

**Untersuchungen zur akuten kardiovaskulären und  
hämodynamischen Wirkung der i.v. injizierbaren  
Hypnotika Propofol und Alfaxalon beim Schwein**

von Nadine Eleonore Pfeiffer

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

**Untersuchungen zur akuten kardiovaskulären und  
hämodynamischen Wirkung der i.v. injizierbaren  
Hypnotika Propofol und Alfaxalon beim Schwein**

von Nadine Eleonore Pfeiffer

aus Landsberg am Lech

München 2015

Aus dem  
Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lehrstuhl für Tierphysiologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger

Angefertigt am Zentrum für Präklinische Forschung  
der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München

Mentor: PD Dr. med.vet. Christine Baumgartner

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

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Univ. Prof. Dr. Manfred Stangassinger

**Koreferent/en:** Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Tag der Promotion:** 18.Juli 2015

Meinem Ehemann

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite:</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>Anästhesie .....</b>	<b>6</b>
2.1.1	Definition .....	6
2.1.2	Narkosestadien .....	6
<b>2.2</b>	<b>Anästhesierelevante Besonderheiten des Schweines.....</b>	<b>8</b>
2.2.1	Rechtliche Limitationen.....	8
2.2.2	Komplikationen beim Einsatz im Tierversuch.....	9
<b>2.3</b>	<b>Anästhetika .....</b>	<b>11</b>
2.3.1	Propofol zur Injektionsanästhesie beim Versuchsschwein .....	11
2.3.1.1	Pharmakologische Eigenschaften .....	11
2.3.1.2	Hämodynamische Wirkungen .....	11
2.3.1.3	Verwendete Dosierungen .....	16
2.3.2	Alfaxalon zur Injektionsanästhesie beim Versuchsschwein .....	17
2.3.2.1	Pharmakologische Eigenschaften .....	17
2.3.2.2	Hämodynamische Wirkungen .....	18
2.3.2.3	Verwendete Dosierungen .....	19
2.3.3	Medikamente zur sedativen Prämedikation beim Schwein .....	20
2.3.3.1	Ketamin.....	20
2.3.3.2	Azaperon .....	21
2.3.3.3	Neuroleptanalgesie: Ketamin+Azaperon .....	22
<b>2.4</b>	<b>Techniken des hämodynamischen Monitorings beim Schwein.....</b>	<b>23</b>
2.4.1	Via transkardiopulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO) .....	23
2.4.1.1	Transkardiopulmonale Thermodilution .....	24
2.4.1.2	Arterielle Pulskonturanalyse .....	26
2.4.2	Via pulmonaler Thermodilution .....	28
2.4.3	Via perkutanem Ultraschall.....	29
2.4.3.1	Die Doppler-Ultraschall Untersuchung .....	29
2.4.3.2	Die farbkodierte Duplex-Ultraschall Untersuchung .....	30
2.4.3.3	Ermittelbare Parameter .....	32
2.4.3.4	Messung an der A. carotis communis dexter .....	33

## Inhaltsverzeichnis

<b>3</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN) .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Studie 1: Evaluation of acute cardiovascular effects of propofol on hemodynamic function in pigs (Open Access Animal Physiology 2012:4 9-19).....</b>	<b>35</b>
<b>3.2</b>	<b>Studie 2: Cardiovascular effects of alfaxalone on hemodynamic function in pigs (Open Access Animal Physiology 2013:5 15-26).....</b>	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>ERWEITERTE DISKUSSION .....</b>	<b>95</b>
<b>4.1</b>	<b>Hämodynamische Veränderungen nach i.v. Gabe eines Propofolbolus .....</b>	<b>95</b>
<b>4.2</b>	<b>Hämodynamische Veränderungen nach i.v. Gabe eines Alfaxalonbolus .....</b>	<b>99</b>
<b>4.3</b>	<b>Vergleich der hämodynamischen Wirkungen der Bolusinjektion von Propofol oder von Alfaxalon .....</b>	<b>102</b>
<b>4.4</b>	<b>Mögliche Beeinflussung der Hämodynamik durch die prämedikativ verabreichten Analgetika Metamizol und Remifentanyl .....</b>	<b>103</b>
<b>4.5</b>	<b>Mögliche Beeinflussung der Hämodynamik durch das verabreichte Anticholinergikum.....</b>	<b>105</b>
<b>4.6</b>	<b>Mögliche Beeinflussung der hämodynamischen und kardiovaskulären Werte durch die Kumulation von mehrfach hintereinander applizierten Anästhetika-Dosierungen.....</b>	<b>106</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>108</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY: INVESTIGATION OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR AND HEMODYNAMIC EFFECTS OF THE INTRAVENOUS INJECTABLE HYPNOTICS PROPOFOL AND ALFAXALONE IN PIGS .....</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>114</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>116</b>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>117</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>153</b>

## 1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

### 1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Die Hypnotika Propofol und Alfaxalon finden seit längerem (Propofol seit 1988; Alfaxalon seit 2006) routinemäßig Einsatz in der Veterinärmedizin, v.a. zur Hypnose von Kleintieren. Über ihre Wirkungsweise gibt es inzwischen zahlreiche Publikationen; jedoch nur wenige Studien beschreiben die kardiovaskuläre Wirkung der Anästhetika insbesondere direkt nach Bolusinjektionen.

Schweine dienen vornehmlich als lebensmittelliefernde Tiere, auf Grund ihrer strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit zum Menschen z.B. in der Körpergröße, der Größe von diversen Organen und der Ernährungsphysiologie spielen sie aber auch eine große Rolle in der medizinischen Forschung, vor allem im Rahmen kardiovaskulärer Forschungsprojekte. Zum Beispiel kann man bei Schweinen wegen ihrer Körpergröße oft die gleichen medizinischen Geräte verwenden wie in der Humanmedizin. Der anatomische Aufbau des Schweineherzens zeigt im Vergleich zum menschlichen Herzen eine große Ähnlichkeit. Die optimale Durchführung kardiologischer Forschungsprojekte ist überwiegend nur durch die Verwendung einer dafür geeigneten Anästhesie möglich. Dementsprechend sollten im Rahmen dieser Studie die akuten, vaskulären und hämodynamischen Veränderungen nach einer intravenösen Propofol bzw. Alfaxalon Bolusgabe und die möglichen kumulativen Eigenschaften nach mehrmaliger intravenöser Injektion nicht nur via perkutanem Ultraschall an der Arteria carotis communis dexter sondern auch mit Hilfe eines humanen, für das Schwein aber etablierten, PiCCO-Monitors (Pulse index Continuous Cardiac Output) bestimmt und dokumentiert werden. Dadurch sollten neue, umfassende Erkenntnisse über die vaskuläre und hämodynamische Wirkung der beiden Hypnotika für diese Tierspezies ermittelt werden.

Die Durchführung der Studie wurde unter dem Aktenzeichen 55.2-1-54-2531-185-09 bei der Regierung von Oberbayern genehmigt.

Die dabei erzielten Ergebnisse wurden bereits zur Publikation in Open Access Animal Physiology angenommen.

Um im Rahmen einer Dissertation das in den Publikationen sehr konzentriert wiedergegebene methodische Vorgehen und die sehr fokussierte Diskussion

## **1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG**

einem erweiterten Leserkreis -auch Nichtspezialisten- zugänglich zu machen, werden die beiden Manuskripte von einer vorgelegten erweiterten Literaturübersicht und einer nachgelagerten erweiterten Diskussion begleitet.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Anästhesie

#### 2.1.1 Definition

Die Anästhesie (=Unempfindlichkeit, aesthesie=Vermögen, sensible Reize wahrzunehmen) soll zur reversiblen Ausschaltung von Empfindungs- und Sinneswahrnehmungen führen (AMMER und POTSCHKA 2010). Eine Allgemeinanästhesie ist somit gekennzeichnet durch Hypnose (Bewusstlosigkeit), Relaxation (Bewegungslosigkeit) und Analgesie (reduziertem Schmerzempfinden). Dieser Zustand wird je nach Applikationsform durch Injektions- oder Inhalationshypnotika oder auch eine Kombination aus beidem mit entsprechenden Analgetika induziert (SCHOLLER 1964, ENSINGER 2005, EGER und SONNER 2006, ERHARDT 2012). Hypnotika wirken folglich bewusstseinsbeschränkend oder –ausschaltend und werden auch als Schlafmittel bezeichnet, sie wirken jedoch nicht analgetisch (ERHARDT et al. 2012b). Die untersuchten Substanzen Propofol und Alfaxalon gehören in die Wirkstoffgruppe der injizierbaren Hypnotika.

#### 2.1.2 Narkosestadien

Es werden 4 Narkosestadien unterschieden. Diese Einteilung wurde von GUEDEL (1937) anhand der Äthernarkose beim Mensch erstellt. Sie wurde von verschiedenen Autoren für die Tiermedizin modifiziert und soll hier anhand der klassischen Einteilung vorgestellt werden (AMMER und POTSCHKA 2010, KAISER et al. 2006, ERHARDT und HABERSTROH 2012):

Das **Stadium I** wird auch als das Stadium der psychischen Dämpfung bzw. Analgesiostadium bezeichnet. In diesem Stadium tritt beim Mensch bereits eine geringere Reaktion auf Schmerzreize auf, diese schwache analgetische Wirkung ist beim Tier allerdings nicht gut ausgeprägt. Es zeigt sich eine Reduktion des Bewusstseins, welche durch eine Dämpfung im Cortex hervorgerufen wird. Trotz dieser Dämpfung sind die Tiere weckbar, falls sie wirklich einschlafen, und zu willkürlich gerichteten Handlungen fähig. In diesem Stadium kann eine Vasodilatation in der Peripherie durch Dämpfung des vasomotorischen Zentrums

## 2 LITERATURÜBERSICHT

bereits auftreten, was zu einem Blutdruckabfall führen kann. Der Blutdruck steigt aber ebenso wie die Herzfrequenz bei Schmerzreizen an (ERHARDT und HABERSTROH 2012).

