
Atemfrequenz	11	1			9	2	1		7	5			9	3			11	1		
Herzfrequenz	7	5			7	4	1		5	6	1		8	4			8	2	2	
Gesamtpunkte	81	41	23	11	85	30	25	16	89	55	12	0	74	34	37	11	86	45	18	7

4 DISKUSSION

4.1 Zielsetzung und Planung der Narkosestudie

Von vielen Autoren (HALL und CLARKE 1991, SEDWICK et al. 1992, ERHARDT et al. 1995, THURMON et al. 1996) wird gerade beim Kleinsäuger die Inhalationsnarkose vor allem wegen ihrer guten Steuerbarkeit empfohlen. Jedoch verfügt nicht jede Praxis oder jedes Labor über die erforderliche Ausrüstung hierzu. Zudem ist eine Inhalations-Monoanästhesie mit Erreichen der chirurgischen Toleranz wesentlich kreislaufbelastender als z.B. steuerbare Injektionsanästhesien (ERHARDT et al. 2002a). Auch ist hierbei von einer unzureichenden Analgesie für größere chirurgische Eingriffe auszugehen bzw. ist diese nur mit extrem hohen Dosen des Inhalationsanästhetikums zu erreichen (ERHARDT und HENKE 2004a).

Um die negativen Einflüsse der üblichen Injektionsanästhesien, wie lange Nachschlafzeiten, Hypothermie (FLECKNELL et al. 1991), Herz- und Kreislaufprobleme (HALL und CLARKE 1991) und Atemdepression (SEDWICK et al. 1992), weitgehend auszuschalten, wurde vor allem für den Kleinsäuger eine vollständig antagonisierbare Kombinationsanästhesie (VAA) entwickelt.

Eine VAA wurde mit gutem Erfolg bei Hunden (Climazolam/Fentanyl) (ERHARDT et al. 1986) und Meerschweinchen (Xylazin/Climazolam/Fentanyl) (ROBERTS 1993, HENKE et al. 1996) eingesetzt und ist bereits bestehend aus dem α_2 -Agonisten Medetomidin, dem Benzodiazepin Midazolam und dem Opioid Fentanyl und deren Antagonisten Atipamezol, Flumazenil und Naloxon bei Kaninchen (ASTNER 1998), Ratten (MANTEL 1999), Hamstern (NEFF 2000), Gerbils (HENKE et al. 2000b, SCHNEIDER 2000), Mäusen (ENGLERT in Vorb.) und Chinchillas (RÖLTGEN 2002) etabliert. Unmittelbar nach der Antagonisierung dieser Kombinationsanästhesie wird jedoch regelmäßig sogar bei gesunden Tieren im Experiment ein ca. fünf Minuten andauernder massiver Blutdruckabfall beobachtet (ASTNER 1998, MANTEL 1999, HENKE 2000a, PERANTONI 2000, HENKE 2000b, SCHNEIDER 2000, NEFF 2000).

Daher stellt sich die Frage, ob die ursprüngliche Intention dieser Anästhesiemethode, auch bei Narkosezwischenfällen rasch antagonisieren zu können, überhaupt empfehlenswert ist oder ob eine Antagonisierung bei Risikopatienten, z.B. nach Blutverlust im hypovolämisch-hämorrhagischen Schock, erst recht das Überleben des Patienten erschweren würde.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Auswirkungen der VAA auf die Vitalparameter und hier vor allem die Hämodynamik von Ratten im hämorrhagischen Schock zu ermitteln.

Zur Provokation des hypovolämisch-hämorrhagischen Schockes wird den Tieren über einen bestimmten Zeitraum Blut aus einem Katheter in der V. jugularis entzogen, und die Ratten werden so, je nach Versuchsgruppe, auf verschiedene, vorgegebene, hypotensive Blutdruckwerte eingestellt. Danach erfolgt die Antagonisierung und weitere Beobachtung der Tiere über eine Stunde.

Zudem wird in der vorliegenden Narkosestudie nach einer praktikablen Prophylaxe- bzw. Therapiemöglichkeit durch Volumensubstitution für die durch den hämorrhagischen Schock entstandenen Kreislaufveränderungen gesucht.

MITTMANN et al. (1976) und GLICK et al. (2002) beobachten in ihren Versuchen mit Tieren im hämorrhagischen Schock einen rapiden Anstieg der Herzfrequenz. Da durch den Blutverlust auch der mittlere arterielle Blutdruck sinkt, ist auch ein Abfall des Rate Pressure Productes zu erwarten, wie es SEYDE und LONGNECKER (1984) in ihrer Arbeit zum anästhetischen Einfluss auf die regionale Hämodynamik bei Ratten im Volumenmangelschock beschreiben. TOTAPALLY et al. (2003) beschreiben die Entstehung einer kompensierten metabolischen Azidose mit Abfall des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes, Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung und Abfall der arteriellen Bikarbonatkonzentration und der Basenabweichung bei Ratten im hämorrhagischen Schock.

Um den Einfluss der Narkose und ihrer Antagonisierung auf die Ratten im Volumenmangelschock möglichst gut beurteilen zu können, werden Atemfrequenz, Pulsfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck und Rate Pressure Product ab dem Beginn des Blutentzuges bis 10 Minuten nach der Antagonisierung alle 5 Minuten ermittelt. Damit der Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes und das Rate Pressure Product nach Gabe der Antagonisten genau dokumentiert werden kann, erfolgt nach Antagonisierung der Ratten fünf Minuten lang eine stete Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes und bei seinem Tiefstwert eine zusätzliche Bestimmung der Herzfrequenz. Die arteriellen Blutgase werden vor dem Blutentzug, vor Injektion der Antagonisten, sowie 30 und 60 Minuten nach Antagonisierung gemessen. Blutglukose und Hämatokrit werden als Basiswert zwei Tage vor Versuchsbeginn im Wachzustand bestimmt und weiter nach dem Blutentzug und 60 Minuten nach Applikation der Antagonisten.

Um eine eventuelle Einschätzung des Allgemeinbefindens der Ratten am Versuchsende geben zu können, werden die Tiere vor ihrer Euthanasie klinisch bewertet. Hierzu werden die Hauptpunkte äußeres Erscheinungsbild der Ratten, Futter und Wasser, Verhalten, sowie

klinische Veränderungen der Körpertemperatur, Atem- und Herzfrequenz ermittelt und bewertet.

4.2 Ergebnisse

In den nachstehenden Kapiteln werden zum Teil einzelne Wachwerte der Ratten mit dem in Kap. 2.3 (S. 20f) angegebenen Referenzbereich für wache Ratten verglichen.

4.2.1 Temperatur

Da die Körpertemperatur der Ratten während der gesamten Narkosedauer durch eine digitale Heizplatte annähernd konstant gehalten wird, liegt die Temperatur in allen Versuchsreihen im vorgegebenen Bereich. Ein kontinuierlicher Temperaturabfall, wie ihn MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) trotz exogener Wärmezufuhr in ihren Arbeiten beschreiben, konnte nur in geringem Maße in den ersten 20 Minuten der Narkose beobachtet werden. Er ist wahrscheinlich auf eine Dämpfung des Thermoregulationszentrums durch das Opioid Fentanyl (BLAIR 1971) und vor allem auf die temperatursenkende Wirkung von Medetomidin (MACDONALD et al. 1989, VAINIO 1989, HALL und CLARKE 1991) zurückzuführen.

In den Versuchsreihen 70 und 40 ist durch den Blutentzug eine geringe Erhöhung der Körpertemperatur feststellbar, welche eventuell auf einen gesteigerten Stoffwechsel in dieser Schockphase hinweist (ERHARDT und LENDL 2002).

Auch nach Antagonisierung wird ein Auskühlen der Tiere durch die Verwendung einer Wärmematte verhindert, wodurch sich die Temperatur in der ersten halben Stunde der Beobachtungsphase kaum verändert. Danach ist bis Beobachtungsende eine geringe Erhöhung der Körpertemperatur aller Tiere messbar, da wahrscheinlich nach dieser Zeit das Temperaturregulierungsvermögen der Ratten nicht mehr gedämpft ist und die Körpertemperatur der Tiere zusätzlich durch die exogene Wärmezufuhr steigt.

4.2.2 Herz-Kreislaufsystem

4.2.2.1 Pulsfrequenz

Die Pulsfrequenz wird in der Narkosephase durch das Pulsoximeter ermittelt und in der Phase nach der Antagonisierung der Tiere durch Auszählen der Blutdruckkurven auf dem Monitor des Blutdruckmessgerätes errechnet.

Die Narkosewerte aller Versuchsreihen liegen erwartungsgemäß unter den in der Literatur angegebenen Wachwerten und stimmen mit den Messungen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) überein. Diese Bradykardie ist hauptsächlich auf den α_2 -Rezeptor-Agonisten Medetomidin zurückzuführen, welcher bei zahlreichen Tierarten eine oft massive Reduktion der Herzfrequenz hervorruft (VAINIO 1989, MACDONALD und VIRTANEN 1992, CLARKE 1993). Auch Fentanyl erniedrigt geringgradig die Herzfrequenz (FREYE 1999, PADDLEFORD und ERHARDT 1992), während sie durch Midazolam kaum beeinflusst wird (HALL und CLARKE 1991, PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Die Pulsfrequenz aller Versuchsreihen erhöht sich während der Narkosephase geringfügig. In den Versuchsreihen 70 (S. 50f) und 40 (S. 52f) folgt ab dem Zeitpunkt des Blutentzuges $t=45$ ein steiler Anstieg der Werte, was auch mit den bei MITTMANN et al. (1976), GLICK et al. (2002) und TOTAPALLY et al. (2003) beschriebenen Ergebnissen im hämorrhagischen Schock übereinstimmt. Diese Erhöhung der Herzfrequenz kommt in der Kompensationsphase des Schocks durch freigesetzte Katecholamine zustande, welche sympatomimetisch wirken (ERHARDT und LENDL 2002b).

In der Versuchsreihe 70 kann man bis zum Zeitpunkt $t=65$ gleichbleibend hohe Werte beobachten, die bis zur Antagonisierung der Tiere nur geringfügig sinken. Nur die Gruppe 70vA zeigt zum Zeitpunkt $t=65$ einen deutlichen Abfall der Pulsfrequenz, welche aber noch geringgradig über den Werten vor dem Blutentzug liegt. Die sinkende Herzfrequenz dieser Gruppe ist vermutlich auf die i.v. Infusion von Ringer-Lösung zurückzuführen. Auch GLICK et al. (2002) beschreiben in ihrer Arbeit ein Absinken der Herzfrequenz nach intravenöser Flüssigkeitszufuhr bei Hunden im hämorrhagischen Schock.

Die Pulsfrequenz der Tiere im schweren hämorrhagischen Schock sinkt hingegen ab $t=55$ deutlich und erreicht in den meisten Gruppen Werte, die unter dem Ausgangswert vor Beginn des Blutentzuges liegen. Die Frequenzen der Prophylaxegruppen fallen hierbei weniger stark ab, was vermutlich auf die Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen ist.

Dieser Abfall der Pulsfrequenz im Volumenmangelschock wird auch in den Versuchen von WHIGHAM und WEIL (1966) und MITTMANN et al. (1976) beobachtet und tritt vor allem

beim Verlust von größeren Blutvolumina auf. Er kennzeichnet die fortgeschrittene Phase der Dezentralisation und Dekompression des Kreislaufes im Schockgeschehen am Übergang zur paralytischen Schockphase (ERHARDT und LENDL 2002).

Nach der Antagonisierung der MMF-Narkose ergibt sich ein deutlicher Anstieg der Pulsfrequenz aller Versuchsreihen. Dieser Effekt ist auf die spezifischen Antagonisten Atipamezol, Flumazenil und Naloxon zurückzuführen und auch in den Versuchen von ASTNER (1998), MANTEL (1999), PERANTONI (2000), SCHNEIDER (2000) und NEFF (2000) beschrieben. Die Herzfrequenz aller Versuchsreihen liegt bereits 3 Minuten nach Applikation der Antagonisten signifikant über den Narkoseausgangswerten zur Zeit $t=0$ und steigt in diesem Zeitraum in der Versuchsreihe 70 in den Prophylaxegruppen (70vA, 70pA, 70cA) deutlicher an als in den übrigen Gruppen dieser Versuchsreihe, da das bereits bei $t=60$ injizierte Flüssigkeitsvolumen den Tieren zu diesem Zeitpunkt schon zum Ausgleich des moderaten Volumenmangels zur Verfügung steht.