**Stadium II** ist das Exzitationsstadium oder Stadium der unwillkürlichen Erregung. Exzitationen sind Erregungserscheinungen, welche sich beim Schwein z.B. mit starken Ruderbewegungen der Gliedmaßen äußern. Dabei befindet sich das Tier in einer tiefen Sedation, in der es auf äußere Reize über stark gesteigerte Reflexabläufe reagiert. Aus diesem Grund sollten unnötige Geräusche und Manipulationen vermieden werden. Durch die Heftigkeit der Reaktionen, welche sich bis zu tonisch-klonischen Krämpfen steigern können, steigen Blutdruck und Herzfrequenz an. Während der Narkoseeinleitung sollte dieses Stadium der neuralen Enthemmung im zentralen Nervensystem so kurz als möglich gehalten werden. Eine geräuscharme Umgebung und die rasche Vertiefung der Narkose sind für einen ruhigen und raschen Übertritt in das Narkosestadium III entsprechend hilfreich (ERHARDT und HABERSTROH 2012).

**Stadium III** ist das sogenannte Toleranzstadium. Es wird in 3 Stufen unterteilt: Stufe III<sub>1</sub> (Hypnosestadium), Stufe III<sub>2</sub> (Chirurgisches Toleranzstadium) und Stufe III<sub>3</sub> (Stadium der physischen Depression). Im Stadium der Hypnose ist der Patient bewusstlos, muskelrelaxiert, aber schmerzempfindlich. Auf Schmerzreize reagiert der Patient über eine Sympathikusstimulierung unter anderem mit einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Die Stufe III<sub>2</sub> bietet sich zur Durchführung von chirurgischen Eingriffen an: Hier besteht durch die Kombination von Hypnotika und Analgetika eine Reaktionslosigkeit auf Schmerzreize, gute Muskelrelaxation und Hypnose. Mit weitergehender Tiefe der Narkose zur Stufe III<sub>3</sub> nehmen die Nebenwirkungen der Anästhetika (Atem- und Kreislaufdepression) zu und der Patient befindet sich im Stadium der physischen Depression. Es kann ein kompensatorischer Anstieg der Herzfrequenz als Reaktion auf den abfallenden Blutdruck noch beobachtet werden (ERHARDT und HABERSTROH 2012).

**Stadium IV** bezeichnet das Stadium der Asphyxie. In diesem Stadium tritt nach Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums ein Atemstillstand und Kreislaufversagen ein. Der Puls ist nicht mehr tastbar und die Herzfrequenz sehr

## 2 LITERATURÜBERSICHT

stark verlangsamt sowie arrhythmisch (AMMER UND POTSCHKA 2010, ERHARDT und HABERSTROH 2012).

### 2.2 Anästhesierelevante Besonderheiten des Schweines

#### 2.2.1 Rechtliche Limitationen

Die Verwendung von Medikamenten ist beim Schwein als lebensmittellieferndem Tier gesetzlich durch die Verordnungen der Europäischen Gemeinschaft (u.a. VO EG 37/2010, VO EG 470/2009, VO EG 767/2009) sowie durch das nationale Arzneimittelgesetz (§56a) geregelt.

Die VO EG 470/2009 über die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischer Herkunft definiert der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere als „Tiere, die für den Zweck der Lebensmittelgewinnung gezüchtet, aufgezogen, gehalten, geschlachtet oder geerntet werden“ (Artikel 2).

In VO EG 767/2009 über das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermitteln wird als ein der Lebensmittelgewinnung dienendes Tier „jedes Tier, das zur Gewinnung von Lebensmitteln zum menschlichen Verzehr gehalten wird, einschließlich solcher Tiere, die nicht zum menschlichen Verzehr verwendet werden, jedoch zu Arten zählen, die normalerweise zum menschlichen Verzehr in der Gemeinschaft verwendet werden“ bezeichnet (VO EG 767/2009 Artikel 3).

Laut VO EG 37/2010 sind aktuell folgende Wirkstoffe zur Anästhesie zugelassen: Azaperon, Ketamin und die Lokalanästhetika Benzocain und Procain. Das Antipyretikum Metamizol aus der Gruppe der Pyrazolone ist ebenfalls zur Anwendung im Schwein zugelassen (VO EG 37/2010 Tabelle 1 Zulässige Stoffe).

Das Inhalationsanästhetikum Isofluran ist nur für Equiden zugelassen, kann aber laut Umwidnungskaskade (AMG § 56a [2]) für Schweine im Therapienotstand umgewidmet werden. So darf in dem Falle, dass kein für die betreffende Tierart zugelassenes, für den Zweck entsprechendes Arzneimittel zur Verfügung steht, ein für eine andere Tierart und das betreffende Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel verwendet werden (AMG §56a [2]2.). Bei Lebensmittel liefernden Tierarten wird diese Verfügbarkeit jedoch durch die VO EG 37/2010 (Tabelle 1

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Zulässige Stoffe, Tabelle 2 Verbotene Stoffe) beschränkt.

Da es sich bei den in dieser Studie verwendeten Schweinen um eigens dafür gezüchtete Tiere handelt, welche nach Versuchsende nicht in die Lebensmittelkette gebracht werden, können hier nach Rücksprache mit der zuständigen Behörde und nach Genehmigung der Studie durch die Regierung von Oberbayern auch Medikamente für die Anwendung beim Menschen an nicht-lebensmittelliefernden Schweinen angewendet und untersucht werden.

### 2.2.2 Komplikationen beim Einsatz im Tierversuch

Schweine sind als Beutetiere stets wachsam und fluchtbereit sowie meist an den Kontakt mit dem Mensch nicht gewöhnt. Auch bei den hier verwendeten Versuchstieren ist dieses Fluchtverhalten trotz regelmäßigem Kontakt zum Menschen noch vorhanden.

Um den Stresspegel von Schweinen, z.B. in kardiologischen Forschungsprojekten, so gering wie möglich zu gestalten, ist es erforderlich, die Versuchstiere vor jeglicher Manipulation zu sedieren, da das Herz der Schweine nur einige arterielle Kollaterale besitzt und bei massiver, z.B. angstbedingter sympathischer Stimulation leicht kollabieren kann. Auch die Auswirkungen einer metabolischen Azidose dürfen nicht außer Acht gelassen werden. So werden bei stressempfindlichen Schweinen während einer akuten Belastungsmiopathie große Mengen Laktat produziert. Die daraus resultierende Laktathyperämie ist durch die Metabolisierung in Leber, Herz und Nieren nicht mehr rasch korrigierbar. In Folge der daraus resultierenden Azidose entsteht zunächst eine Herzinsuffizienz, welche bei Andauern der auslösenden Stresssituation zum kardiogenen Schock und schließlich zum Tod führt (FRITSCH 1964, HEINRITZI und KÖNIG 1988, UNGEMACH et al. 1997, KAISER et al. 2006). Um die Applikation der Sedativa (z.B. Azaperon und Ketamin) stressarm zu gestalten, werden diese intramuskulär über eine an die Kanüle angeschraubte Verlängerungsleitung in die Glutealmuskulatur gespritzt. So kann das Schwein nach dem gezielten Stich mit der Kanüle seinem Fluchtverhalten nachgeben und muss in seiner Box nicht fixiert werden (ERHARDT et al. 2012a).

Da auch Schmerzen bei Schweinen großen Stress auslösen können und sich dadurch stark auf die Situation von Herz und Kreislauf auswirken können, wird

## 2 LITERATURÜBERSICHT

im Rahmen kardiologischer Forschungsprojekte am Schwein auch auf ein lückenloses Schmerzmanagement großen Wert gelegt (ERHARDT et al. 2012a). Zusätzlich zur analgetischen Wirkung von Ketamin wird in den vorliegenden Untersuchungen (Studie 1 und 2) nach dem Legen der venösen Zugänge Metamizol i.v. gegeben, welches eine Analgesie für 4-6 Stunden bewirkt. Außerdem wird bei der Präparation der V. jugularis und der A. femoralis das stark analgetisch wirkende Opiat Remifentanyl im Dauertropf verabreicht.

Für kardiologische Forschungsprojekte werden Schweine häufig auch endotracheal intubiert. Dabei sind die anatomischen Verhältnisse des Larynx eine weitere zu berücksichtigende Besonderheit beim Schwein: Die sehr tief liegende Stimmritze wird durch die dicht davor liegende Epiglottis oftmals verdeckt und muss dann mittels eines überlangen Laryngoskops angehoben werden. Hinzu kommt, dass sich beidseits der Stimmritze Divertikel befinden. Diese können beim Intubieren zusammen mit einer erneuten Krümmung der Trachea kurz hinter den Divertikeln zu einem Verfangen des Tubus führen (ERHARDT et al. 2012a).