Die Pulsfrequenz erreicht in den Versuchsreihen K und 70 nach 10 Minuten Werte, die im Referenzbereich für wache Ratten liegen (S. 20) und über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten werden. Die Gruppen KA- und 70A-, in denen keine Ringerlösung verabreicht wird, weisen bis $t=80$ den langsamsten Anstieg und die niedrigsten Werte auf. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass entweder keine Flüssigkeitszufuhr stattfand. In der Versuchsreihe 40 hingegen steigt die Herzfrequenz der Ratten ca. 30 Minuten lang stetig an und erreicht nach weiterer langsamer Erhöhung erst eine Stunde nach Verabreichung der Antagonisten die Werte der Versuchsreihen K und 70. Eine Ausnahme bildet hier die Gruppe 40vA, bei der die Pulsfrequenz nach der Antagonisierung sofort steil ansteigt und bereits nach 10 Minuten Höchstwerte erreicht, welche bis zum Zeitpunkt $t=110$ wieder geringgradig abfallen. Dieses rasche Erreichen der Pulsfrequenzreferenzwerte ist auf die sofortige Auffüllung des Kreislaufes mittels i.v. Infusion zurückzuführen.

4.2.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

In der vorliegenden Arbeit beginnt die Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes erst 40 Minuten nach Applikation der MMF-Narkose. Daher ist der typische biphasische Blutdruckverlauf unter dem Einfluss von Medetomidin, der von verschiedenen Autoren beschrieben (SAVOLA 1989, VAINIO 1990) und von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) in ihren Anästhesiestudien bestätigt wurde, hier nicht zu beobachten.

Allerdings ist in allen Versuchsreihen ein kontinuierlicher Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Narkosephase zu erkennen, wie er auch in den Arbeiten von ASTNER (1998), MANTEL (1999), HENKE et al. (2000a), PERANTONI (2000), HENKE et al. (2000b), SCHNEIDER (2000) und NEFF (2000) für andere Nager beschrieben ist. Dieser Blutdruckabfall ist im Wesentlichen durch die Wirkung des Medetomidins an zentralen α_2 -Rezeptoren zu erklären (LAMMINTAUSTA 1991, VAINIO 1997). Die gemessenen Werte in der Narkosephase liegen jedoch insgesamt etwas über den festgestellten Werten von MANTEL (1999). Dies kommt wahrscheinlich durch eine erhöhte Sauerstoffkonzentration (S. 128f) zustande. Die Sauerstoffkonzentration beeinflusst den peripheren Gefäßwiderstand und verändert so das Blutvolumen in den Gefäßen (TORBATI et al. 1979). Da den Ratten während des gesamten Versuches Sauerstoff über einen Nasenkonus zugeführt wird, wobei die Einatemluft hierbei eine Sauerstoffanreicherung von ca. 70 bis 80% enthält, erhöht sich nach Inhalation von Sauerstoff der mittlere arterielle Blutdruck durch Ansteigen des peripheren Gefäßwiderstandes (SUZUKI et al. 2002).

Ab $t=45$ kommt es in den Versuchsreihen 70 (S. 56ff) und 40 (S. 59ff) durch den Blutentzug zu einem Absinken der Werte, wobei die vorgegebenen hypotonen Blutdruckwerte in der Versuchsreihe 70 nach 5 Minuten und in der Versuchsreihe 40 mit schwerem Schock wegen Entnahme größerer Mengen Blutes erst einige Minuten später erreicht werden. Während sich der mittlere arterielle Blutdruck der Gruppen 70A-, 70Ac, 40A- und 40Ac bis zur Antagonisierung der Tiere wegen fehlender Flüssigkeitszufuhr kaum verändert, ist in den übrigen Gruppen ein geringer Anstieg zu beobachten. Vor allem die Gruppen mit i.v. Prophylaxe zeigen in allen Versuchsreihen in den ersten 5 Minuten einen steilen Anstieg der Blutdruckkurve, wobei hierbei die Höhe des Anstieges mit der entnommenen Blutmenge korreliert. Dieser Blutdruckanstieg in den Prophylaxegruppen ist durch das zugeführte Flüssigkeitsvolumen erklärbar, das bei den i.v. Gruppen direkt in den Kreislauf eingebracht wird und so umgehend blutdrucksteigernd wirken kann.

Wie bei Kaninchen (ASTNER 1998), Hamstern (NEFF 2000) und Gerbils (HENKE et al. 2000b, SCHNEIDER 2000) beobachtet und auch bei den Ratten bereits beschrieben, (MANTEL 1999, HENKE et al. 2000a, PERANTONI 2000) kommt es nach Antagonisierung der MMF-Narkose in allen Versuchsreihen zu einem signifikanten Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes, welcher seinen Tiefststand nach ca. 3 Minuten erreicht. Dieser Effekt ist vermutlich auf den Antagonisten Atipamezol zurückzuführen, da VAINIO (1990) nach Gabe von Atipamezol bei mit Medetomidin sedierten Hunden ähnliche Wirkung beschreibt. Wahrscheinlich bedingt die schnelle Antagonisierung von Medetomidin an postsynaptischen

α_2 -Adrenozeptoren ein rasches Beenden des vasokonstriktorischen Effektes und ein daraus folgendes plötzliches Weitstellen der peripheren Blutgefäße. Diese Gefäßdilataion führt zum deutlichen Blutdruckabfall.

Die Werte sinken hierbei in den Versuchsreihen K (Tab. 15, S. 55) und 70 (Tab. 16, S. 58) insgesamt auf rund 64%, in der Versuchsreihe 40 (Tab. 17, S.61) auf 71,5% des Vorwertes. Diese Beobachtung stimmt in den Gruppen ohne Blutentzug der Versuchsreihe K mit dem ermittelten Blutdruckabfall von MANTEL (1999), PERANTONI (2000) und SCHNEIDER (2000) überein. In den Gruppen mit i.v. Prophylaxe ergibt sich in allen Versuchsreihen ein absoluter Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes um rund 39 mmHg, der in den Versuchsreihen 70 und 40 wegen des höheren Ausgangswertes dieser Prophylaxegruppe deutlich größer ist als in den anderen Gruppen dieser Versuchsreihen. Der prozentuale Abfall des Blutdruckes beträgt dadurch in den i.v. Prophylaxegruppen im Vergleich zum Vorwert in der Versuchsreihe 70 (VR 70) bei den Tieren mit moderatem Schock 40,2% und in der Versuchsreihe 40 (VR 40) mit schwerem Schock 44,9% und liegt somit eindeutig höher als der prozentuale Abfall der übrigen Gruppen dieser Versuchsreihen (VR 70 durchschnittlich 33,8%, VR 40 durchschnittlich 24,4%). Da die Ausgangswerte der i.v. Prophylaxegruppen in den Gruppen mit Blutentzug nach der Infusion zum Zeitpunkt $t=70$ über den Blutdruckwerten der anderen Gruppen liegen, ist nach der Antagonisierung auch ein steilerer Blutdruckabfall dieser Gruppen zu erwarten. In allen Versuchsreihen liegen die Tiefstwerte der i.v. Prophylaxegruppen nach der Antagonisierung zum Zeitpunkt $t=73$ jedoch immer noch deutlich über den Blutdruckwerten der übrigen Gruppen.

Durch die höheren Ausgangswerte ist insgesamt der absolute Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes in mmHg in den Prophylaxegruppen etwas höher als in den übrigen Gruppen.

In der Versuchsreihe K ohne Blutentzug liegen die Tiefstwerte der s.c und der i.p.

Prophylaxegruppe zum Zeitpunkt $t=73$ dadurch geringfügig unter den Blutdruckwerten der Therapie- bzw. Kontrollgruppe. In der Versuchsreihe mit moderatem Blutentzug liegen die Werte der s.c. und i.p. Prophylaxegruppe nahezu im gleichen Bereich, in der Versuchsreihe mit schwerem Schock über den Blutdruckwerten der Therapie- bzw. Kontrollgruppen.

Der Blutdruck verhält sich dem Blutverlust entsprechend und weist, sowohl prozentual als auch absolut, verglichen mit den Ausgangswerten zum Zeitpunkt $t=45$, den stärksten Abfall in der Versuchsreihe 40 und den niedrigsten Abfall in der Versuchsreihe K auf.

Lebensbedrohliche Zustände bzw. Todesfälle traten unmittelbar nach dem plötzlichen Blutdruckabfall jedoch in keiner der Gruppen auf.

Bereits zum Zeitpunkt $t=75$ kommt es wieder zu einem deutlichen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes aller Versuchsreihen, was auch in den Arbeiten von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) zu beobachten war. Dieser Anstieg ist hauptsächlich durch die Antagonisierung des hypotensiven Effektes von Medetomidin zu erklären (SAVOLA 1989, VAINIO 1997). In den Versuchsreihen K und 70 erhöht sich der bereits im Referenzbereich liegende mittlere arterielle Blutdruck noch geringfügig bis zum Zeitpunkt $t=90$ und weist dann im weiteren Verlauf bis Beobachtungsende in allen Gruppen nur geringe Schwankungen auf. In der Versuchsreihe 40 steigt der mittlere arterielle Blutdruck deutlich langsamer bis zur Zeit $t=100$ an und verläuft dann relativ gleichmäßig bis Beobachtungsende. Dieser langsamere Anstieg war zu erwarten, da das intravasale Volumen der Versuchsreihe 40 nach dem größeren Blutentzug deutlich niedriger ist als das der übrigen Versuchsreihen. Nur in der Gruppe 40vA kann durch die Volumenzufuhr durch Infusion bis $t=75$ ein steiler Blutdruckanstieg ermittelt werden, welcher sich, wie auch in der Versuchsgruppe 70vA, bis $t=90$ noch geringfügig erhöht und dann 20 Minuten lang leicht abfällt.

Die Endwerte aller Versuchsgruppen mit Blutentzug liegen zwar deutlich über den Werten des initialen Blutdruckabfalls zum Zeitpunkt $t=73$, erreichen jedoch erwartungsgemäß in der Wachphase wegen des fehlenden Blutvolumens nicht die Blutdruckwerte, welche sie vor dem Blutentzug aufwiesen. In der Versuchsreihe 70 liegen die Werte im Durchschnitt 16,3% und in der Versuchsreihe 40 sogar 32,7% unter den Blutdruckwerten zum Zeitpunkt $t=45$ und lassen eine deutliche Korrelation zur entzogenen Blutmenge erkennen.

Die Gruppen der Versuchsreihe 70 weisen untereinander zu Beobachtungsende $t=130$ keine signifikanten Unterschiede auf. Die Gruppen 40vA und 40cA der Versuchsreihe 40 hingegen liefern zu diesem Zeitpunkt die höchsten Werte. Die dritte Prophylaxegruppe, die Gruppe 40pA, zeigt hier moderate Blutdruckwerte, die Gruppen 40A- und 40Ac die niedrigsten Werte dieser Versuchsreihe, die sogar unter dem Referenzbereich liegen.

Daraus ist ersichtlich, dass bei den Ratten mit moderatem Schock eine therapeutische bzw. prophylaktische Flüssigkeitszufuhr die arteriellen Blutdruckverhältnisse nur zu Beginn der Erholungsphase ca. eine halbe Stunde lang etwas verbessern kann. Nach einstündiger Beobachtung sind jedoch diesbezüglich keine Unterschiede mehr erkennbar.

Bei den Tieren mit schwerem Blutverlust hingegen zeigt eine prophylaktische Flüssigkeitsgabe über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich bessere Blutdruckwerte.

4.2.2.3 Rate Pressure Product

Das Rate Pressure Product wird errechnet aus dem Produkt von Herzfrequenz und systolischen Blutdruck und dient als Index für den myocardialen Sauerstoffverbrauch (SEYDE und LONGNECKER 1984). Da in der vorliegenden Arbeit nur der mittlere arterielle Blutdruck bestimmt wird, wird das Rate Pressure Product hier aus dem Produkt von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck ermittelt und liegt somit unter den in der Literatur angegebenen Werten.

Erwartungsgemäß liegt das Rate Pressure Product aller Versuchsreihen in der Narkosephase unter den Referenzwerten für wache Ratten, welches vor allem auf die niedrigere Pulsfrequenz in der Narkose zurückzuführen ist.

Nach dem Blutentzug kommt es in den Versuchsreihen 70 (S. 64f) und 40 (S. 66f) zu einem starken Absinken des Rate Pressure Productes, wobei der Abfall wiederum mit der entnommenen Blutmenge korreliert und in der Versuchsgruppe 40 signifikant niedrigere Werte erreicht. Dieser Abfall des Rate Pressure Productes nach Blutentzug wird auch in den Versuchen von SEYDE und LONGNECKER (1984) beschrieben und tritt vor allem wegen des abfallenden Blutdruckes auf. Das Rate Pressure Product verläuft dann bis zur Antagonisierung der Ratten in allen Versuchsreihen weitgehend konstant. Eine Ausnahme bilden vor allem die Gruppen 70vA und 40vA, die ab $t=60$ einen deutlichen Anstieg der Werte aufweisen, der mit der Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdruckes dieser Gruppen durch intravenöse Volumensubstitution einhergeht. Während auch die s.c. und i.p. Prophylaxegruppen der Schockversuchsreihen K und 70 hier einen geringen Anstieg des Rate Pressure Productes zeigen, ist in den Therapie- bzw. Kontrollgruppen dieser Versuchsreihen kein Anstieg erkennbar.