Des Weiteren ist bei Verwendung des Inhalationsanästhetikums Isofluran (Triggersubstanz) die Gefahr einer Malignen Hyperthermie bei genetisch prädisponierten Schweinen zu beachten. Dies betrifft vor allem Schweine der Deutschen Landrasse und deren Kreuzungen mit der Rasse Piétrain. Die Ursache dieser Störung ist eine plötzliche Freisetzung von Calciumionen in den Muskelzellen, was in der Folge zur Kontraktion der betroffenen Muskeln mit übermäßiger Wärmeproduktion, Azidose, Hyperkaliämie und Schock führt. Ohne Behandlung ist die induzierte Maligne Hyperthermie oft tödlich. Als symptomatische Soforttherapie wird die Beatmung mit reinem Sauerstoff, die Körperkühlung (Eispacks, gekühlte Magenspülung), die intravenöse Infusion von Natriumbicarbonat (1-1,5mmol/kg i.v.) und die intravenöse langsame Verabreichung des Antipyretikums Metamizol (30mg/kg) vorgenommen (LÖSCHER 2010a, ERHARDT et al. 2012a). Um in der Forschung auch bei Risiko-Rassen sichere Narkosen durchführen zu können, wird auf Injektionsanästhetika, insbesondere auf Propofol, zurückgegriffen.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.3 Anästhetika

#### 2.3.1 Propofol zur Injektionsanästhesie beim Versuchsschwein

##### 2.3.1.1 Pharmakologische Eigenschaften

Propofol (2,6-Di-isopropylphenol) ist ein Alkylphenolderivat und wasserunlöslich (PLUMB 2008b). Um es intravenös applizieren zu können, wird Propofol in einer isotonen Sojabohnenöl-Glycerol-Lecithin-Natriumhydroxid-Mischung gelöst (EGAN et al. 2003). In dieser lipidhaltigen Lösung kommt es nach Anbruch zum schnellen Wachstum von Bakterien und Pilzen (STRACHAN et al. 2008). Die Empfehlung in der Veterinärmedizin lautet daher, die angebrochene Flasche der Lösung nicht länger als 6 Stunden (am besten im Kühlschrank) aufzubewahren (SHORT und BUFALARI 1999).

Die guten hypnotischen Eigenschaften mit sehr schnellem Wirkungseintritt werden durch die Bindung von Propofol an die  $\beta$ -Untereinheit des GABA-A Rezeptors der inhibitorischen Neurotransmitter verursacht, welche eine Verstärkung des transmembranösen Chlorideinstroms zur Folge hat (BÖHM 2012). Propofol wirkt nicht analgetisch und muss deshalb zur Allgemeinanästhesie mit einem Analgetikum z.B. mit Fentanyl oder mit Piritramid kombiniert werden (REVES et al. 2000, AMMER und POTSCHKA 2010).

Die Metabolisierung von Propofol findet durch Glucuronidierung in der Leber statt. Die Ausscheidung der Propofolmetaboliten geschieht vor allem renal (PASCOE et al. 2006, PLUMB 2008b). Da Propofol keine Triggersubstanz für die Auslösung der Malignen Hyperthermie ist, kann es auch bei dafür gefährdeten Schweinerassen verwendet werden (PLUMB 2008b).

##### 2.3.1.2 Hämodynamische Wirkungen

Zu den hämodynamischen Wirkungen von Propofol wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt. In diesen Studien werden aber v.a. die Langzeiteffekte beschrieben (SEBEL und LOWDON 1989, BRUESSEL et al. 1989, GOODCHILD und SERRAO 1989, PAGEL und WARLTIER 1993, AMBROS et al. 2008). Als häufigste Nebenwirkung nach Propofolgabe wird eine Hypotonie angeführt (SEBEL und LOWDON 1989, BRUESSEL et al. 1989, PAGEL und

## 2 LITERATURÜBERSICHT

WARLTIER 1993, ERHARDT et al. 2012b). Zu den dafür ursächlichen hämodynamischen und vaskulären Vorgängen gibt es jedoch unterschiedliche Auffassungen: Die Beeinflussung des peripheren Widerstands, der Inotropie des Herzens und des Barorezeptorreflexes.

BRUESSEL et al. (1989), PAGEL und WARLTIER (1993) und ERHARDT et al. (2012b) machten die periphere Gefäßerweiterung und die negativ inotrope Wirkung von Propofol für den beobachteten Blutdruckabfall verantwortlich.

BRUESSEL et al. (1989) verzeichneten einen Abfall des **peripheren Widerstands (SVR)** bereits 1 Minute nach Gabe eines Propofolbolus beim Hund und erklären dies mit einer durch Propofol hervorgerufenen stärkeren arteriellen Gefäßerweiterung. Sie vermuten einen direkten Einfluss von Propofol auf die glatte Gefäßmuskulatur. Obwohl es zu keiner Veränderung der Vorlast und der Herzfrequenz kam, und der systemische vaskuläre Widerstand sank, wurden niedrigere Werte des Herzauswurfvolumens aufgezeichnet. Gemeinsam mit dem Absinken der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit führten diese Veränderungen bei BRUESSEL et al. (1989) zu der Vermutung, dass Propofol auch negativ inotrope Eigenschaften aufweist.

Im Gegensatz zu der von BRUESSEL et al. (1989) festgestellten stärkeren Beteiligung von Arterien und Arteriolen im Vergleich zum venösen System, nehmen PAGEL und WARLTIER (1993) in ihrer Studie an Hunden eine Beteiligung der arteriellen und der venösen Gefäße an der Gefäßerweiterung als Ursache für die Reduktion des peripheren Widerstands an. Zusätzlich postulieren auch PAGEL und WARLTIER (1993) einen direkten negativ inotropen Effekt von Propofol.

Ein Abfall des Widerstands in der Peripherie (SVR) mit begleitender Hypotension wird auch von AMBROS et al. (2008) in ihrer Langzeitstudie (120 Minuten Propofolnarkose) an Hunden beschrieben. AMBROS et al. (2008) erklären den Blutdruckabfall ebenfalls mit dem direkten vasodilatorischen Effekt des Propofols, welcher zu einer Reduktion der Vorlast führt.

Die Abnahme des peripheren Widerstands wird von BLAKE et al. (1988) in ihrer

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Studie zur leichten Sedation von Kaninchen mittels Propofol durch einen verringerten Gefäßtonus im Ruhezustand erklärt. Bei den in dieser Studie verwendeten niedrigen Dosierungen kam es zu einer vorübergehenden Tachykardie, welche mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens vergesellschaftet war. Der mittlere Blutdruck veränderte sich nach Propofolgabe nicht. BLAKE et al. (1988) schließen daraus auf einen relativ gut erhaltenen Barorezeptorreflex bei sedativ wirkenden Propofoldosierungen.

In einer Studie an Hunden kommen GOODCHILD und SERRAO (1989) zu dem Ergebnis, dass Propofol einen direkten dilatorischen Effekt auf die Venen ausübt und es durch diese Reduktion der Vorlast zu einem Abfall des Herzminutenvolumens kommt. Sie stellten hingegen keine Veränderung im systemischen vaskulären Widerstand (SVR), pulmonalen vaskulären Widerstand (PVR) und der Inotropie des Herzens fest.

Einen kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz bei gleichzeitigem Blutdruckabfall verzeichnen MUZI et al. (1992) nach Gabe eines Bolus Propofol am Menschen. Sie vermuten als Ursache für die Hypotonie einen direkten Einfluss von Propofol auf den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur der Arterien und Venen und zudem auch auf den venösen Rückfluss. Als sie Propofol in lediglich sedierenden Dosen verabreichten, konnten sie immer noch einen dilatierenden Einfluss auf die Venen verzeichnen.

In ihrer Studie am Menschen zur Induktion und Erhaltung der Narkose mit Propofol beschreiben CLAEYS et al. (1988) 2 Minuten nach Induktion mittels eines Propofolbolus einen Blutdruckabfall, welcher ohne kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens einhergeht. Sie begründen den Blutdruckabfall ebenfalls als eine Folge des beobachteten erniedrigten systemischen vaskulären Widerstandes. Da sie keine Veränderungen in Herzfrequenz und Schlagvolumen und auch ein unverändertes Herzminutenvolumen aufzeichneten, sowie ein adäquates Verhältnis zwischen LVSW (left ventricular stroke work) und PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) aufrechterhalten werden konnte, gehen sie davon aus, dass Propofol als Mononarkose keinen negativ inotropen Einfluss hat.

BAUMGARTNER et al. (2008) untersuchten in ihrer Studie die

## 2 LITERATURÜBERSICHT

hämodynamischen Wirkungen von Propofolbolusinjektionen beim Kaninchen. Sie stellten eine Hypotonie mit gleichzeitigem Abfall der Herzfrequenz fest. Außerdem kam es zeitgleich als Reaktion auf diese Bradykardie zu einem Anstieg des Gefäßwiderstands und zur Vasokonstriktion an der Arteria carotis communis und Aorta abdominalis. BAUMGARTNER et al. (2008) ziehen zudem einen direkten negativ inotropen Einfluss von Propofol am Myokard des Kaninchens in Betracht.

Der **vaskuläre Einfluss** von Propofol wird in der Literatur sowohl als vasokonstriktiv als auch als vasodilatatorisch beschrieben. Dies dürfte zum einen an den unterschiedlichen Messzeitpunkten der verschiedenen Studien (direkt nach Bolusgabe oder mehr als 10 Minuten später), zum anderen an den unterschiedlichen eingesetzten Propofol-Dosierungen liegen.

Sowohl vasokonstriktive als auch vasodilatatorische Einflüsse von Propofol auf die für die Untersuchung isolierten Gefäße von Hunden konnten von NAKAMURA et al. (1992) festgestellt werden: Bei niedrigen, eher klinisch relevanten in vitro Konzentrationen von Propofol kam es zu einer Vasokonstriktion, wohingegen eine hohe in vitro Konzentration von Propofol eine Relaxation des Gefäßes auslöste.

Eine vorübergehende Vasodilatation durch einen direkten Einfluss von Propofol auf das Gefäß stellten GACAR et al. (1995) bei hohen Propofolkonzentrationen an isolierten bovinen Koronararterienringen fest. Es war ihnen möglich, einen Zusammenhang zwischen der relaxierenden Wirkung von Propofol in vitro und dem intakten Endothel des Gefäßes sowie der Funktion von Kalziumkanälen herzustellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen YAMANOUE et al. (1994) in ihrer in vitro Studie mit porcinen Koronararterien.