SEYDE und LONGNECKER (1984) stellen eine positive Korrelation zwischen myocardialen Blutfluss und Rate Pressure Product her. Es ist also wahrscheinlich, dass die Prophylaxegruppen und hier besonders die Gruppen 70vA und vor allem 40vA ab $t=60$ durch den Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes nach der Infusion auch eine bessere Blutversorgung des Myocards aufweisen.

Nach der Antagonisierung der Tiere ist ein signifikantes Absinken des Rate Pressure Productes aller Versuchsreihen zu erkennen, das auf den deutlichen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes nach Antagonistengabe zurückzuführen ist und ebenfalls seinen Tiefststand nach 3 Minuten erreicht. Die Werte sinken hierbei wegen des Pulsfrequenzanstieges zu diesem Zeitpunkt prozentual weniger als der mittlere arterielle Blutdruck der entsprechenden Gruppen, d.h. um durchschnittlich 23% (Versuchsreihe K,

S. 62f) bis 26% (Versuchsreihe 40, S.66f). Der Abfall des Rate Pressure Productes ist in der Gruppe 40vA der Versuchsreihe mit schwerem Schock wegen der infusionsbedingten höheren Ausgangswerte in dieser Gruppe steiler. Dennoch liegen die Tiefstwerte der i.v. Prophylaxegruppen aller Versuchsreihen bei $t=73$ deutlich über den Werten der anderen Gruppen der entsprechenden Versuchsreihen, was hauptsächlich durch die höheren Blutdruckwerte dieser Gruppen zu diesem Zeitpunkt zu erklären ist.

Ab $t=75$ ist ein deutlicher Anstieg des Rate Pressure Productes aller Versuchsreihen zu erkennen. In den Versuchsreihen K und 70 werden bereits 10 bis 20 Minuten nach Antagonisierung der Ratten Höchstwerte erreicht, welche sich im weiteren Beobachtungsverlauf nur noch geringfügig ändern. Die Werte der Versuchsgruppe 70 mit moderatem Schock liegen jedoch tiefer als die der Versuchsgruppe K, was vermutlich auf die niedrigeren Blutdruckwerte dieser Versuchsreihe zurückzuführen ist. In der Gruppe KpA ergeben sich hierbei die höchsten Werte, die vor allem durch die hohe Pulsfrequenz dieser Gruppe bedingt sind. In der Versuchsreihe 40 mit schwerem Blutverlust steigt das Rate Pressure Product 20 Minuten lang deutlich an und erhöht sich dann noch leicht bis Beobachtungsende. Dabei liegen die Endwerte dieser Versuchsreihe in allen Untergruppen deutlich unter den Werten der Versuchsreihe 70 und korrelieren wiederum mit der entnommenen Blutmenge. Eine Ausnahme bildet hierbei die Gruppe 40vA, deren Rate Pressure Product nach der Antagonisierung steil ansteigt und ab $t=90$ wieder auf das Niveau der übrigen Gruppen dieser Versuchsreihe absinkt. Die Werte spiegeln hierbei den rasanten Anstieg der Herzfrequenz und auch des mittleren arteriellen Blutdruckes nach Injektion der Antagonisten in dieser Gruppe wieder. Die s.c. Therapiegruppe der Versuchsreihe 40 zeigt nach der Antagonisierung niedrigere Werte und erreicht erst 10 Minuten vor Beobachtungsende den Bereich des Rate Pressure Productes der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied, der jedoch nicht signifikant ist, ergibt sich aus der geringfügig niedrigeren Pulsfrequenz und dem niedrigeren mittleren Blutdruck in dieser Gruppe nach der Antagonisierung.

Zusammenfassend ergibt sich aus den genannten Werten im Herz- und Kreislaufsystem ein deutlich besseres Abschneiden der Prophylaxegruppen vor allem bei den Tieren mit schwerem Blutverlust. Während in der Versuchsreihe K ohne Blutentzug durch die therapeutische bzw. prophylaktische Flüssigkeitszufuhr weder positive noch negative Veränderungen beobachtet werden konnten, lässt die Versuchsreihe 70 mit moderatem Schock vor allem in der ersten halben Stunde nach Antagonisierung der Ratten bessere

Gesamtergebnisse in den Prophylaxegruppen erkennen. In der Versuchsreihe 40 mit schwerem hämorrhagischen Schock liefern die Prophylaxegruppen über den gesamten Zeitraum nach der Antagonisierung bessere Herz- und Kreislaufwerte. Hierbei liefern die Endwerte der i.v und besonders der s.c Gruppen die besten Ergebnisse. Die Therapiegruppen weisen hingegen im Vergleich zu den Kontrollgruppen ohne Flüssigkeitssubstitution keinerlei Vorteile auf, was wahrscheinlich auf die späte Gabe von Ringer-Lösung und dadurch schlechtere Resorbierbarkeit zurückzuführen ist, da sich die Tiere zum Zeitpunkt der Applikation bereits in einem fortgeschrittenen Schockstadium befinden.

4.2.3 Atemsystem und Säure-Basenhaushalt

4.2.3.1 Atemfrequenz

In der Narkosephase liegen die ermittelten Werte aller Versuchsreihen deutlich unter den in der Literatur angegebenen Wachwerten. Der Abfall der Atemfrequenz ist vor allem auf die atemdepressive Wirkung von Fentanyl zurückzuführen (FREYE et al. 1983, EBERT et al. 2002). Allerdings wird auch durch Medetomidin (HALL und CLARKE 1991) und Midazolam (REVES et al. 1985) eine geringe Atemdepression hervorgerufen, vor allem, da sie ihre Wirkung mit Fentanyl potenzieren (ENGLAND und CLARKE 1989, WHITWHAM 1995). Die gemessenen Atemfrequenzen stimmen mit den Werten von MANTEL (1999) überein und liegen allgemein etwas unter den Werten von PERANTONI (2000).

Wie auch in den Arbeiten von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) ist in der gesamten Narkosephase ein geringer Abfall der Werte zu erkennen, welcher in der Versuchsreihe 70 (S. 44f) und 40 (S. 46f) durch den Blutentzug unterbrochen wird, da dort ab dem Zeitpunkt $t=45$ bereits ein deutlicher Anstieg der Atemfrequenz zu verzeichnen ist, der ca. 10 Minuten anhält. In der Versuchsreihe 40 sind bei diesem Anstieg allgemein etwas höhere Werte zu beobachten als in der Versuchsreihe 70. Dies ist durch eine Hyperventilation während des Blutentzuges zu erklären und auch in den Versuchen von MITTMANN et al. (1976) beschrieben. Der Körper gleicht durch die Hyperventilation den durch verlangsamte Blutströmung entstehenden Sauerstoffmangel und Kohlendioxidüberschuss aus.

Die Atemfrequenz der Versuchsreihen 70 und besonders 40 fällt ab $t=55$ wieder ab. Dies stimmt mit den Beobachtungen von MITTMANN et al. (1976) überein, die den Abfall der Atemfrequenz am Ende der Oligämiephase auf einen möglicherweise geringeren cerebralen Blutfluss zurückführen.

Nach Antagonisierung der MMF-Narkose ist in allen Versuchsreihen ein deutlicher Anstieg der Atemfrequenz innerhalb von 5 Minuten bis auf die Referenzwachwerte zu beobachten, welcher mit den Arbeiten von ASTNER (1998), MANTEL (1999), PERANTONI (2000), SCHNEIDER (2000) und NEFF (2000) übereinstimmt. Diese rasche Erhöhung der Werte wird durch die Gabe der drei Antagonisten Atipamezol, Flumazenil und Naloxon hervorgerufen, die sowohl Wirkungen als auch Nebenwirkungen der verabreichten Anästhetika aufheben.

Ab $t=80$ ist wiederum ein geringer Abfall der Atemfrequenz in allen Versuchsreihen zu erkennen, die Werte bleiben jedoch im gesamten Verlauf im physiologischen Bereich. Dieses Absinken kann auch in den Versuchen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) beobachtet werden. Es ist vor allem dadurch zu erklären, dass die Tiere direkt nach dem Aufwachen eine vorübergehende Hyperventilation zeigen, die wahrscheinlich durch Aufregung hervorgerufen wird, da sich die Ratten in einer fremden Umgebung ohne große Bewegungsmöglichkeit befinden (Beobachtungsröhre). Im weiteren Verlauf gewöhnen sich die Ratten an ihr Umfeld, wodurch die Atemfrequenz dann wieder leicht abfällt.

Andererseits könnte das Absinken der Atemfrequenz im weiteren Verlauf der Narkosephase auch durch Refentanylisierung hervorgerufen werden, da der Antagonist Naloxon nur eine kurze Wirkdauer besitzt (FREYE et al. 1983).

In den i.p. Prophylaxegruppen der Versuchsreihen K und 70 tritt ca. eine halbe Stunde nach Antagonisierung der Ratten ein Abfall der Atemfrequenz auf. Dieser ist zwar statistisch nicht signifikant, aber es zeigt sich bei einzelnen Tieren dieser Gruppen eine Dyspnoe, die eventuell auf einen zu hohen Druck auf das Zwerchfell der Tiere zurückzuführen ist, welcher durch ein zu großes i.p. Flüssigkeitsvolumen hervorgerufen sein könnte.

Um allerdings eine Aussage über die Effektivität der Atmung machen zu können, müssen zudem die Blutgaswerte analysiert werden.

4.2.3.2 Periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2)

Da den Tieren während des gesamten Versuches Sauerstoff nasal zugeführt wird, liegen die Werte aller Versuchsreihen zu allen Messzeitpunkten stets in Bereichen von 99,0% bis 100% ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen

4.2.3.3 Blutgase und Säure-Basen-Status

Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2)

Der P_aO_2 liegt während der gesamten Studie in allen Versuchsreihen mit durchschnittlich 300 bis 400 mmHg deutlich über den Referenzwerten für wache Ratten und auch über den gemessenen Werten in den Anästhesiestudien von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) (S. 71 - 76). Dieser hohe P_aO_2 kommt vermutlich dadurch zustande, dass den Tieren während des gesamten Versuches Sauerstoff über einen Nasenkonus zugeführt wird, wobei die Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft ca. 70 bis 80% beträgt. Das stimmt mit den Werten der Arbeit von SUZUKI et al. (2002) überein, bei der spontan atmenden Ratten reiner Sauerstoff verabreicht wird. Obwohl auch MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) in ihren Versuchen O_2 substituieren, könnte eine mögliche Erklärung für deren niedrigere Werte eine geringere Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft sein.

Der durch den Blutentzug bei TOTAPALLY et al. (2003) entstandene Anstieg des P_aO_2 tritt in der vorliegenden Arbeit nicht auf, da wahrscheinlich durch die stete Sauerstoffzufuhr der P_aO_2 -Ausgangswert zu hoch ist.

In den Versuchsreihen K und 70 ist in den verschiedenen Untergruppen kein einheitlicher Kurvenverlauf erkennbar. Die Werte weisen zu fast allen Messzeitpunkten nur geringe Schwankungen auf.

Auch der bei MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) gemessene Anstieg des P_aO_2 nach Antagonisierung, bei allerdings wesentlich niedrigeren Ausgangswerten, kann in den Versuchsreihen K und 70 nicht nachvollzogen werden. In der Versuchsreihe 40 jedoch steigen die P_aO_2 -Werte nach der Antagonisierung zum Zeitpunkt $t=100$ an und erreichen Werte von über 450 mmHg. Nur die i.v. Prophylaxegruppe im schweren Schock 40vA weist zu diesem Zeitpunkt leicht sinkende Partialdruckwerte auf, obwohl die Atemfrequenz dieser Gruppe der der übrigen entspricht. Der Anstieg der Werte kommt durch Hyperventilation im Vergleich zur Narkosephase zustande, wobei bei den Tieren der Gruppe 40vA vermutlich eine tiefere Atmung vorliegt. Die insgesamt höheren Ausgangswerte des P_aO_2 der Versuchsreihe 40, bedingt vor allem durch die i.p. und s.c. Prophylaxegruppen werden durch hohe Werte einzelner Tiere dieser Gruppen hervorgerufen.

Kohlendioxidpartialdruck ($P_a\text{CO}_2$)

Der $P_a\text{CO}_2$ aller Versuchsreihen weist zu Beginn der Messung zum Zeitpunkt $t=40$ Werte von durchschnittlich 60 mmHg auf. Diese extreme Hyperkapnie tritt in den Arbeiten von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) nicht auf und deutet laut MUIR (1993) auf eine akute ventilatorische Insuffizienz hin. Sie ist durch zu geringe CO_2 Abatmung und eventuell durch auftretende CO_2 Rückatmung verursacht, welche durch ein zu enges Anliegen des Nasenkonus bedingt sein könnte.