PARK et al. (1992) kamen in ihrem Versuch mit isolierten Aorten und Pulmonalarterien zu dem Ergebnis, dass die beobachtete Hypotonie durch die direkte relaxierende Wirkung von Propofol auf die glatte Muskulatur der Arterien über eine graduelle Hemmung der Stickstoffmonoxidproduktion hervorgerufen wird. Zur Vasodilatation beitragend wirkt die durch Propofol induzierte Freisetzung von Cyclooxygenasemetaboliten (PARK et al. 1992).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Die vaskuläre Wirkung von Propofol im Detail zeigten auch BENTLEY et al. (1989), CHANG und DAVIS (1993) sowie WALTHER und BARDENHEUER (1998): Propofol ist an der Stickstoffmonoxidfreisetzung und –produktion der venösen Endothelzellen mehr als an den arteriellen Endothelzellen beteiligt und interagiert auch mit spannungsabhängigen Kalziumkanälen der glatten Gefäßmuskulatur.

Die kurzfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt über den **Barorezeptorreflex**. Dieser Reflex wird über Dehnungsrezeptoren, welche Signale über die Gehirnnerven IX und X zum Kreislaufzentrum in der Medulla senden, gesteuert. Die wichtigsten Rezeptoren befinden sich im Sinus caroticus und dem Aortenbogen. Sie sind sensibilisiert auf Blutdruckänderungen der Gefäße, welche das Gehirn und den Körper mit Blut versorgen. Das Kreislaufzentrum wiederum reagiert mittels Anpassung der parasympathischen und sympathischen Stimulation an den Effektororganen: Herz und Blutgefäße (SHERWOOD 2010). Folglich regulieren Barorezeptoren den Blutdruck über Veränderungen beim systemischen Gefäßwiderstand, bei der Kontraktilität des Myokards und bei der Herzfrequenz (CULLEN et al. 1987).

Propofol greift in diesen Reflex ein und induziert eine niedrigere Herzfrequenz trotz einer bestehenden Hypotonie, ohne jedoch wie andere Anästhetika die Sensitivität des Barorezeptorreflexes zu beeinflussen (CULLEN et al. 1987, SAMAIN et al. 1989). CULLEN et al. (1987) beschreiben als Ursache für diese Wirkung einen sympatholytischen und/oder zentralen vagotonischen Effekt des Propofols. CLAEYS et al. (1988) weisen in ihrer Studie eine deutliche Abmilderung des Reflexes durch Propofol nach, woraus ein niedrigerer Gefäßwiderstand bei einem vorgegebenen Blutdruck folgte. Für CLAEYS et al. (1988) erhält Propofol damit einen direkten vasodilatierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur und eine absenkende Wirkung auf zentrale efferente Signale des Sympathikus. BRUESSEL et al. (1989) nehmen ebenfalls eine Abmilderung der Barorezeptoraktivität nach Propofolbolusgabe als Ursache für den Abfall des peripheren Widerstands (SVR) und die verzeichnete Hypotonie an.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von CULLEN et al. (1987) und SAMAIN et al.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

(1989) können DORANTES-MENDEZ et al. (2013) in einer rechnerischen Datenanalyse von humanen Patienten einen Abfall der Baroreflexsensitivität während Propofolnarkosen nachweisen. Zu diesem Ergebnis kommen auch SELLGREN et al. (1994) in ihrer Studie zum Baroreflex im Menschen bevor und während einer Mikrolaryngoskopie unter Propofolnarkose. Zudem schreiben sie Propofol auch hemmende Eigenschaften auf die neuronale Aktivität des Sympathikus zu, so dass es während des chirurgischen Eingriffs nicht zu einer Vasokonstriktion, sondern zu einer Vasodilatation kam. Eine Vasodilatation wird auch von ROBINSON et al. (1997) berichtet. Durch ihre Vergleichsstudie an Unterarmen vom Mensch kommen sie zu dem Ergebnis, dass diese Vasodilatation eine reine Unterdrückung der sympathischen vasokonstriktorischen Nerven durch Propofol ist und kein direkter Einfluss von Propofol auf die Gefäßmuskulatur ausgeübt wird.

In einer Studie zum Baroreflex unter und nach Propofolnarkosen am Menschen kam es sogar bis zu 60 Minuten nach Ende der Narkoseführung zu einer Reduktion der Barorezeptorsensitivität durch Propofol (SATO et al. 2005).

In einer Studie zur Propofolanästhesie am Schaf wurde über einen Blutdruckanstieg mit gleichzeitiger Herzfrequenzsteigerung berichtet. Dies wird aber als ein speziesspezifisches Ergebnis angesehen (RUNCIMAN et al. 1990).

### 2.3.1.3 Verwendete Dosierungen

Zur Einleitung und Vertiefung der Injektionsanästhesie werden in der Regel Bolusgaben von Anästhetika verwendet.

Zur Einleitung mittels Bolusgabe im Schwein gibt es verschiedene Dosierungsangaben: TENDILLO et al. (1996) verwendeten 2mg/kg, COCKSHOTT et al. (1992), LAGERKRANSER et al. (1997) und ANSLEY et al. (1998) geben 2,5 mg/kg an, URDANETA et al. (2009) 3 mg/kg, ZABALLOS et al. (2009) leiten mit 4,5 mg/kg ein, COCKSHOTT et al. (1992) und SHORT und BUFALARI (1999) verwendeten 10 mg/kg Propofol.

Zur Untersuchung spezifischer Wirkungen von Propofolbolusgaben unter einer Basisnarkose (z.B. Isofluran) werden in der Literatur Dosierungen von 2 mg/kg

## 2 LITERATURÜBERSICHT

angegeben (MASHIMO et al. 1996, MOREY et al. 2010).

Aus den vorliegenden Dosisangaben zur Bolusinjektion und eigenen (nicht-publizierten) Voruntersuchungen wurde schließlich die Dosierung von 3 mg/kg zur Untersuchung der Wirkungen einer Bolusinjektion für die vorliegende Studie ausgewählt. Diese Dosierung wurde deshalb gewählt, weil die Untersuchung der Effekte nach einer Bolusinjektion in einer für die Forschungsarbeit beim Schwein praxisrelevanten Dosierung (siehe Studien von TENDILLO et al. 1996, COCKSHOTT et al. 1992, LAGERKRANSER et al. 1997, ANSLEY et al. 1998, URDANETA et al. 2009) erfolgen sollte.

Zur Einleitung der Anästhesie wurde in Anlehnung an bereits veröffentlichte Studien (TENDILLO et al. 1996, COCKSHOTT et al. 1992, LAGERKRANSER et al. 1997, ANSLEY et al. 1998, URDANETA et al. 2009) eine Dosierung von  $1,9 \pm 0,7$  mg/kg verwendet.

Die Propofol-Basisnarkose erfolgte mit einer mittleren Dosierung von  $13,4 \pm 2,1$  mg/kg/h, da sich die Schweine mittels dieser Dosierung im Narkosestadium III<sub>1</sub> befanden.

### 2.3.2 Alfaxalon zur Injektionsanästhesie beim Versuchsschwein

#### 2.3.2.1 Pharmakologische Eigenschaften

Alfaxalon gehört zur Gruppe der Steroidanästhetika und ist in Wasser sehr schlecht löslich (weniger als 5 µg/ml) (BREWSTER et al. 1989). Auf Grund dieser Lipophilie werden schnell wirksame Spiegel im Gehirn erreicht (AMMER und POTSCHKA 2010). Alfaxalon ist für die Induktion und Erhaltung einer Anästhesie bei Hunden und Katzen zugelassen.

Die Herstellung einer wässrigen Lösung zur venösen Injektion unter Vermeidung des bisherigen Lösungsmittels Cremophor EL<sup>®</sup> (wirkt stark histaminfreisetzend und wurde in dieser Kombination deshalb vom Markt genommen), gelang durch die Komplexation mit 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (HPCD). Dieses Oligosaccharid schließt Alfaxalon in seinem hydrophoben Inneren ein und umgibt es mit seiner hydrophilen Hülle. Dabei gibt es durch die Bildung von Komplexen mit je einem Molekül Alfaxalone und HPCD keine Gefahr der Ausfällung aus der Lösung nach der Injektion (PEETERS et al. 2002).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Alfaxalon wirkt durch eine Verstärkung des Chloridioneninfluxes an der Nervenzelle über eine Bindung an den GABA-A-Rezeptor (HARRISON et al. 1987). Es wurde festgestellt, dass die Bindung an der Rezeptoruntereinheit vom Subtyp alpha die Wirksamkeit, aber nicht die Stärke von Alfaxalon beeinflusst. Die maximale Wirkung von Alfaxalon auf den Rezeptor wird über eine Bindung an den Subtyp gamma3 der gamma-Unterheit ausgelöst (MAITRA und REYNOLDS 1999). Einen vom GABA-A-Rezeptor unabhängigen Chloridioneneinstrom konnten VALEYEV et al. (1999) in einer in vitro-Studie mit humanen Ganglionneuronen nachweisen. Weitere Wirkungsmechanismen an anderen Bindungsstellen werden vermutet (AMMER und POTSCHKA 2010). GILLO und LASS (1984) zeigten in ihrer Studie an Muskelzellen von Hühnern eine Blockade des Acetylcholin-Kanals durch Alfaxalon. Die genaue Bindungsstelle ist unbekannt. Auf Grund der Größe des Alfaxalonmoleküls ist eine Blockade außerhalb des Kanals wahrscheinlich.

### 2.3.2.2 Hämodynamische Wirkungen

Die Wirkung von Alfaxalon auf den Herz-Kreislaufapparat verursacht eine Senkung des Blutdrucks (ZAKI et al. 2009, AMMER und POTSCHKA 2010), welche durch eine Depression am Myokard mit daraus resultierendem negativ inotropen Effekt und z.T. auch einer peripheren Vasodilatation verursacht wird (AL-KHAWASHKI et al. 1980). Diese Hypotonie wird von einer milden vorübergehenden Tachykardie begleitet (AMMER und POTSCHKA 2010, AMENGUAL et al. 2013).