In der Versuchsreihe K (S. 77f) verändern sich die Werte zum Zeitpunkt $t=65$ kaum, während der $P_a\text{CO}_2$ der Versuchsreihe 70 (S. 79f) nach dem Blutentzug geringfügig und der der Versuchsreihe 40 (S. 81f) deutlich signifikant abfällt. Dieser Abfall der Werte, der mit der entzogenen Blutmenge korreliert, kommt durch die Hyperventilation während des hämorrhagischen Schockes zustande und wird auch in den Versuchen von MITTMANN et al. (1976) und TOTAPALLY et al. (2003) beschrieben. Die alveoläre Hyperventilation soll laut TOTAPALLY et al. (2003) kompensatorisch zur dort auftretenden metabolischen Azidose und einer eventuell eintretenden Hypoperfusion im Gewebe wirken.

Eine Ausnahme bildet hierbei die i.v. Prophylaxegruppe der Versuchsreihe 70 mit moderatem hämorrhagischen Schock, deren $P_a\text{CO}_2$ nach dem Blutentzug kaum abfällt. Wahrscheinlich weisen die Tiere dieser Gruppe durch die sofortige Auffüllung des Kreislaufes durch die i.v. Infusion eine tiefere Atmung auf, und zudem tritt ab Beginn der Infusion ein rasches Wiederabsinken der Atemfrequenz ein.

Nach der Antagonisierung fällt der $P_a\text{CO}_2$ aller Versuchsreihen weiter deutlich ab und erreicht in allen Gruppen Referenzwerte. Dieser Abfall stimmt auch mit den Beobachtungen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) überein, da es aufgrund der durch die Antagonisten aufgehobenen Atemdepression, Aufregung der Tiere oder eventuell auftretende Schmerzen zu einer Hyperventilation kommt und somit vermehrt CO_2 abgeatmet wird.

Während in den Versuchsreihen K und 70 der $P_a\text{CO}_2$ im weiteren Verlauf nur noch geringfügig abfällt und die Werte im Referenzbereich bleiben, tritt in der Versuchsreihe 40 mit schwerem Schock bis zum Beobachtungsende $t=130$ eine geringgradige Hypokapnie, vor allem in der Gruppe 40A- auf. Diese ist vermutlich durch alveoläre Hyperventilation und den Versuch der Kompensation der metabolischen Azidose bedingt (MUIR 1993), welches auch in den nachfolgenden Unterkapiteln näher erklärt wird.

pH-Wert

Der pH-Wert aller Versuchsreihen weist zu Messbeginn $t=40$ auf eine Azidose hin.

Dies stimmt mit den Beobachtungen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) überein, die im Narkoseverlauf eine respiratorische Azidose erkennen können.

Diese respiratorische Azidose ist auf die erhöhte CO_2 -Konzentration im Plasma zurückzuführen, die wiederum eine vermehrte Bildung von HCO_3^- und H^+ induziert (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS 1991).

Die pH-Werte der Versuchsreihe K (S. 83f) ändern sich in der Narkosephase nur geringfügig. Dabei sinken die Werte der Prophylaxegruppen leicht ab, während der pH-Wert der Therapiegruppe KAc gleich bleibt und in der Kontrollgruppe KA- sogar geringfügig ansteigt. Dieser Abfall des pH-Wertes der Prophylaxegruppen kann durch den niedrigeren pH-Wert von 5 bis 7 der zugeführten Ringer-Lösung hervorgerufen sein.

In den Versuchsreihen 70 und 40 (S. 85 - 88) ist hingegen nach dem Blutentzug ein leichter Anstieg der Werte zu beobachten. Die pH-Werte befinden sich hierbei allgemein immer noch im azidotischen Bereich und stimmen mit den gemessenen Werten von MITTMANN et al. (1976) überein, die - bei allerdings im Referenzbereich liegenden Ausgangswerten - ein Absinken des pH-Wertes im hämorrhagischen Schock durch das Entstehen einer metabolischen Azidose begründen. Der Anstieg des pH-Wertes ist in der vorliegenden Arbeit wahrscheinlich durch eine akute alveoläre Hyperventilation zu erklären (MUIR 1993). Durch den sinkenden P_aCO_2 sinkt auch das HCO_3^- etwas ab, da sich ein Teil des HCO_3^- zu CO_2 umwandelt und für diese Reaktion von den Nicht-Bikarbonatpuffern dauernd H^+ nachgeliefert werden (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS 1991). Dies führt zu einer schrittweisen Normalisierung des pH-Wertes, der langsam zu steigen beginnt. Hierbei zeigt die Gruppe 70vA der Versuchsreihe 70 als einzige einen geringen Abfall des pH-Wertes. Dieser könnte entweder auf eine geringere Hyperventilation in dieser Gruppe zurückzuführen sein oder ist durch den niedrigeren pH-Wert der intravenös zugeführten Lösung bedingt.

Nach der Antagonisierung der Tiere ist ein deutlicher Anstieg der pH-Werte aller Versuchsreihen bis auf die Referenzwerte zu verzeichnen. Auch MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) dokumentieren eine Normalisierung dieses Blutgasparameters nach Gabe der Antagonisten. In der Versuchsreihe 70 weist die Gruppe 70cA hierbei nur einen geringen Anstieg auf. Auch im weiteren Kurvenverlauf ist wie bei den Versuchen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) ein weiterer leichter Anstieg der pH-Werte zu beobachten, wobei sich die Werte noch im Referenzbereich bewegen. In den Gruppen KAc,

70pA und 40Ac ist zu diesen Zeitpunkten ein geringfügiger Abfall der pH-Werte zu verzeichnen, der jedoch statistisch nicht signifikant ist.

Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-)

Das HCO_3^- aller Versuchsreihen (S. 89 - 94) weist zu Messbeginn Werte auf, die über dem Referenzbereich liegen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Aussagen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) und ist wahrscheinlich durch die chronische Erhöhung des P_aCO_2 bedingt, der auch zu einer Erhöhung des HCO_3^- führt (MUIR 1993). Bei den Tieren der Versuchsreihe K verändert sich das HCO_3^- in der Narkosephase kaum. In den Versuchsreihen 70 und 40 hingegen ist nach dem Blutentzug ein Absinken der Werte feststellbar, der besonders deutlich in der Versuchsreihe 40 ist und bereits auf Höhe der Referenzwerte liegt. Dieser Abfall im Volumenmangelschock ist auch in den Versuchen von MITTMANN et al. (1976) beschrieben. TOTAPALLY et al. (2003) stellen in ihrer Studie eine Korrelation zwischen Absinken des HCO_3^- und der entnommenen Blutmenge her. Der Abfall der Werte, besonders im schweren Schock ist durch die alveoläre Hyperventilation in dieser Phase hervorgerufen, wobei vermehrt CO_2 abgeatmet wird. Dadurch sinkt wiederum auch das HCO_3^- , da sich ein Teil des HCO_3^- zu CO_2 umwandelt (SILBERNAGL und DESPOPOULOS 1991).

Nach Antagonisierung der Tiere ist ein deutlicher Abfall des HCO_3^- der Ratten aller Versuchsreihen bis auf die Höhe der Referenzwerte zu erkennen, der hier auch bei den Versuchen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) auftritt. Im weiteren Verlauf ist in der Versuchsreihe K eine allgemein gleichbleibende Tendenz, in der Versuchsreihe 70 sind leicht sinkende Werte und in der Versuchsreihe 40 weiter stark abfallende Werte zu beobachten, welche hier sogar unter den Referenzwerten liegen und auf eine durch alveoläre Hyperventilation kompensierte metabolische Azidose hindeuten (MUIR 1993).

Basenüberschuss (BE_a)

Der BE_a sämtlicher Versuchsreihen liegt zum Zeitpunkt $t=40$ im Referenzbereich. Wie in den Arbeiten von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) sind auch in der vorliegenden Studie leicht fallende Werte im BE_a während der Narkosephase aufgetreten. Der BE_a sinkt in den Versuchsreihen mit Blutentzug deutlicher, wie auch bei TOTAPALLY et al. (2003) beschrieben, erreicht aber nur in der Versuchsreihe 40 negative Werte.

Nach Antagonisierung der Ratten ist in der vorliegenden Arbeit ein deutlicher Abfall des BE_a s der Tiere aller Versuchsreihen zu beobachten (S. 95 - 100), der für die Entstehung einer

metabolischen Azidose spricht (SILBERNAGL und DESPOPOULOS 1991). Dieses Absinken des $BE_{a,s}$ widerspricht dem Anstieg der Werte nach der Antagonisierung in den Untersuchungen von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) bei allerdings deutlich negativen Ausgangswerten. Der BE_a ihrer Arbeiten liegt jedoch auch nach dem Anstieg stets im Negativen und stimmt mit den in der Kontrollversuchsreihe gemessenen Werten überein. Der BE_a weist nun in allen Versuchsreihen negative Werte auf, die, wie in den Versuchen von TOTAPALLY et al. (2003), mit der entzogenen Blutmenge korrelieren.

Auch in der nachfolgenden Phase tritt bis Beobachtungsende, außer bei den Gruppen KvA und KA- der Versuchsreihe K, ein weiteres Absinken der Werte ein. Die Werte der Tiere dieser Versuchsreihe liegen zu diesem Zeitpunkt nur geringgradig im negativen Bereich und stimmen mit den Endwerten von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) überein.

Der stark negative BE_a in den Schockgruppen entspricht den Untersuchungen von MITTMANN et al. (1976), die im schweren Schock deutlich erniedrigte Werte des BE_a feststellen und dies als ein Ergebnis der reduzierten Pufferkapazität aufgrund des verringerten Blutvolumens erklären.

Anzumerken ist, dass der BE_a bei den i.v. Prophylaxegruppen 70vA und 40vA in der Phase nach der Antagonisierung nur noch geringfügig abfällt und die höchsten Werte liefert. Der negativste Wert kann mit $-8,2$ bei den Tieren der Gruppe 40A- gemessen werden, bei denen im schweren Schock keine therapeutische bzw. prophylaktische Flüssigkeitssubstitution erfolgt.

4.2.4 Hämatokrit (Hkt)

Die Ausgangswerte des Hkt werden zwei Tage vor Versuchsbeginn im Wachzustand bestimmt und liegen in allen Versuchsreihen im Referenzbereich. In der Versuchsreihe K (S. 107f) ist im gesamten Versuchsablauf ein geringer Abfall des Hkt zu erkennen, der auf die Blutentnahme zur Bestimmung der Blutgase zurückzuführen sein könnte. In den Versuchsreihen 70 (S. 109f) und 40 (S. 111f) hingegen sinkt der Hkt nach dem Blutentzug deutlich ab, wobei das Absinken der Werte mit der entzogenen Blutmenge korreliert. Dieser initiale Hkt-Abfall im hämorrhagischen Schock ist auch in den Arbeiten von MITTMANN et al. (1976) und GLICK et al. (2002) beschrieben. Er ist auf das geringere zirkulierende intravasale Volumen zurückzuführen, welches zu einem Absinken des kapillären hydrostatischen Druckes führt. Dadurch kommt es wiederum zu einem Einstrom interstitieller

Flüssigkeit in den intravaskulären Raum (MITTMANN et al. 1976 , MUIR 1993, GLICK et al. 2002).

Am Beobachtungsende zum Zeitpunkt $t=130$ ist ein weiteres Absinken der Werte ersichtlich, welches besonders deutlich in der Versuchsreihe 40 ist und dort Hkt-Werte unter dem Referenzbereich erreicht. Dieses Absinken ist insgesamt in den Gruppen mit i.v. und i.p. Prophylaxe deutlicher ausgeprägt und lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die zugeführte Flüssigkeitsmenge zu einer weiteren Blutverdünnung führt. Auch GLICK et al. (2002) stellen in ihrer Arbeit einen weiteren Hkt-Abfall nach Flüssigkeitszufuhr fest, welcher mit der Flüssigkeitsmenge korreliert und durch Blutverdünnung bedingt ist.

4.2.5 Blutglukose (Glc)

Die Glukosevergleichswerte werden ebenfalls zwei Tage vor Versuchsbeginn im Wachzustand bestimmt. In allen Versuchsgruppen liegen diese Werte einheitlich im Referenzbereich.

Zum Zeitpunkt $t=60$ ist in allen Versuchsreihen ein deutlicher Anstieg der Blutglukose zu beobachten. Dieser Anstieg, der auch bei den Tieren ohne Blutentzug der Versuchsreihe K signifikant ist, kann im Wesentlichen auf die Wirkung von Medetomidin zurückgeführt werden und ist auch in den Arbeiten von RANHEIM et al. (2000) und AMBRISKO und HIKASA (2003) beschrieben. Medetomidin hemmt durch die Stimulation der α_2 -Rezeptoren in den pankreatischen β -Zellen die Insulinsekretion, was wiederum zu einer Hyperglykämie führt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992, CLARKE 1993, FREY et al. 2000).

AMBRISKO und HIKASA (2003) vertreten jedoch die Theorie, dass die α_2 -Adrenozeptoragonisten den Glukoseplasm Spiegel, ungeachtet von Insulin, durch Glykogenolyse in der Leber ansteigen lassen.

Außerdem kann es auch durch Fentanyl aufgrund der atemdepressiven Wirkung, im Falle einer Hypoxie, zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen (DHASMANA et al. 1982), da das entstehende Laktat zu Glukose umgebaut werden kann.

In den Versuchsreihen 70 und 40 mit Volumenmangelschock sind nach dem Blutentzug deutlich höhere Glukosewerte messbar (S. 103 - 106). Der höhere Anstieg der Blutglukose im hämorrhagischen Schock ist laut WENNERBERG et al. (1984) sowohl von der Geschwindigkeit (CAREY et al. 1976) als auch von der Schwere (CAREY et al. 1970) des Blutverlustes abhängig. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein, in

der der Glukoseanstieg zum Zeitpunkt $t=60$ mit der entzogenen Blutmenge korreliert und besonders hohe Werte in der Versuchsreihe 40 aufweist. Diese Hyperglykämie ist laut FARNEBO et al. (1977) und PATTERSON STONE et al. (1977) auf eine Erhöhung der Leberglykogenolyse zurückzuführen.

WENNBERG et al. (1984) sehen in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen einer höheren und länger anhaltenden Hyperglykämie und dem dadurch verbundenen längeren Überleben von Ratten nach Blutverlust.

Zu Beobachtungsende am Zeitpunkt $t=130$ ist ein deutlicher Abfall der Glukosewerte aller Versuchsreihen zu erkennen. In der Versuchsreihen K und 70 fällt die Blutglukose wieder in den Bereich der Ausgangswerte ab und erreicht in den Gruppen KvA und KpA im Vergleich zu den Ausgangswerten sogar signifikant niedrigere Werte, welche aber alle im Referenzbereich liegen. Diese könnten durch Blutverdünnung infolge der Flüssigkeitssubstitution hervorgerufen sein. Die Blutglukosewerte der Versuchsreihe 40 sind zu diesem Zeitpunkt noch geringgradig erhöht.

Der Abfall der Blutglukose zum Zeitpunkt $t=130$ lässt sich vor allem durch die Antagonisierung der MMF-Narkose erklären, wodurch sämtliche Wirkungen und auch Nebenwirkungen der Agonisten aufgehoben werden. Diese Aufhebung der Medetomidin induzierten Hyperglykämie durch Atipamezol bestätigen auch RANHEIM et al. (2000) in ihrer Arbeit an Rindern und Schafen. Auch AMBRISKO und HIKASA (2003) beschreiben ein Absinken des Glukosespiegels nach Gabe von Atipamezol bei Hunden, welcher jedoch dosisabhängig ist.

Außerdem kommt es in der Spätphase des hämorrhagischen Schockes zu einem Absinken des Blutglukosespiegels (PATTERSON STONE et al. 1977). Diese Hypoglykämie ist bedingt durch Hypoxie, welche zu einer schlechteren Glukosemobilisation aus Glykogen und einer mangelhaften glukoneogenetischen Kapazität der Leber führt (WENNBERG et al. 1984). In allen Versuchsreihen weist die Gruppe A- zum Zeitpunkt $t=130$ die höchsten Blutzuckerwerte auf. Diese Beobachtung und die höheren Endwerte der Versuchsreihe 40 sind vermutlich auf eine Hämokonzentration zurückzuführen.

4.2.6 Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130

Zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei t=130 werden die Tiere aller Gruppen vor ihrer Euthanasie klinisch bewertet, um das Allgemeinbefinden der Ratten und deren Gesundheitszustand zu diesem Zeitpunkt beurteilen zu können.

In der Versuchsreihe K ohne Blutentzug (S. 114) werden hier 70% (KpA, KcA) bis 78% (KA-) der Ratten mit 0 Punkten bewertet, d.h. es sind in dieser Versuchsreihe also bei den meisten Tieren aller Gruppen keine oder nur vereinzelt geringfügige Veränderungen festzustellen. Eine höhere Punktezahl und somit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Tiere wird in dieser Reihe meist durch die Bewertung der Parameter Verhalten und äußeres Erscheinungsbild hervorgerufen. Hierbei sind die Unterpunkte Temperament, Bewegung und Haltung, Fellbeschaffenheit, Putzverhalten betroffen, deren Beeinträchtigung vor allem durch das Eingeschlossensein der Ratten in der Beobachtungsröhre zu erklären ist. Die vier Gesamtpunkte der Gruppe KpA in der 3-Punktebewertung sind durch ein einzelnes Tier hervorgerufen, welches gegen Beobachtungsende schwere Verhaltensabweichungen sowie Dyspnoe aufweist und kaum noch auf Stimuli reagiert. Die Atembeschwerden, die ab i.p. Gabe der 30 ml Ringer-Lösung auftraten und sich 30 Minuten nach der Antagonisierung zunehmend verstärkten, könnten ein Hinweis auf ein zu großes verabreichtes Volumen sein, das vermutlich Druck auf das Zwerchfell ausübt.

In der Versuchsreihe 70 mit moderatem Schock (S. 115) werden noch bei 58% (70A-) bis 69% (70vA) der Ratten keine oder nur vereinzelt geringfügige Abweichungen in den verschiedenen Bewertungsparametern gefunden. Ca. ein Viertel der Tiere aller Gruppen der Versuchsreihe 70 zeigt zu diesem Zeitpunkt geringgradige Veränderungen, die vor allem durch eine geduckte Haltung, gesträubtes Haarkleid, herabgesetztes Putzverhalten, Temperament und Bewegungslust gekennzeichnet sind. Die Ratten der Therapie- bzw. Prophylaxegruppen unterscheiden sich klinisch zu Beobachtungsende bei t=130 kaum voneinander, während die Tiere der Gruppe 70A- ohne Flüssigkeitzufuhr vermehrt geringfügige Abweichungen im Allgemeinbefinden aufzeigen.

47% (40pA) bis 57% (40vA) der Ratten der Versuchsreihe 40 mit schwerem Blutverlust (S. 116) weisen zu Beobachtungsende keine oder ebenfalls nur vereinzelt geringfügige Veränderungen im Allgemeinbefinden auf. Die Tiere der i.v. Prophylaxegruppe 40vA erhalten zudem in der 1-Punktebewertung weitere 35%, womit in dieser Gruppe zu Versuchsende bei t=130 insgesamt rund 92% der Ratten keine oder nur geringgradige Abweichungen erkennen lassen und keine Tiere mit schweren Abweichungen von den physiologischen Parametern vorhanden sind. Auch in der s.c. Prophylaxegruppe 40cA werden

bei 83% der Tiere keine oder nur geringgradige Veränderungen festgestellt und nur 4% der Ratten werden mit drei Punkten beurteilt, was einer schweren Abweichung in den Bewertungsparametern entspricht.

In den übrigen Gruppen der Versuchsreihe 40 werden bei 7% (40A-, 40pA) bis sogar 10% (40Ac) der Tiere schwere Abweichungen von den physiologischen Parametern festgestellt. Die Tiere befinden sich teilweise in Seitenlage, reagieren kaum noch auf Stimuli, die Zwischenzehenreflexe sind negativ. Drei Tiere der Gruppe 40pA zeigen als einzige Lautäußerungen, die vor allen durch eine Dyspnoe dieser Tiere hervorgerufen wird und durch die große Menge des i.p. verabreichten Volumens von 30 ml begründet sein könnte, welches zu einem Zwerchfellhochstand der Tiere führen kann.

Eine weitere medizinische Hilfe oder Euthanasie der Tiere mit schweren Abweichungen in den aufgestellten Parametern müsste zu diesem Zeitpunkt in Erwägung gezogen werden, entfällt in der vorliegenden Arbeit jedoch, da die Tiere ohnehin am Versuchsende $t=130$ schmerzlos euthanasiert werden.

Inwiefern sich der Gesundheitszustand der Tiere der Versuchsreihe 40 mit schwerem Blutverlust nach Versuchsende weiter stabilisiert oder eventuell verschlechtert und wie die weiteren Überlebenschancen dieser Tiere sind, müsste Gegenstand einer weiteren Untersuchung über einen längeren Zeitraum sein.

4.3 Schlussbetrachtung

Die Ergebnisse der vorliegenden Narkosestudie zeigen, dass die bereits von MANTEL (1999) und PERANTONI (2000) bei der Ratte getestete vollantagonisierbare Kombinationsanästhesie mit Medetomidin/Midazolam/Fentanyl durch den massiven Blutdruckabfall kurz nach Antagonisierung der Tiere, der in den Versuchen von ASTNER 1998, MANTEL 1999, HENKE et al. 2000a, PERANTONI 2000, HENKE et al. 2000b, SCHNEIDER 2000 und NEFF 2000 bei verschiedenen Nagern beobachtet werden konnte, keine unmittelbaren schädlichen Auswirkungen auf die Hämodynamik und die Vitalparameter von Ratten im hämorrhagischen Schock aufweist.

Die für den Volumenmangelschock typischen Veränderungen, wie Anstieg der Herz- und Atemfrequenz mit nachfolgendem Absinken und das Auftreten einer kompensierten metabolischen Azidose mit erniedrigtem P_aCO_2 , HCO_3^- , BE_a und pH-Wert (MITTMANN et al. 1976, TOTAPALLY et al. 2003), können auch unter der MMF-Anästhesie festgestellt werden.

Der unter MMF-Narkose mehrfach beschriebene in allen Versuchsreihen kurzzeitige massive Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes nach Applikation der Antagonisten erreicht seinen Tiefststand nach ca. 3 Minuten. In der Versuchsreihe K ohne Blutentzug fällt er dabei um durchschnittlich 37,4 mmHg, was einem Abfall um 35,8% entspricht, in der Versuchsreihe 70 mit moderatem Schock um durchschnittlich 27,9 mmHg und 35,1% und in der Versuchsreihe 40 mit schwerem Schock um durchschnittlich 16,5 mmHg und 28,5%. Lebensbedrohliche Zustände treten jedoch während oder kurz nach diesem rapiden Blutdruckabfall nicht auf. Die Antagonisierung der MMF-Narkose führt auch in der vorliegenden Studie zu einer Verbesserung sowohl der Herz- und Kreislaufwerte als auch der Atemfrequenz und der Blutgase und ist daher auch bei Risikopatienten nach Blutverlust im hämorrhagischen Schock zu empfehlen.

Die Gruppen, denen prophylaktisch zehn Minuten vor Antagonisierung auf verschiedene Weise warme Ringer-Lösung zugeführt wird, liefern allgemein gegen Versuchsende bessere Ergebnisse, besonders den mittleren arteriellen Blutdruck, das Rate Pressure Product und die arteriellen Blutgase betreffend. Dieser Unterschied ist vor allem in der Versuchsreihe 40 bei den Tieren mit schwerem Schock deutlich erkennbar. Auch sinkt in den Prophylaxegruppen der mittlere arterielle Blutdruck nach der Antagonisierung der Tiere im hämorrhagischen Schock auf weniger niedrige Werte ab, da zuvor höhere Ausgangswerte erreicht werden.

Die Ratten, denen intravenös Ringer-Lösung zugeführt wird, zeigen insgesamt gute Endergebnisse. Jedoch treten hierbei auch sehr große Schwankungen in den meisten Messparametern auf. Zu beachten ist hierbei, dass die intravenöse Volumensubstitution bei der Ratte nicht routinemäßig durchgeführt wird und vor allem in Notfallsituationen nur von Geübten angewandt werden kann. Zudem muss hierbei auf eine langsame und exakte Tropfgeschwindigkeit geachtet werden, um ein Lungenödem zu vermeiden.

Einige Tiere mit intraperitonealer Volumensubstitution zeigen ca. eine halbe Stunde nach der Antagonisierung Atembeschwerden, was auch an Hand der Atemfrequenz und der Blutgase vor allen in der Versuchsreihe 70 und der Bewertungsparameter zum Zeitpunkt $t=130$ der Gruppen KpA und 40pA festgestellt werden kann. Diese Atemprobleme werden vermutlich durch zu hohe Dosen (30 ml) des verabreichten i.p. Volumens und dem daraus entstehenden Druck auf das Zwerchfell ausgelöst.

Gute Endergebnisse hingegen in allen Messparametern liefern die Ratten mit subcutaner Prophylaxe, welche zudem einfach und rasch auch in Notsituationen durchgeführt werden kann und daher vor der Antagonisierung der Tiere empfohlen wird. Nebenwirkungen der s.c. Prophylaxe treten in keiner der Versuchsreihen auf.

Da das Auftreten von Notsituationen nicht geplant werden kann und eine s.c. Flüssigkeitzufuhr nicht umgehend Wirkung zeigt, sollte daher eine routinemäßige, prophylaktische subcutane Volumensubstitution während eines operativen Eingriffes in Erwägung gezogen werden.

Um die Überlebenschance der Tiere nach einem schweren hämorrhagischen Schock weiter zu erhöhen, sollte auch in den folgenden zwei Tagen nach Blutverlust eine intensive Betreuung und Überwachung der Tiere erfolgen. Diese sollte je nach Zustand des Tieres aus Wärmesubstitution, O₂-Gabe, eventueller weiterer Flüssigkeitsgabe oder Azidoseausgleich bestehen.