Dies beobachten auch RODRÍGUEZ et al. (2012) in ihrer Vergleichsstudie von Etomidat und Alfaxalon an Hunden. Sie berichten über eine Hypotonie, welche mit Tachykardie und einer Abnahme des systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI) einherging. Der Herzindex, welcher das Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche darstellt, stieg dabei signifikant an. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen AMBROS et al. (2008) in ihrer Studie zur Induktion und Narkoseerhaltung mittels Alfaxalon an Hunden. Sie geben als mögliche Ursache für die Abnahme des SVRI eine durch Alfaxalon hervorgerufene periphere Vasodilatation an.

Hingegen konnten MUIR et al. (2008) keine Veränderung im

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Herzminutenvolumen und dem systemischen vaskulären Widerstand in ihrer Studie an Hunden feststellen. Zudem kam es erst ab der 3fachen Überdosierung von Alfaxalon zu einer signifikanten Hypotonie mit Tachykardie. MUIR et al. (2008) vermuten eine periphere Vasodilatation mit begleitender Abnahme der kardialen Kontraktionskraft als Auslöser für die Hypotonie.

Nach supraklinischen Dosierungen von Alfaxalon bei Katzen kommt es in den Studien von WHITTEM et al. (2008) und von MUIR et al. (2009) zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz. Beide Studien untersuchten klinische und supraklinische Dosierungen von Alfaxalon und berichteten über eine dosisabhängige kardiorespiratorische Depression. Signifikante Unterschiede zu den Basiswerten traten ab einer 3fachen Überdosierung auf. Neben der Bradykardie beobachteten MUIR et al. (2009) eine Hypotonie, eine Abnahme des Herzminutenvolumens und des SVR. Bei der zugelassenen Alfaxalondosis von 5mg/kg kam es tendenziell ebenfalls zu derartigen Veränderungen. Sie waren aber nicht signifikant unterschiedlich zum Basiswert. MUIR et al. (2009) vermuten als Ursache für die von ihnen aufgezeigten Veränderungen einen direkten negativ inotropen und vasodilatatorischen Effekt von Alfaxalon.

In einer Studie zur Anästhesie am trächtigen Schaf mittels Alfaxalon kam es nach Bolusapplikation zu einem Herzfrequenzanstieg, jedoch zu keinen Veränderungen im mittlerem Blutdruck (ANDALUZ et al. 2013). BÖSING et al. (2012) zeigten in ihrer Studie an Katzen ebenfalls einen Herzfrequenzanstieg nach Bolusgabe, welcher 10 Minuten anhielt.

### 2.3.2.3 Verwendete Dosierungen

Die Dosierungen von Alfaxalon beim Hund zur Einleitung der Narkose mittels Bolusinjektion liegen je nach Autor und Studie (mit oder ohne Prämedikation) bei 1-3 mg/kg und zur Narkoseerhaltung im Dauertropf nach Prämedikation bei 5-7 mg/kg/h (AMMER und POTSCHKA 2010, PSATHA et al. 2011, O'HAGAN et al. 2012b, MANEY et al. 2013). Bei der Katze liegen die publizierten Dosierungen mit 2,7-5 mg/kg und 7-8 mg/kg/h etwas höher (ZAKI et al. 2009, TABOADA und MURISON 2010, O'HAGAN et al. 2012a).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

SANTOS GONZÁLEZ et al. (2013) injizierten 5 mg/kg Alfaxalon zur Prämedikation intramuskulär und erreichten eine stabile Sedation der Schweine.

KEATES (2003) verwendete nach Prämedikation mit Azaperon zur Narkoseeinleitung 0,7-0,9 mg/kg Alfaxalon i.v. abhängig vom Aufregungsgrad der Schweine.

In der vorliegenden Studie 2 wurden in Anlehnung an KEATES (2003) und eigenen (nicht publizierten) Vorstudien zur Einleitung der Anästhesie eine Dosierung von 0,7 mg/kg i.v. verwendet. Mittels dieser Dosierung war eine zügige nebenwirkungsarme Einleitung der Anästhesie möglich.

Um das Narkosestadium III<sub>1</sub> zu erreichen, wurde im Mittelwert  $13,2 \pm 0,7$  mg/kg/h Alfaxalon verabreicht.

Nach eigenen unveröffentlichten Voruntersuchungen und in Anlehnung an die von KEATES (2003) angewendete Dosierung wurden zur Bolusgabe 1,5 mg/kg verwendet.

### 2.3.3 Medikamente zur sedativen Prämedikation beim Schwein

Aktuell sind in VO (EG) 37/2010 für die Tierart Schwein folgende Injektionsnarkotika gelistet: Azaperon und Ketamin. In der vorgestellten Studie wurde Ketamin mit Azaperon als Neuroleptanalgesie zur sedativen Prämedikation verwendet.

#### 2.3.3.1 Ketamin

Ketamin gehört der Gruppe der Phencyklidine an. Phencyklidine verursachen eine dissoziative Anästhesie, welche sich durch oberflächlichen Schlaf, Analgesie und Katalepsie auszeichnet, und werden daher nicht als Narkotika im klassischen Sinn eingeordnet (AMMER und POTSCHKA 2010). Aufgrund der ausgeprägten Katalepsie und der geringen viszeralen Analgesie sollte Ketamin nicht als Monoanästhetikum angewendet werden (AMMER und POTSCHKA 2010).

Die Immobilisation geht durch Stimulation des Retikulum-aktivierenden Systems mit einer Anspannung der Skelettmuskulatur und Erhöhung der Herzfrequenz sowie des Herzzeitvolumens einher. Der Gefäßwiderstand bleibt in der Peripherie unverändert und durch Anregung adrenerger Zentren im ZNS bewirkt Ketamin

## 2 LITERATURÜBERSICHT

eine positive Inotropie. Die Anspannung der quergestreiften Muskulatur verbraucht vermehrt Sauerstoff und Energie. Dies gilt auch im Herzmuskel. Schluck-, Husten-, Lid- und Kornealreflex sind in der Regel weiterhin auslösbar oder sogar gesteigert. Auf Grund der kataleptischen Wirkung (Zustand hochgradiger Antriebslosigkeit bei gleichzeitig erhöhtem Muskeltonus) von Ketamin ist eine Monoanästhesie mit diesem Stoff nicht empfehlenswert (ERHARDT et al. 2012b).

Ketamin wirkt im Gehirn im thalamo-kortikalen System dämpfend und ruft so eine gute Analgesie im Bereich der Körperhülle sowie eine tiefe Sedation bis Hypnose hervor (AMMER und POTSCHKA 2010). Durch die dämpfende Wirkung im Thermoregulationszentrum ist besonders auf Hypo- oder Hyperthermien zu achten. Die Atemfrequenz wird durch Ketamin gesenkt und nimmt oft ein apnoisches Muster an. In der Aufwachphase überwiegen Erregungserscheinungen wie Laufbewegungen, Streckkrämpfe, Opisthotonus und Zähneknirschen. Bei einer Kombination mit Azaperon sowie der Vermeidung von Geräuschen und Berührungen in der Aufwachphase sind diese Erscheinungen vermindert (GANTER et al. 1990, BOSCHERT et al. 1996).

### 2.3.3.2 Azaperon

Azaperon wird in die Gruppe der Butyrophenone eingeordnet, welche zu den Neuroleptika gehören (HEINRITZI und KÖNIG 1988, EBERT et al. 2002). Die Wirkung hält je nach Dosierung 1 bis 3 Stunden (LÖSCHER 2010a) bzw. 2 bis 6 Stunden (ERHARDT 2012) an. Außerdem wird Azaperon zur Beruhigung während der Geburt und nach dem Umstallen verwendet, um die Tierverluste durch Ferkelfressen und aggressivem Verhalten zu reduzieren.

Der Wirkmechanismus von Azaperon als Sedativum beruht auf der inhibitorischen Wirkung von Dopamin und der Blockade von Dopamin-Rezeptoren im ZNS (EBERT et al. 2002). Außerdem wirkt es  $\alpha$ -adrenolytisch, wodurch es in der Peripherie zur Vasodilatation kommt. Azaperon hat keine analgetische Wirkung (HEINRITZI und KÖNIG 1988).

Des Weiteren verursacht Azaperon durch seine vasodilative Wirkung in der Peripherie einen geringgradigen Abfall des Blutdrucks. Dieser kann nach intravenöser Injektion plötzlich auftreten und länger anhalten. Die Herzfrequenz

## 2 LITERATURÜBERSICHT

sinkt ebenfalls ab, wobei das Herzminutenvolumen sich nicht oder nur geringgradig ändert (ERHARDT 2012). In höheren Dosierungen kann es zu vermehrtem Speichelfluss sowie Hyperpnoe kommen (LÖSCHER 2010a).

### 2.3.3.3 Neuroleptanalgesie: Ketamin+Azaperon

Die Neuroleptanalgesie wird bei verschiedenen Tierarten eingesetzt und eignet sich beim Schwein zur sedativ-analgetischen Prämedikation oder für kurze Operationen (LAHRMANN 2006, LÖSCHER 2010a, ERHARDT et al. 2012b).

Bei starken äußeren Reizen (laute Geräusche, Manipulation, starke Schmerzreize) kann es zu unkoordinierten Abwehrbewegungen kommen. Außerdem kann bei unzureichender Wärmeversorgung eine Hypothermie auftreten (LAHRMANN 2006). Sehr praktikabel ist die Möglichkeit der Kombination beider Wirkstoffe in einer einmaligen intramuskulären Injektion (ERHARDT et al. 2012b), da sich Ketamin und Azaperon in der Mischspritze verwenden lassen.

Nach MAUCH und BILKEI (2004) und LAHRMANN (2006) ermöglicht die Kombination von Ketamin und Azaperon in einer erhöhten Dosierung auch eine effiziente Narkose zur Saugferkelkastration und für andere schmerzhafte chirurgische Eingriffe. Nach Dosiserhöhung steigt jedoch das Risiko für das Auftreten von Exzitationen deutlich an (LANG 1970). Außerdem lässt sich die Wirkungsdauer nach intramuskulärer Injektion von Azaperon nicht steuern. Sie ist individuell verschieden und kann von 30 bis 120 Minuten anhalten (LANG 1970). Die analgetische Wirkung der Neuroleptanalgesie beruht allein auf der durch Ketamin ausgelösten Analgesie, da Azaperon als reines Sedativum keine analgetische Wirksamkeit besitzt (LANG 1970). Wie bereits unter 2.3.3.1 beschrieben, ist durch Ketamin maximal eine mittelgradige somatische Analgesie an der Körperoberfläche zu erwarten. Jedoch tritt kein chirurgisches Toleranzstadium (III<sub>2</sub> nach Güdel) auf, was den Einsatz der Neuroleptanalgesie für chirurgische Eingriffe besonders bei Erwartung von viszeralem Schmerz stark einschränkt (GANTER et al. 1990, AMMER und POTSCHKA 2010).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.4 Techniken des hämodynamischen Monitorings beim Schwein

#### 2.4.1 Via transkardiopulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO)

In der vorliegenden Arbeit wird das hämodynamische Monitoring neben der Technik des perkutanen Ultraschalls mittels eines PiCCO-Gerätes (Pulse index Continuous Cardiac Output) zur Beurteilung der Wirkungen der verabreichten Anästhetika vorgenommen. Dabei werden durch das PiCCO-Gerät verschiedene Parameter zu Hämodynamik und zum Flüssigkeitshaushalt ermittelt (SAKKA et al. 2000).

Das PiCCO-Gerät bedient sich zweier verschiedener Messmethoden: Einer diskontinuierlichen Methode, welche auf der transkardiopulmonalen Thermodilution basiert, und einer kontinuierlichen Methode, welche auf der Pulskonturanalyse basiert.

Mittels der **Pulskonturanalyse** ist es möglich, die Herzfrequenz, den arteriellen Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer)(SAP, DAP, MAP), das Herzzeitvolumen (PCCO), den systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI), die Schlagvolumenvarianz (SVV), die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit in der Aorta (dPmax) und die Bluttemperatur (T) kontinuierlich zu messen. Das PiCCO-Gerät zeigt dabei jeweils die Mittelwerte einer Messdauer von 12 Sekunden (SVV: 30 Sekunden) an.

Über die **transkardiopulmonale Thermodilution** werden folgende Parameter berechnet: Herzzeitvolumen (TDCO), kardialer Funktionsindex (CFI), globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDI), extravaskuläres Lungenwasser (ELWI) und globale Auswurfraction (GEF).

Die Ähnlichkeit der durch die beiden verschiedenen Methoden gemessenen Werte für das Herzzeitvolumen (PCCO bzw. TDCO), auf welche in der vorliegenden Dissertation besonderes Gewicht gelegt wurde, wurde in einigen Studien bestätigt (THRUSH et al. 1995, SUN et al. 2002).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.4.1.1 Transkardiopulmonale Thermodilution

Die Möglichkeit, den Blutfluss über die Verteilung eines Indikators zu messen beschrieb Stewart bereits im Jahr 1897 (BAND et al. 1997). Jedoch kommt es durch die Blutzirkulation zu einer Rezirkulation des Indikators, welche eine Ungenauigkeit der Messung zur Folge hat. Dieses Problem wurde 1932 durch Hamilton über die mono-exponentielle Extrapolation der Dilutionskurve gelöst, bei der die im Verlauf später sichtbaren Rezirkulationsphänomene unberücksichtigt bleiben. Daher wird die Gleichung heutzutage Stewart-Hamilton-Gleichung genannt (BAND et al. 1997). Über die Stewart-Hamilton-Gleichung kann das Herzzeitvolumen sehr präzise berechnet werden, da die genannten später auftretenden Rezirkulationsphänomene unberücksichtigt bleiben (SAKKA und MEIER-HELLMANN 1999). Bei der Indikatordilutionstechnik können Farbstoffe, Gase oder Temperatur (Wärme oder Kälte) als Indikator dienen. Der erste verwendete Indikator war Thiocyanat, gefolgt von Indozyaningrün und Lithiumchlorid (REUTER und GOETZ 2005, Linton et al. 1993). Nach der Injektion des Indikators in eine periphere oder zentrale Vene wird dessen Konzentrationsänderung nach Verteilung durch den Blutkreislauf in einer Arterie gemessen (REUTER und GOETZ 2005).

Das in den hier vorliegenden Studien 1 und 2 verwendete PiCCO-Gerät setzt Kälte als Indikator ein. Deshalb wird die Indikatordilutionstechnik hier als Thermodilutionstechnik bezeichnet. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgt bei Verabreichung von eisgekühltem Injektat ( $T_{\text{NaCl}} < 8^{\circ}\text{C}$ ) als Indikator nach folgender Gleichung:

$$HZV = \frac{m_0 \cdot k_{Inj}}{\int_0^{\infty} -\Delta T(t) dt},$$

wobei die applizierte Kältemenge  $m_0$  durch

$$(T_{\text{Blut}} - T_{\text{Inj}}) \times (V_{\text{Inj}} - V_{\text{tot}})$$

berechnet wird ( $T_{\text{Blut}}$ : Temperatur Blut vor Injektion des Injektats,  $T_{\text{Inj}}$ : Temperatur Injektat,  $V_{\text{Inj}}$ : Volumen Injektat,  $V_{\text{tot}}$ : Totraum des Katheters). Die Injektatkonstante  $k_{Inj}$  dient zur Korrektur der Unterschiede in Dichte und

## 2 LITERATURÜBERSICHT

spezifischer Wärmekapazität von Injektat und Blut (NISHIKAWA und DOHI 1993).

Für die Durchführung der transkardiopulmonalen Thermodilution wird in den vorliegenden Untersuchungen (Studie 1 und 2) ein Thermistor in die V. jugularis gelegt, welcher über einen Inline Sensor die Injektionsdauer und die Temperatur des Injektats erkennt. Die Injektion sollte für die Ermittlung von korrekten Messwerten in weniger als 7 Sekunden (als Bolus) erfolgen. Der verwendete Indikator sollte dabei eine Temperatur von 8°C nicht überschreiten. Ein zweiter Thermistor wird in die A. femoralis gelegt und misst hier die Temperaturdifferenz vor und nach Bolusinjektion. Vom Ablauf ähnelt das Verfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution (siehe 2.4.2), jedoch wird der verabreichte Indikator sowohl über den Lungenkreislauf als auch über den großen Kreislauf verteilt, bevor die Temperaturdifferenz vor und nach Bolusinjektion an der A. femoralis gemessen wird (siehe Abb.1).

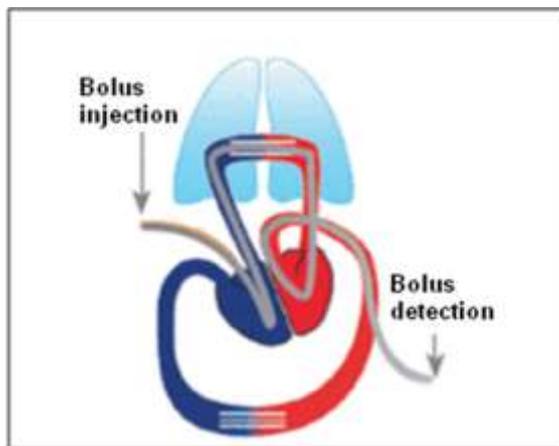


Abb. 1: Verteilung des Indikatorbolus (eisgekühltes NaCl) nach Injektion in die V.jugularis (=Bolus injection) im Blutkreislauf bei der transkardiopulmonalen Thermodilution. Messung der Temperaturdifferenz vor und nach Bolusgabe (=Bolus detection) nach der Verteilung über den Blutkreislauf in der A.femoralis. (Bildabdruck mit freundlicher Genehmigung von PULSION Medical Systems SE)

Es wird eine Thermodilutionskurve aufgezeichnet (siehe Abb.2), welche aber im Gegensatz zum Pulmonalarterienkatheter (siehe 2.4.2) unabhängig vom Atemzyklus ist.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

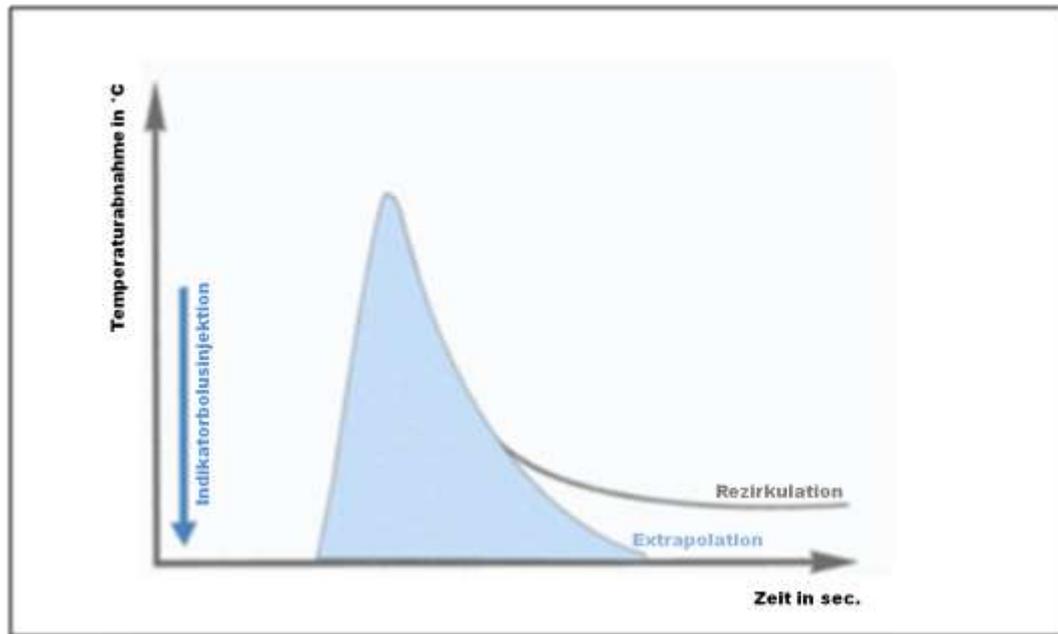


Abb. 2: Verlauf einer Thermodilutionskurve mit Kälte als Indikator. Die Kurve zeigt die Temperaturabnahme des Blutes nach Bolusinjektion. Die Kurve wird extrapoliert (blau unterlegt), um die Rezirkulationsphänomene auszuschliessen. (Bildabdruck mit freundlicher Genehmigung von PULSION Medical Systems SE)