Die Ratten mit moderatem Schock weisen zu Versuchsende keine großen Unterschiede zu den Tieren ohne Blutverlust auf und lassen eine fast 100%ige Überlebenschance vermuten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Anästhesie mit Medetomidin, Midazolam und Fentanyl (MMF) wird stets ca. 3 Minuten nach Gabe der entsprechenden Antagonisten ein massiver Blutdruckabfall beobachtet. Daher sollte in der vorliegenden Studie der Einfluss der Antagonisierung auf die Hämodynamik, die Atmung und den Glukosestoffwechsel von Ratten im Volumenmangelschock an 145 männlichen Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 359 g untersucht werden. Die Tiere wurden hierzu in drei Hauptgruppen mit unterschiedlichen vorgegebenen Blutdruckwerten, welche durch Blutentzug erzielt wurden, eingeteilt: Die Versuchsreihe Kontrolle (VR K) ohne Blutentzug. Die Versuchsreihen 70 (VR 70) und 40 (VR 40) mit einem Blutentzug bis zu einem mittleren arteriellen Blutdruck von 70 mmHg (VR 70) bzw. 40 mmHg (VR 40). Jede der VRn wurde wiederum in je 5 Behandlungsgruppen unterteilt, in denen durch prophylaktische i.v., i.p. oder s.c. Flüssigkeitsgabe vor bzw. durch therapeutische s.c. Substitution nach der Antagonisierung verschiedene Therapie- bzw. Prophylaxemöglichkeiten geprüft wurden.

Es wurden nicht invasiv Temperatur, Atmung und Puls und invasiv die Parameter mittlerer arterieller Blutdruck, arterielle Blutgase, Säure-Basen-Status, Glukose und Hämatokrit in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt und das Rate Pressure Product errechnet. Vor Euthanasie der Tiere zum Zeitpunkt $t=130$ wurden die Ratten zusätzlich klinisch an Hand verschiedener Bewertungsparameter beurteilt.

Mit der Varianzanalyse (Repeated Measures ANOVA) wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, im Kurvenverlauf oder zu bestimmten Zeitpunkten bestehen. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angenommen. Auch unter der MMF-Narkose konnten die für den Volumenmangelschock typischen Veränderungen wie Anstieg der Herz- und Atemfrequenz mit nachfolgendem Abfall und Absinken des Rate Pressure Productes beobachtet werden. Zudem kam es durch den Blutentzug zu einer alveolären Hyperventilation mit sinkendem PaCO_2 und dadurch abfallender HCO_3^- und BE, die kompensatorisch zur eintretenden metabolischen Azidose wirkte. Die Gruppen mit prophylaktischer Flüssigkeitssubstitution zeigten bereits in der Narkosephase einen weniger starken Herzfrequenzabfall und eine Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdruckes und des Rate Pressure Productes. Nach der Antagonisierung trat erwartungsgemäß in allen Versuchsreihen ein kurzzeitiger, massiver Blutdruckabfall auf, der

seinen Tiefststand nach ca. 3 Minuten hatte. Selbst bei den hypotensiven Ratten im schweren hämorrhagischen Schock kam es dabei jedoch zu keiner lebensbedrohlichen Situation.

Bei den Untersuchungen zu den Therapie- bzw. Prophylaxemöglichkeiten wiesen die Ratten, denen 10 Minuten vor ihrer Antagonisierung 30 ml warme Ringer-Lösung s.c. verabreicht wurde, gute Endergebnisse auf, weshalb eine routinemäßige prophylaktische s.c.

Volumensubstitution vor OP-Beginn erfolgen sollte. Die Ergebnisse zeigen weiter, dass die Antagonisierung der MMF-Narkose zu einer Verbesserung sowohl der Atemfrequenz als auch der Herz- und Kreislaufwerte und der Blutgase führt und daher trotz des vorübergehenden, massiven Blutdruckabfalles auch bei Risikopatienten im Volumenmangelschock empfehlenswert ist.

6 SUMMARY

Effects of completely antagonizing medetomidine/midazolam/fentanyl anaesthesia on hemodynamics, respiration and glucose metabolism in rats with hypovolemic shock

With medetomidine, midazolam and fentanyl anesthesia (MMF), a severe drop in blood pressure is always observed approx. 3 minutes after administration of the respective antagonists. This study therefore aimed at investigating antagonist impact on hemodynamics, respiration, and glucose metabolism in rats with hypovolemic shock. 145 male Wistar rats with a mean body weight of 359 g +/- SD were examined. The animals were divided into three main groups with different, predefined blood pressures that were set by withdrawing blood: the control group (CG) in which no blood was withdrawn; groups 70 (G 70) and 40 (G 40) in which blood was withdrawn until mean arterial blood pressures of 70 mmHg (G 70) or 40 mmHg (G 40) were reached. Each of the three groups was subdivided again into 5 treatment groups in which various therapeutic or prophylactic alternatives were tested, either via prophylactic i.v., i.p. or s.c. fluid administration before or therapeutic s.c. fluid substitution after antagonisation.

At regular intervals, temperature, respiratory frequency and pulse rate were measured non-invasively, while the parameters mean arterial blood pressure, arterial blood gases, acid-base status and hematocrit were determined invasively, and the rate-pressure product was calculated. Before the animals were euthanized at time $t=130$, the rats were additionally subjected to clinical evaluation based on various evaluation criteria.

Variance analysis (repeated measures ANOVA) was used to check the individual groups for significant differences in curve shape or at certain points in time. In this context, a significance level of $p \leq 0.05$ was assumed.

Under MMF anaesthesia, too, the changes characteristic of hypovolemic shock, such as increase in cardiac and respiratory frequency followed by a drop and decrease in the rate-pressure product, were observed. Blood withdrawal additionally led to alveolar hyperventilation with a concomitant decrease in P_aCO_2 and, as a result, decreasing HCO_3^- and BE_a , which had a compensatory effect on the metabolic acidosis that had set in. In the group with prophylactic fluid substitution, a less severe drop in cardiac frequency and an increase in mean arterial blood pressure and the rate-pressure product were observed already in the

sedation phase. As expected, antagonisation was followed in all groups by a temporary severe drop in blood pressure, which reached its lowest value after approx. 3 minutes. However, the situations did not prove life-threatening, not even in hypotensive rats experiencing severe hemorrhagic shock.

In the tests for therapeutic or prophylactic alternatives, good results were obtained in rats which had been administered 30 ml of warm Ringer's solution s.c. 10 minutes prior to antagonisation. Routine prophylactic s.c. volume substitution prior to the start of surgery is therefore recommended. The results also show that antagonisation of MMF anaesthesia improves respiratory frequency, cardiac and circulatory parameters and the blood gases and is therefore to be recommended, even in risk patients suffering hypovolemic shock, despite the severe, temporary drop in blood pressure.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- ALBERT S.A., SHIRES G.T. 3rd, ILLNER H., SHIRES G.T.:
Effects of naloxone in hemorrhagic shock.
Surg Gynecol Obstet 155: 326-332 (1982)
- ALEF M., SCHMIDT-OECHTERING G.U.:
Antagonisierbare Anästhesie
In: Schmidt-Oechtering G.U., Alef M. (Hrsg.):
Neue Aspekte der Veterinärnarkose und Intensivtherapie.
Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 75-82 (1993)
- AMBRISKO T.D., HIKASA Y.:
The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal
and metabolic responses induced by medetomidine in dogs.
Can J Vet Res 67: 64-67 (2003)
- ASTNER S.:
Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsnarkosen beim Kaninchen –
Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/Midazolam.
Vet Med Diss, München (1998)
- BAILLY Y., DUPRAT P. :
In: Jones T.C., Ward J.M., Mohr U., Hunt R.D. (eds):
Hematopoietic System.
Springer-Verlag, New York, 27-38 (1993)
- BAKER H.J.:
In: Baker H. J., Lindsey J. R., Weisbroth S.H. (eds):
The laboratory rat.
Academic Press, New York, 257-258 (1979)
- BISTNER S.J., FORD R.B.:
Therapeutic procedures and techniques
In: Kirk R.W., Bistner S.I., (eds):
Handbook of veterinary procedures and emergency treatment.
sixth Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, Tokyo, 575-600 (1995)
- BERGHOFF P.C.:
Maus und Ratte
In: Berghoff P.C. (Hrsg.):
Kleine Heimtiere und ihre Erkrankungen Tierärztliche Heimtierpraxis.
Band 1, Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 88-106 (1989)

- BLAIR E.:
Hypothermia
In: Soma L.R. (Hrsg.):
Textbook of veterinary anaesthesia.
Williams & Wilkins, Baltimore, 555-579 (1971)
- BURTON S.A., LEMKE K.A., IHLE S.L., MACKENZIE A.L.:
Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs.
Am J Vet Res 58: 1440-1442 (1997)
- CAREY L.C., CURTIN R., SAPIRA J.D.:
Influence of hemorrhage on adrenal secretion, blood glucose and serum insulin in the awake pig.
Am Surg 183: 185-192 (1976)
- CAREY L.C., LOWERY B.D., CLOUTIER C.T.:
Blood sugar and insulin response of humans in shock.
Am Surg 172: 342-347 (1970)
- CARPENTER J.W.:
Exotic animals
In: Carpenter J.W., Mashima T.Y., Rupiper D.J. (eds.):
Exotic Animal Formulary.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 263 (2001)
- CLARKE K.W.:
Premedication
In: Schmidt-Oechtering G.U., Alef M. (Hrsg.):
Neue Aspekte der Veterinärnästhesie und Intensivtherapie.
Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 19-24 (1993)
- COLLINS B.R.:
Common diseases and medical management of rodents and lagomorphs
In: Jacobson Elliott R., Kollias George V. Jr. (eds.):
Exotic Animals.
Volume 9, Churchill Livingstone, New York, Melbourne, 261-316 (1988)
- DHASMANA K.M., PRAKASH O., SAXENA P.R.:
Effects of fentanyl, and the antagonism by naloxone, on regional blood flow and biochemical variables in conscious rabbits.
Arch Int Pharmacodyn Ther 260: 115-129 (1982)
- EBERT U., FREY H.-H., SCHULZ R.:
Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS)
In: Frey H.-H., Löscher W. (Hrsg.):
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
2.Auflage, Enke Verlag, Stuttgart 87-138 (2002)

- ENGLAND G.C.W., CLARKE K.W.:
The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs.
Acta Vet Scand 85: 179-186 (1989)

- ENGLERT S.:
Zur Anästhesie bei der Maus mit der Kombination Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Atipamezol/Flumazenil/Naloxon.
Vet Med Diss, München (in Vorb.)

- ERHARDT W.:
Anästhesie beim Versuchstier
In: Heinecke H. (Hrsg.):
Angewandte Versuchstierkunde.
VEB Gustav Fischer, Jena, 218-247 (1989)

- ERHARDT W., HENKE J., BAUMGARTNER C., EISSNER B.:
Neueres auf dem Gebiet der Kleintiersäugeranästhesie in der experimentellen Medizin.
Eur Surg 34, Supplement No 189: 27-31 (2002a)

- ERHARDT W., HENKE J., KRAFT W.:
Ursachen und Folgen der Hypotonie
In: Egner B. (Hrsg.):
Blutdruck auf den Punkt gebracht.
2. Auflage, Parey Verlag, Berlin, 57-72 (2002b)

- ERHARDT W., HENKE J.:
Speziesspezifische Anästhesie: Versuchstiere
In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J. (Hrsg.):
Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.
Schattauer, Stuttgart, New York, 691-723 (2004a)

- ERHARDT W., HENKE J.:
Schock und Schocktherapie
In: Kramer M. (Hrsg.):
Kompendium der Allgemeinen Veterinärchirurgie.
Schlütersche, Hannover, 137-143 (2004b)

- ERHARDT W., HENKE J., KROKER R.:
Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung:
Allgemeinanästhetika
In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J. (Hrsg.):
Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.
Schattauer, Stuttgart, New York, 16-87 (2004)

- ERHARDT W., LENDL C.:
Präanästhetische Notfälle und präformierte Risikopatienten
In: Erhardt W., Henke J., Lendl C. (Hrs.):
Narkosenotfälle.
Enke Verlag, Stuttgart, 72-112 (2002)