### 2.4.1.2 Arterielle Pulskonturanalyse

Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens wird über die von Otto Frank im Jahr 1930 erfundene Pulskonturanalyse vorgenommen. Frank verglich die großen Arterien und die Aorta mit einem Windkessel und untersuchte unter dieser Vorgabe die Wellenmechanik der Blutzirkulation. In seiner Windkesseltheorie beschreibt er den Widerstand des großen Kreislaufs und des Lungenkreislaufs, gegen den das Herz anpumpen muss, sowie das Verhältnis zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem Blutfluss in den peripheren und pulmonalen Arterien (FRANK 1930, RHODES und SUTHERLAND 2005). Dabei stützt sich die Pulskonturanalyse auf die Annahme, dass die Kurve des arteriellen Blutdrucks und ihr zeitlicher Verlauf den Verlauf des arteriellen Blutflusses widerspiegeln (siehe Abb.3) (FRANK 1899, BAND et al. 1997). Über die modifizierte Cz-Analyse von WESSELING et al. (1993) wird die Pulskonturkurve ausgewertet und das Herzzeitvolumen berechnet. Zur Kalibrierung werden 3 Messungen mittels der transkardiopulmonalen Thermodilution direkt hintereinander

## 2 LITERATURÜBERSICHT

durchgeführt. Die Werte des gemessenen Herzzeitvolumens (TDCO) sollten dabei nicht mehr als  $\pm 10\%$  variieren. Nach dieser ersten Kalibrierung durch die transkardiopulmonale Thermodilution ist es so möglich, kontinuierlich das Herzzeitvolumen (PCCO) Herzschlag für Herzschlag zu berechnen.

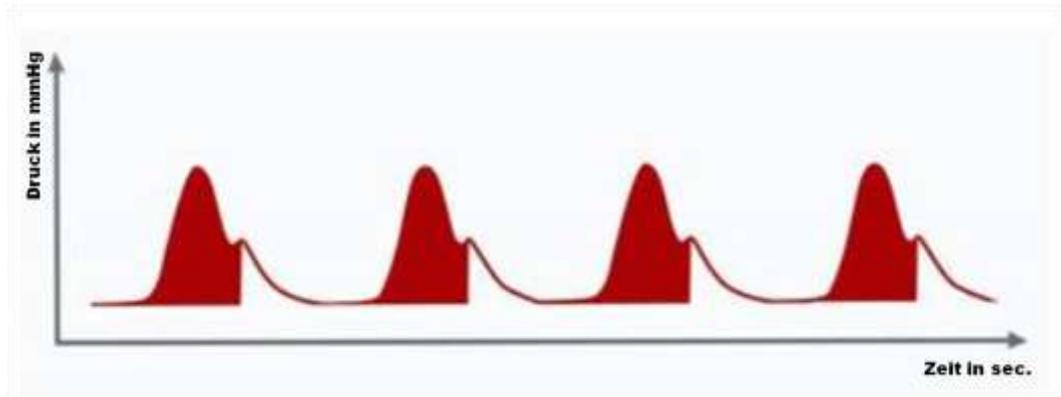


Abb. 3: Die arterielle Druckkurve des Blutdrucks bei der Pulskonturanalyse. Das Schlagvolumen eines Herzschlags ist proportional zu der Fläche unterhalb des systolischen Teils der Druckkurve (roter Bereich). (Bildabdruck mit freundlicher Genehmigung von PULSION Medical Systems SE)

Das Integral der Fläche vom Ende der Diastole zum Ende der Systole dient zur Berechnung des Schlagvolumens. Das Herzzeitvolumen wird dementsprechend unter Berücksichtigung der Herzfrequenz, also „Schlag für Schlag“ berechnet:

$$\text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz.}$$

Die Verlässlichkeit der Pulskonturmethode zur Messung des Herzzeitvolumens wurde in mehreren Studien mit unterschiedlichen humanen Patientengruppen geprüft (BUHRE et al. 1999, GOEDJE et al. 1999, ZOLLNER et al. 2000, JANSEN et al. 2001, DELLA ROCCA et al. 2002, BEIN et al. 2004). Mit einem Fehlerbereich von 0,03 - 0,3 l/min werden die erhaltenen Werte als verlässlich genug angesehen. Es wird jedoch empfohlen, nach hämodynamischer Instabilität (z.B. Tachyarrhythmien oder supraventrikulärer Tachykardie) eine erneute Kalibrierung durch die transkardiopulmonale Thermodilution durchzuführen (COMPTON und SCHÄFER 2009).

Für die Anwendung im Schwein wurde in einigen Studien die Verwendung des PiCCO-Gerätes über den Vergleich der Werte der transkardiopulmonalen

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Thermodilution mit denen der pulmonalen Thermodilution (siehe 2.4.2) validiert (HUETER et al. 2004, RUPEREZ et al. 2004, LÓPEZ-HERCE et al. 2006, BAJORAT et al. 2006). In diesen Studien erzielten beide Techniken ähnliche Werte.

### 2.4.2 Via pulmonaler Thermodilution

Der Pulmonalarterienkatheter wurde erstmals 1950 von DEXTER beschrieben und 1970 von SWAN et al. zur Umsetzung der pulmonal-arteriellen Thermodilutionstechnik klinisch vorgestellt (SWAN et al. 1970). Diese Technik wurde lange als Gold-Standard zur Messung von kardialen Drücken und dem Herzminutenvolumen verwendet. Das Verfahren beruht ebenso wie das diskontinuierliche transkardiopulmonale Verfahren des Pulse index Continuous Cardiac Output (PiCCO) (siehe 2.4.1.1) auf der Grundlage der Thermodilution. Dabei wird ein definierter Bolus eisgekühlter Flüssigkeit ( $T < 8^{\circ}\text{C}$ ) über einen Pulmonalkatheter in den rechten Vorhof des Herzens injiziert. Über den Lungenkreislauf erreicht die Flüssigkeit die Lungenarterien. Der Unterschied der Temperatur zwischen dem Thermistor des Zuspritzpunktes und einem Thermistor, der in eine Lungenarterie eingeschwemmt wurde, wird gemessen, und als Funktion der Zeit in Form der Thermodilutionskurve aufgezeichnet.

Bei den durch die pulmonalarterielle Thermodilution ermittelten Messwerten muss der Einfluss des Atemzyklus beachtet werden. Die Atmung und auch die Beatmung beeinflussen das Herzzeitvolumen dahingehend, dass es zu einer zyklischen Variation des Herzzeitvolumens kommt. Um diese aus dem Atemzyklus folgende Schwankung des Herzzeitvolumens miteinzubeziehen, werden die Werte aus mehreren, an pseudorandomisierten Zeitpunkten über den Atemzyklus verteilten Messungen erhoben (SYNDER und POWNER 1982, JARDIN et al. 1983, REUTER und GOETZ 2005).

Um den Pulmonalarterienkatheter zu platzieren, wird er perkutan in einer zentralen Vene (z.B. V. jugularis) über das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in den Stamm der A. pulmonalis geschoben. Zur Kontrolle der korrekten Lage des Katheters ist eine nachfolgende Röntgenaufnahme des Thorax möglich. Zur Invasivität dieses Verfahrens und der daraus resultierenden Komplikationen gibt es widersprüchliche Aussagen. Jedoch geht die Häufigkeit

## 2 LITERATURÜBERSICHT

der Verwendung des Pulmonalarterienkatheters zu Gunsten weniger invasiver Verfahren (z.B. PiCCO) in der Humanmedizin in den letzten Jahren zurück (RHODES et al. 2002, DOMINO et al. 2004, HARVEY et al. 2005, KOO et al. 2011).