- ERHARDT W., POST C., JANCZEWSKY M., VOGL E., BRILL T., HENKE J.:
Zur Kammer-Masken-Inhalationsnarkose bei der Ratte im (fast) geschlossenen Kreissystem.
33. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde
Aachen, Abstract 37 (1995)
- ERHARDT W., STEPHAN M., SCHATZMANN U., WESTERMAYR R.,
SCHINDELE M., MURISIER N., BLÜMEL G.:
Immediate and complete reversal of anaesthesia by simultaneously administered
benzodiazepine and opioid antagonists in the dog.
J Ass Vet Anaesth 14: 90-99 (1986)
- FARBEBO L.O., FREDHOLM B.B., HAMBERGER B., HJEMDAHL P.,
WESTMAN L.:
Cyclic AMP and metabolic substrates in hemorrhagic shock of the rat.
Acta Chir Scand 143: 9-14 (1977)
- FARNEBO L.O., HAMBERGER B.:
Noradrenergic mechanisms in hemorrhagic shock of the rat.
Acta Chir Scand 143: 1-8 (1977)
- FLECKNELL P.A.:
Laboratory animal anaesthesia.
Academic Press Ltd., London (1987)
- FLECKNELL P.A.:
Laboratory animal anaesthesia, 2nd edition.
Academic Press, London, Toronto (1996)
- FLECKNELL P.A., HU C., LILES H.J.:
Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat.
J Vet Anaesth 18: 53 (1991)
- FREY H.H., SCHULZ R., WERNER E.:
Pharmakologie des Zentralen Nervensystems (ZNS)
In: Frey H.H., Löscher W. (Hrsg.):
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 139-203 (2000)
- FREYE E.:
Opioide in der Medizin.
Springer Verlag, Berlin, Barcelona, 3-36 (1999)
- FREYE E., HARTUNG E., KALIEBE S.:
Prevention of late fentanyl-induced respiratory depression after the injection of opiate
antagonists naltrexone and S-20682: comparison with naloxone.
Br J Anaesth 55: 71-77 (1983)

- GLICK YA., WILSON LD., AIELLO J.:
Hematocrit and metabolic changes caused by varied resuscitation strategies in a canine model of hemorrhagic shock.
Am J Emerg Med 20: 303-309 (2002)
- GÖTHERT M., BÖNISCH H., SCHLICKER E., HELMCHEN H.:
Psychopharmaka
In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Spektrum Verlag, Heidelberg, Oxford, 285-317 (1996)
- GREEN C.J.:
Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals.
Lab Anim 9: 161-178 (1975)
- GREEN C.J., KNIGHT J., PRECIOUS S., SIMPKIN S.:
Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a ten year experience.
Lab Anim 15: 163-170 (1981)
- HALL L.W., CLARKE K.W.:
Anaesthesia of the species rodents
In: Hall L.W., Clarke K.W. (eds):
Veterinary Anaesthesia.
Bailliere Tindall, London, Tokyo, 342-343 (1991)
- HENKE J.:
Meerschweinchen: Risikopatient bei der Anästhesie.
Kleintier-Konkret 1: 36-39 (1998)
- HENKE J., BAUMGARTNER C., RÖLTGEN I., EBERSPÄCHER E., ERHARDT W.:
Complete reversal of anesthesia with midazolam/medetomidine/fentanyl in chinchillas (chinchilla lanigera) compared to anesthesia with xylazine/ketamine and medetomidine/ketamine.
J Vet Med A 51: 259-264 (2004a)
- HENKE J., EISSNER B., ERHARDT W.:
Prä-, intra- und postoperative Notfälle–Risikopatienten, Schock, Narkosenachschlaf.
Tierärztl Prax (K) 4: 262-265 (2004b)
- HENKE J., ERHARDT W.:
Notfälle unter Anästhesie bei Kleinsäugetern
In: Erhardt W., Henke J., Lendl C. (Hrs.):
Narkosenotfälle.
Enke Verlag, Stuttgart, 72-112 (2002)

- HENKE J., ERHARDT W.:
Speziesspezifische Anästhesie: Nager
In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J. (Hrsg.):
Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.
Schattauer, Stuttgart, New York, 642-663 (2004)

- HENKE J., PERANTONI D., PRAGST I., ERHARDT W.:
Pre-vs. post-operative administration of buprenorphine as part of a reversible anaesthetic technique in rats.
Vet Anaesth Analg 27: 117 (2000a)

- HENKE J., ROBERTS U., OTTO K., LENDL C., MATIS U., BRILL T., ERHARDT W.:
Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen.
Tierärztl Prax 24: 85-87 (1996)

- HENKE J., SCHNEIDER E., ERHARDT W.:
Medetomidine combination anaesthesia with and without antagonisation-influence on vital parameters in mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*).
Proc 7th WCVA Berne: 99-100 (2000b)

- HU C., FLECKNELL P.A., LILES J.H.:
Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamezole and either nalbuphine or butorphanol.
Lab Anim 26: 15-22 (1992)

- JONES D.J., STEHLING L.C., ZAUDER H.L.:
Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog.
Anesthesiology 51: 430-434 (1979)

- KO J.C.H., McGRATH C.J., NICKLIN C.F.:
Answers to your questions about medetomidine and atipamezole.
Vet Med 5: 415-425 (1997)

- KRAFT W.:
Herz und Kreislauf
In: Kraft W. (Hrsg.):
Kleintierkrankheiten.
Band 1, Ulmer, Stuttgart, 123-175 (1990)

- LAMMINTAUSTA R.:
The alpha-2-adrenergic drugs in veterinary anaesthesia.
Proceedings of the 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia, Utrecht, 3-8 (1991)

- LECHNER R.B., GURLL N.J., REYNOLDS D.G.:
Effects of naloxone on regional blood flow distribution in canine hemorrhagic shock.
Proc Soc Exp Biol Med 178: 227-233 (1985)

- LENDL C., HENKE J.:
Speziesspezifische Anästhesie: Exotische Heimtiere, Zoo- und Wildtiere
In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J. (Hrsg.):
Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.
Schattauer, Stuttgart, New York, 664-690 (2004)
- LOEB W.F., QUIMBY F.W.:
The clinical chemistry of laboratory animals.
Taylor & Francis, Philadelphia (1999)
- LUCHETTE F.A., ROBINSON B.R.H., FRIEND L.A., McCARTER F., FRAME S.B.,
JAMES J.H.:
Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock.
J Trauma 46: 873-880 (1999)
- MACDONALD E., HAAPALINNA A., VIRTANEN R., LAMMINTAUSTA R.:
Effects of acute administration of medetomidine on the behaviour, temperature and
turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by
atipamezole.
Acta Vet Scand 85 (Suppl.): 77-81 (1989)
- MACDONALD E., VIRTANEN R.:
Review of the pharmacology of medetomidine and detomidine: two chemically similar
 α_2 -adrenoceptor agonists used in veterinary sedatives
In: Short C.E., Van Poznak A. (Hrsg.)
Animal Pain.
Churchill-Livingstone, New York, 181-191 (1992)
- MANTEL R.:
Zur Anästhesie bei der Ratte mit den vollständig antagonistisierbaren Anästhetika
Medetomidin/Midazolam/Fentanyl.
Vet Med Diss, München (1999)
- MITTMANN U., SCHMIDT H.D., SCHMIER J., WIRTH R.H.:
Hemorrhagic shock with fixed hypotension and with spontaneous recovery of blood
pressure. A comparison of two shock models.
Basic Res Cardiol 71: 47-59 (1976)
- MOORE D.M.:
Hematology of the rat
In: Feldman B. F., Zinkle J. G., Jain N.C. (eds):
Schalm's Veterinary Hematology.
Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1210-1218 (2000)
- MORTON D.B., GRIFFITHS P.H.M.:
Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and
an hypothesis for assessment.
Vet Rec 116: 431-436 (1985)

- MUIR W.W.:
Säure-Basen-Gleichgewicht und Blutgase
In: Muir W.W., Hubbel J.A.E., Skarda R.T. (Hrsg.):
Veterinärnästhesie.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 164-173 (1993)
- NEFF U.:
Vergleichende Untersuchungen zu subcutan verabreichten Kombinationsnästhesien beim Syrischen Goldhamster mit Medetomidin/Midazolam/Fentanyl, Medetomidin/Ketamin und Xylazin/Ketamin.
Vet Med Diss, München (2000)
- NEVALAINEN T., PYHÄLÄ L., VOIPIO H.-M., VIRTANEN R.:
Evaluation of anaesthetic potency of medetomidine-ketamine combination in rats, guinea pigs and rabbits.
Acta Vet Scand 85: 139-143 (1989)
- NISHIMURA R., KIM H., MATSUNAGA S., HAYASHI K., TAMURA H., SASAKI N., TAKEUCHI A.:
Effects of medetomidine-midazolam on plasma glucose and insulin concentrations in laboratory pigs.
J Vet Med Sci 56: 559-561 (1994)
- PADDLEFORD R.R., ERHARDT W.:
Reptilien, Vögel, Primaten, Kaninchen und kleine Nager
In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.):
Nästhesie beim Kleintier.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 374-383 (1992)
- PASCOE P.J.:
Premedication and perioperative analgesia
In: Schmidt-Oechtering G.U., Alef M. (Hrsg.):
Neue Aspekte der Veterinärnästhesie und Intensivtherapie.
Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 25-33 (1993)
- PATTERSON STONE J., SCHUTZER S.F., McCOY S., DRUCKER W.R.:
Contribution of glucose to the hyperosmolality of prolonged hypovolemia.
Am Surg 43: 1-5 (1977)
- PERANTONI D.:
Zur teilantagonisierten Injektionsnarkose bei der Ratte mit Medetomidin/Midazolam/Fentanyl und Medetomidin/Midazolam/Buprenorphin.
Vet Med Diss, München (2000)
- POST C.:
Zur Inhalationsnästhesie bei der Ratte in einem Kreissystem mit Minimal-Flow.
Vet Med Diss, München (1997)

- RANHEIM B., HORSBERG T.E., SOLI N.E., RYENG KA., ARNEMO J.M.:
The effects of medetomidine and its reversal with atipamezole on plasma glucose, cortisol and noradrenaline in cattle and sheep.
J Vet Pharmacol Ther 23: 379-387 (2000)
- REVES J.G., FRAGEN R.J., VINIC H.R., GREENBLATT D.J.:
Midazolam: pharmacology and uses.
Anaesthesiology 62: 310-324 (1985)
- RINGLER D.H., DABICH L.:
In: Baker H.J., Lindsey J.R., Weisbroth S.H. (eds):
The laboratory rat.
Academic Press, San Diego, 105-121 (1979)
- ROBERTS U.:
Zur Anästhesie beim Meerschweinchen mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin.
Vet Med Diss, München (1993)
- RÖLTGEN I.:
Zur Anästhesie beim Chinchilla mit Medetomidin, Midazolam, Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Atipamezol, Flumazenil und Naloxon.
Vet Med Diss, München (2002)
- SALERNO T.A., MILNE B., JHAMANDAS K.H.:
Hemodynamic effects of naloxone in hemorrhagic shock in pigs.
Surg Gynecol Obstet 152: 773-776 (1981)
- SALONEN J.S.:
Pharmacokinetics of medetomidine.
Acta Vet Scand 85: 39-47 (1989)
- SAVOLA J.-M.:
Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole.
Acta Vet Scand 85: 39-47 (1989)
- SAVOLA J.-M., RUSKOAHO H., PUURUNEN J., SALONEN J.S., KARKI N.T.:
Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at α_2 -adrenoreceptors.
J Auton Pharmac 5: 275-284 (1986)
- SCABELL P., HENKE J., DEPPE H., ULLRICH M., ERHARDT W.:
Vergleichsuntersuchungen zur Medetomidin-Kombinationsanästhesie beim Hund.
Tierärztl. Prax. 27: 231-238 (1999)
- SCHMIDT-OECHTERING G.U., BECKER K.:
Alte und neue α_2 -Adrenozeptor-Agonisten. Teil 1: Xylazin und Medetomidin.
Tierärztl Prax 20: 2288-2299 (1992)

- SCHNEIDER E.:
Zur Anästhesie beim Gerbil (*Meriones unguiculatus*) mit Midazolam, Medetomidin und Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Sarmazenil, Atipamezol und Naloxon im Vergleich zur Anästhesie mit Ketamin und Medetomidin.
Vet Med Diss, München (2000)
- SCHUCHMAN S.M.:
Individual care and treatment of rabbits, mice, rats, guinea pigs, hamsters and gerbils
In: Kirk R.W. (ed):
Current Veterinary Therapy.
X., WB Saunders Co, Philadelphia 739 (1989)
- SCHULZ H., MÜHLE H.:
Respiration
In: Krinke Georg J. (ed.):
The Handbook of Experimental Animals. The Laboratory Rat.
Academic Press, San Diego, Tokyo, 323-344 (2000)
- SCHULZ L.-CL., DROMMER W.:
Pathophysiologie im Schock
In: Schulz L.Cl. (Hrsg.):
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie.
Enke Verlag, Stuttgart, 263-274 (1990)
- SEDGWICK C.J., ERHARDT W., KORBEL R., LENDL C.:
Anästhesie bei Reptilien, Vögeln, Primaten, Kaninchen und kleinen Nagern
In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.):
Anästhesie beim Kleintier.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 374-384 (1992)
- SEYDE W.C., LONGNECKER D.E.:
Anesthetic influences on regional hemodynamics in normal and hemorrhaged rats.
Anesthesiology 61: 686-698 (1984)
- SHARP P.E., LA REGINA M.C.:
Anatomic and physiologic features
In: Sharp P.E., La Regina M.C. (eds):
A Volume in The Laboratory Animal pocket Reference Series, The Laboratory Rat.
CRC Press LLC, 4-14 (1998a)
- SHARP P.E., LA REGINA M.C.:
Hematology and Clinical Chemistry
In: Sharp P.E., La Regina M.C. (eds):
A Volume in The Laboratory Animal pocket Reference Series, The Laboratory Rat.
CRC Press LLC, 14-16 (1998b)
- SHARP P.E., LA REGINA M.C.:
Anesthesia and Analgesia
In: Sharp P.E., La Regina M.C. (eds):
A Volume in The Laboratory Animal pocket Reference Series, The Laboratory Rat.
CRC Press LLC, 101-113 (1998c)

- SHIBUTANI M.:
Anesthesia, artificial ventilation and perfusion fixation
In: Krinke Georg J. (ed.):
The Handbook of Experimental Animals. The Laboratory Rat.
Academic Press, San Diego, Tokyo, 323-344 (2000)
- SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A.:
Säure-Basen-Haushalt
In: Silbernagl S., Despopoulos A. (Hrsg.):
Taschenatlas der Physiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 110-119 (1991)
- SKARDA R. T.:
Anästhesietechniken bei Vögeln, Fischen, Reptilien, Amphibien, Nagern und exotischen Katzen
In: Muir W. W., Hubbell J. A. E., Skarda R. T. (Hrsg.):
Veterinärnästhesie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 218 (1993)
- SUZUKI A., IWAMOTO T., SATO S.:
Effects of inspiratory oxygen concentration and ventilation method on a model of hemorrhagic shock in rats.
Exp Anim 51: 477-483 (2002)
- THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J.:
Anesthesia of wild, exotic and laboratory animals
In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds):
Lumb & Jones Veterinary Anesthesia.
3 th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Wroclaw, 52-60 (1996)
- TORBATI D., PAROLA D., LAVY S.:
Organ blood flow, cardiac output, arterial blood pressure and vascular resistance in rats exposed to various oxygen pressures.
Aviat Space Environ Med 50: 256-263 (1979)
- TOTAPALLY BR., FAKIOGLU H., TORBATI D., WOLFSDORF J.:
Esophageal capnometry during hemorrhagic shock and after resuscitation in rats.
Crit Care 7: 79-84 (2003)
- VAINIO O.:
Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine.
Acta Vet Scand 85: 85-88 (1989)
- VAINIO O.:
Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs.
Vet Rec 127: 447-450 (1990)

- VAINIO O.:
 α_2 -adrenergic agonists and antagonists.
Proc. 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology Thessaloniki, Greece:
23-27, 75-77 (1997)
- VIRTANEN R.:
Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole.
Acta Vet Scand 85: 29-47 (1989)
- WENNBERG.E., HAGBERG.H., HALJAMAE H.:
The response of the awake spontaneously hypertensive rat (shr) to acute blood loss.
Acta Anaesthesiol Scand 28: 457-461 (1984)
- WHITWAM J.G.:
Midazolam-Flumazenil: der neueste Stand.
Minim Invas Ther 4: 31-38 (1995)
- WHIGHAM H., WEIL M.H.:
A model for the study of hemorrhagic shock in the rat: development of the method.
J Appl Physiol 21: 1860-1863 (1966)
- WIJNBERGEN A.:
Ratten
In: Gabrisch K., Zwart P. (Hrsg.):
Krankheiten der Heimtiere.
5. Auflage, Schlütersche, Hannover, 125-149 (2001)
- WIXSON S.K.:
Rabbits and rodents: anesthesia and analgesia
In: Smith A.C., Swindle M.M. (Hrsg.):
Reserch animal anesthesia, analgesia and surgery.
The Scientists Center for Animal Welfare, Maryland, 59-92 (1994)
- WIXSON S.K., SMILER K.L.:
Anesthesia and analgesia in rodents
In: Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J., Benson G.J. (Hrsg.):
Anesthesia and analgesia in laboratory animals.
Academic Press, London, Toronto, 165-203 (1997)

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Injektionsanästhesiemethoden bei der Ratte	5
Tabelle 2: Physiologische Wachwerte bei der Ratte	20
Tabelle 3: Verwendete Anästhetika	23
Tabelle 4: Verwendete Antagonisten	24
Tabelle 5: Sonstige eingesetzte Arzneimittel	24
Tabelle 6: Versuchsreihe K: Körpertemperatur (C°) im Gruppenvergleich:	40
Tabelle 7: Versuchsreihe 70: Körpertemperatur (C°) im Gruppenvergleich:	41
Tabelle 8: Versuchsreihe 40: Körpertemperatur (C°) im Gruppenvergleich	42
Tabelle 9: Versuchsreihe K: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	44
Tabelle 10: Versuchsreihe 70: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	46
Tabelle 11: Versuchsreihe 40: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	48
Tabelle 12: Versuchsreihe K: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	50
Tabelle 13: Versuchsreihe 70: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	52
Tabelle 14: Versuchsreihe 40: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	54
Tabelle 15: Versuchsreihe K: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich.....	56
Tabelle 16: Versuchsreihe 70: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich.....	59
Tabelle 17: Versuchsreihe 40: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich.....	62
Tabelle 18: Versuchsreihe K: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich.....	64
Tabelle 19: Versuchsreihe 70: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich.....	66
Tabelle 20: Versuchsreihe 40: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich.....	68
Tabelle 21: Versuchsreihe K: Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO ₂ in %) im Gruppenvergleich.....	69
Tabelle 22: Versuchsreihe 70: Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO ₂ in %) im Gruppenvergleich.....	70
Tabelle 23: Versuchsreihe 40: Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO ₂ in %) im Gruppenvergleich.....	71
Tabelle 24: Versuchsreihe K: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P _a O ₂ in mmHg) im Gruppenvergleich	73
Tabelle 25: Versuchsreihe 70: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P _a O ₂ in mmHg) im Gruppenvergleich	75
Tabelle 26: Versuchsreihe 40: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P _a O ₂ in mmHg) im Gruppenvergleich	77
Tabelle 27: Versuchsreihe K: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P _a CO ₂ in mmHg) im Gruppenvergleich.....	79
Tabelle 28: Versuchsreihe 70: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P _a CO ₂ in mmHg) im Gruppenvergleich ..	81
Tabelle 29: Versuchsreihe 40: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P _a CO ₂ in mmHg) im Gruppenvergleich ..	83
Tabelle 30: Versuchsreihe K: Arterieller pH-Wert (pH _a in -log[H ⁺]) im Gruppenvergleich	85
Tabelle 31: Versuchsreihe 70: Arterieller pH-Wert (pH _a in -log[H ⁺]) im Gruppenvergleich.....	87
Tabelle 32: Versuchsreihe 40: Arterieller pH-Wert (pH _a in -log[H ⁺]) im Gruppenvergleich.....	89
Tabelle 33: Versuchsreihe K: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO ₃ ⁻ in mmol/l) im Gruppenvergleich	91
Tabelle 34: Versuchsreihe 70: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO ₃ ⁻ in mmol/l) im Gruppenvergleich	93
Tabelle 35: Versuchsreihe 40: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO ₃ ⁻ in mmol/l) im Gruppenvergleich	95
Tabelle 36: Versuchsreihe K: Arterieller Basenüberschuss (BE _a in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	97
Tabelle 37: Versuchsreihe 70: Arterieller Basenüberschuss (BE _a in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	99
Tabelle 38: Versuchsreihe 40: Arterieller Basenüberschuss (BE _a in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	101
Tabelle 39: Versuchsreihe K: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich.....	103
Tabelle 40: Versuchsreihe 70: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich	105
Tabelle 41: Versuchsreihe 40: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich	107
Tabelle 42: Versuchsreihe K: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich.....	109
Tabelle 43: Versuchsreihe 70: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich.....	111
Tabelle 44: Versuchsreihe 40: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich.....	113
Tabelle 45: Versuchsreihe K: Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130	115
nach MORTON und GRIFFITH (1985)	115
Tabelle 46: Versuchsreihe 70: Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130	116
nach MORTON und GRIFFITH (1985)	116
Tabelle 47: Versuchsreihe 40: Bewertungsparameter zum Zeitpunkt t=130	117
nach MORTON und GRIFFITH (1985)	117

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Versuchsaufbau.....	26
Abbildung 2: Protokollblatt.....	32
Abbildung 3: Ratte in der Beobachtungsröhre.....	36
Abbildung 4: Versuchsreihe K: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	43
Abbildung 5: Versuchsreihe 70: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	45
Abbildung 6: Versuchsreihe 40: Atemfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	47
Abbildung 7: Versuchsreihe K: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	49
Abbildung 8: Versuchsreihe 70: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	51
Abbildung 9: Versuchsreihe 40: Pulsfrequenz (Anzahl/min) im Gruppenvergleich.....	53
Abbildung 10: Versuchsreihe K: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich.....	55
Abbildung 11: Versuchsreihe 70: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich.....	57
Abbildung 12: Versuchsreihe 40: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich.....	60
Abbildung 13: Versuchsreihe K: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich.....	63
Abbildung 14: Versuchsreihe 70: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich.....	65
Abbildung 15: Versuchsreihe 40: Rate Pressure Product im Gruppenvergleich.....	67
Abbildung 16: Versuchsreihe K: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich.....	72
Abbildung 17: Versuchsreihe 70: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich.....	74
Abbildung 18: Versuchsreihe 40: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich.....	76
Abbildung 19: Versuchsreihe K: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich.....	78
Abbildung 20: Versuchsreihe 70: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich.....	80
Abbildung 21: Versuchsreihe 40: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 in mmHg) im Gruppenvergleich.....	82
Abbildung 22: Versuchsreihe K: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[H^+]$) im Gruppenvergleich.....	84
Abbildung 23: Versuchsreihe 70: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[H^+]$) im Gruppenvergleich.....	86
Abbildung 24: Versuchsreihe 40: Arterieller pH-Wert (pH_a in $-\log[H^+]$) im Gruppenvergleich.....	88
Abbildung 25: Versuchsreihe K: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	90
Abbildung 26: Versuchsreihe 70: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	92
Abbildung 27: Versuchsreihe 40: Arterielle Bikarbonatkonzentration (HCO_3^- in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	94
Abbildung 28: Versuchsreihe K: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	96
Abbildung 29: Versuchsreihe 70: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	98
Abbildung 30: Versuchsreihe 40: Arterieller Basenüberschuss (BE_a in mmol/l) im Gruppenvergleich.....	100
Abbildung 31: Versuchsreihe K: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich.....	102
Abbildung 32: Versuchsreihe 70: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich.....	104
Abbildung 33: Versuchsreihe 40: Glukose (mg/dl) im Gruppenvergleich.....	106
Abbildung 34: Versuchsreihe K: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich.....	108
Abbildung 35: Versuchsreihe 70: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich.....	110
Abbildung 36: Versuchsreihe 40: Hämatokrit (Hkt in %) im Gruppenvergleich.....	112

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AFN	Atipamezol/Flumazenil/Naloxon
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BE _a	arterieller Basenüberschuss
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
d.h.	das heißt
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
et al.	und Mitarbeiter
Fa.	Firma
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Glc	Glukose
h	Stunde
HCO ₃ ⁻	Bikarbonatkonzentration
Hkt	Hämatokrit
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
in Vorb.	in Vorbereitung
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
l	Liter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MAX	größter gemessener Wert
mg	Milligramm
min	Minute
MIN	kleinster gemessener Wert
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mm.	Muskuli
MMF	Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
O ₂	Sauerstoff
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

$P_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pH_a	arterieller pH-Wert
RPP	Rate Pressure Product
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SpO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
t	Zeitpunkt
TA	Teilantagonisierung
Tab.	Tabelle
USA	United States of Amerika
V.	Vena
VA	vollständige Antagonisierung
VAA	vollantagonisierbare Kombinationsanästhesie
VR	Versuchsreihe
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

11 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. B. Aigner danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TU München, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die interessante Themenstellung und jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung des Projektes, sowie der sorgfältigen Durchsicht des Manuskriptes bedanken.

Genauso herzlich danke ich vor allem Frau Dr. med. vet. J. Henke für die große Hilfestellung und ebenfalls freundliche und geduldige Beratung und Betreuung bei allen praktischen und theoretischen Fragestellungen. Ebenso möchte ich mich für die gewissenhafte Durchsicht des Manuskriptes bedanken.

Frau Dipl. Math. R. Busch danke ich für die statistischen Berechnungen und Auswertungen des umfangreichen Datenmaterials.

Zudem möchte ich den Mitarbeitern des Institutes, besonders den OP-Schwestern und den Mitarbeitern des Tierbereiches, für die Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima danken.

Ganz herzlich möchte ich auch meiner Familie und meinem Freund A. Nierlich danken, deren Verständnis und Unterstützung diese Arbeit erst ermöglicht haben.