### 2.4.3 Via perkutanem Ultraschall

#### 2.4.3.1 Die Doppler-Ultraschall Untersuchung

Zur Darstellung der Änderung des Gefäßdurchmessers und der vaskulären Hämodynamik kann die perkutane vaskuläre Sonographie und Duplexsonographie angewendet werden. Die Doppler Ultraschall Untersuchung (nach dem Physiker C.A. Doppler) ist eine anerkannte Technik zur Untersuchung der Geschwindigkeit von fließendem Blut im Körper, wobei es sich um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode handelt, die auch am wachen Tier angewendet werden kann (EVANS und MCDICKEN 2000). Im Rahmen der vorliegenden Studie war es jedoch notwendig, die Tiere in Rückenlage mit gestrecktem Hals zu lagern. Dadurch können am wachen Tier Abwehrbewegungen auftreten, welche die Untersuchung erschweren und ihre Ergebnisse verfälschen würden. Die Untersuchung mit dem Doppler-Ultraschall stützt sich auf den Doppler-Effekt. D.h. eine ausgesendete Welle wird, wenn sie auf ein sich bewegendes Objekt trifft, in einer anderen Frequenz als der ausgesendeten wieder auf den Sender zurückgeworfen. Dabei wird die zurückgeworfene aufgezeichnete Frequenz höher sein als die entsendete, wenn sich Sender und sich bewegendes Objekt aufeinander zu bewegen und umgekehrt. Dies nennt sich Doppler shift (Frequenzverschiebung) (EVANS und MCDICKEN 2000). Zur Berechnung der Frequenzverschiebung wird folgende Formel verwendet (NYLAND et al. 2002):

$$f = 2F \times \bar{v} \times \cos \theta / c$$

f: momentane Frequenzverschiebung in Hz

F: gesendete Nulldurchgangsfrequenz in Hz

$\bar{v}$ : durchschnittliche Geschwindigkeit des sich bewegenden Ziels in m/sec

$\theta$ : Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Bewegungsrichtung des Ziels

c: Geschwindigkeit von Ultraschall in Weichteilgewebe in m/sec (1540 m/sec)

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.4.3.2 Die farbkodierte Duplex-Ultraschall Untersuchung

Bei der in den vorliegenden Studien angewandten Duplexsonographie handelt es sich um die Vereinigung von zwei Ultraschallmethoden, dem pulsed-wave Doppler Verfahren und der real-time Sonographie.

Durch die real-time Sonographie wird ein zweidimensionales Schnittbild des untersuchten Gewebes ohne Zeitverzögerung dargestellt (POULSEN-NAUTRUP 2007).

Das pulsed-wave Doppler Verfahren arbeitet mit nur einem einzigen Piezokristall der Ultraschallsonde, welcher abwechselnd Sender und Empfänger der Ultraschallwelle ist. Durch die Frequenzverschiebung kann man die Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts berechnen.

$$\bar{v} = f \times c / 2F \times \cos \theta$$

Beim pulsed-wave Doppler Ultraschall ist es möglich, mittels eines rechteckigen, verschieblichen Meßvolumens den zu untersuchenden Bereich genau einzugrenzen. So werden nur die am Gefäß stattfindenden Frequenzunterschiede herausgefiltert und weiterverarbeitet. Zur Kontrolle der richtigen Lage dienen dem erfahrenen Untersucher weiterhin einerseits das für das jeweilige Gefäß charakteristische hörbare akustische Signal, als auch die sichtbare Lage des Doppler-Kursors parallel zu den Gefäßwänden (siehe Abb.4 Oberer Abbildungsabschnitt), welcher auch zur Ermittlung des Winkels verwendet wird (SCHÄBERLE 2010).

Um möglichst präzise Ergebnisse zu erhalten, sollte ein Winkel von 45-60° zwischen der Gefäßwand und dem Schallstrahl nicht überschritten werden. Da in die Berechnung der Geschwindigkeit der Cosinus des Winkels mit eingeht, ist es wichtig, diese Winkelgröße einzuhalten, weil sich bei Werten, die sich 90° annähern, die Cosinusfunktion stark ändert ( $\cos 90^\circ = 0$ ). Je paralleler der Ultraschallstrahl zum Blutfluss verläuft, desto genauer ist die Messung. Die Brechung des Ultraschallstrahls beim Übergang vom umliegenden Gewebe über die Gefäßwand ins Blut führt zu einer Veränderung des Winkels zwischen Schallstrahl und Blutfluss. Dies wird bereits durch Verwendung des Winkels zwischen Schallstrahl und Gefäßwand im Weichteilgewebe korrigiert (EVANS und MCDICKEN 2000, SCHÄBERLE 2010).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Des Weiteren ist es wichtig, ein genügend langes Gefäßstück ohne Verzweigung zu schallen. Ist die Lage des Schallkopfes zufriedenstellend, wird er mit einer Klemmvorrichtung dauerhaft in dieser Position fixiert. Da das Schwein während der Narkose stabil liegt und weitere Veränderungen in seiner Position nicht vorgenommen werden, lassen sich so vergleichbare Werte ermitteln.

Zur Darstellung der Strömungsgeschwindigkeiten wird die Y-Achse benutzt, die X-Achse gilt als Angabe des zeitlichen Ablaufs. Dabei gelten Strömungen mit Geschwindigkeiten im positiven Bereich der Y-Achse als auf den Schallkopf zu fließend und Strömungen mit Geschwindigkeiten im negativen Bereich als vom Schallkopf weg fließend (siehe Abb. 4) (POULSEN-NAUTRUP 2007).

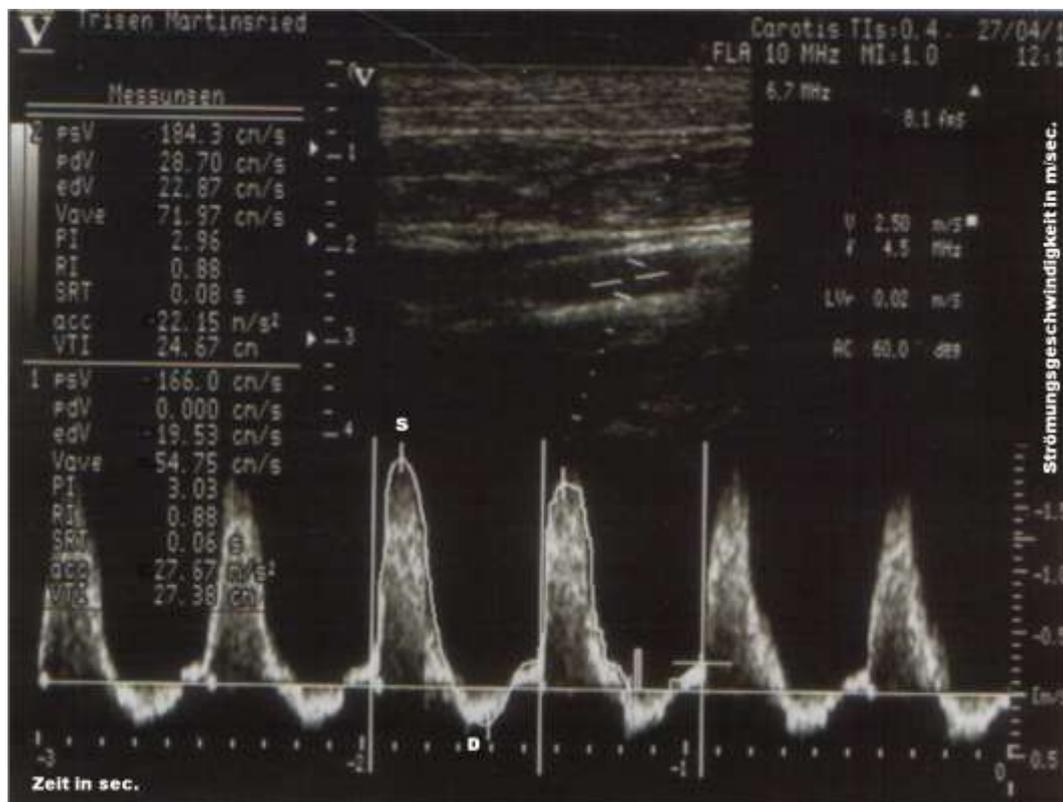


Abb. 4: Unterer Abbildungsabschnitt: Dopplerspektrum und Flussprofil einer farbkodierten Duplex-Ultraschall-Untersuchung an der A. carotis communis dexter vom Schwein zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Blutflussgeschwindigkeiten. S=Systole (Fluss zum Schallkopf hin), D=Diastole (Fluss vom Schallkopf weg); Linker Abbildungsabschnitt: ermittelte Messwerte; Oberer Abbildungsabschnitt: Querschnitt der A. carotis communis dexter mit Doppler-Kursor.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.4.3.3 Ermittlbare Parameter

Die Untersuchung ermöglicht durch Speicherung der Gefäßbilder und der Geschwindigkeitsspektren deren direkte Ermittlung sowie die daraus mögliche Berechnung von folgenden Parametern: Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (psBFV), minimale diastolische Blutflussgeschwindigkeit (mdBFV), enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (edBFV), mittlere Blutflussgeschwindigkeit (VF), Gefäßquerschnitt, Durchmesser des Gefäßlumens (D), durchschnittlicher Volumenfluss (VFave), Widerstandsindex (RI) und Pulsatilitätsindex (PI).

Zur Bestimmung des durchschnittlichen Volumenflusses, welcher mit dem Herzzeitvolumen zusammenhängt, werden die Querschnittsfläche des Gefäßes und dessen mittlere Flussgeschwindigkeit (VF) herangezogen (STIEGLER und KLEWS 2002).

Bei der Ermittlung des Gefäßquerschnitts sind zwei unterschiedliche Vorgehensweisen möglich: Bei der ersten wird der Schallkopf so rotiert, dass das Gefäß quer angeschnitten wird. Der Querschnitt kann so direkt gemessen werden. Bei der zweiten Vorgehensweise wird angenommen, dass der Querschnitt des Gefäßes rund ist. Da es sich um gesunde Tiere handelt, ist eine Abweichung im Querschnitt durch eine krankhafte Veränderung der Gefäßwand zu vernachlässigen. Der Durchmesser wird gemessen und mittels der Formel

$$\pi \times r^2$$

der Gefäßquerschnitt errechnet (STIEGLER und KLEWS 2002). Um keine Lageveränderung des Schallkopfes vornehmen zu müssen, wurde in vorliegender Untersuchung mit letzterer Variante gearbeitet (siehe Abb.5).

Der Widerstandsindex RI gibt den Gefäßwiderstand wieder, welcher im vaskulären Versorgungsgebiet nach dem untersuchten Doppler-Feld herrscht. Zu seiner Berechnung wird die Formel

$$(psBFV-edBFV)/psBFV$$

herangezogen (STIEGLER und KLEWS 2002).

## 2 LITERATURÜBERSICHT

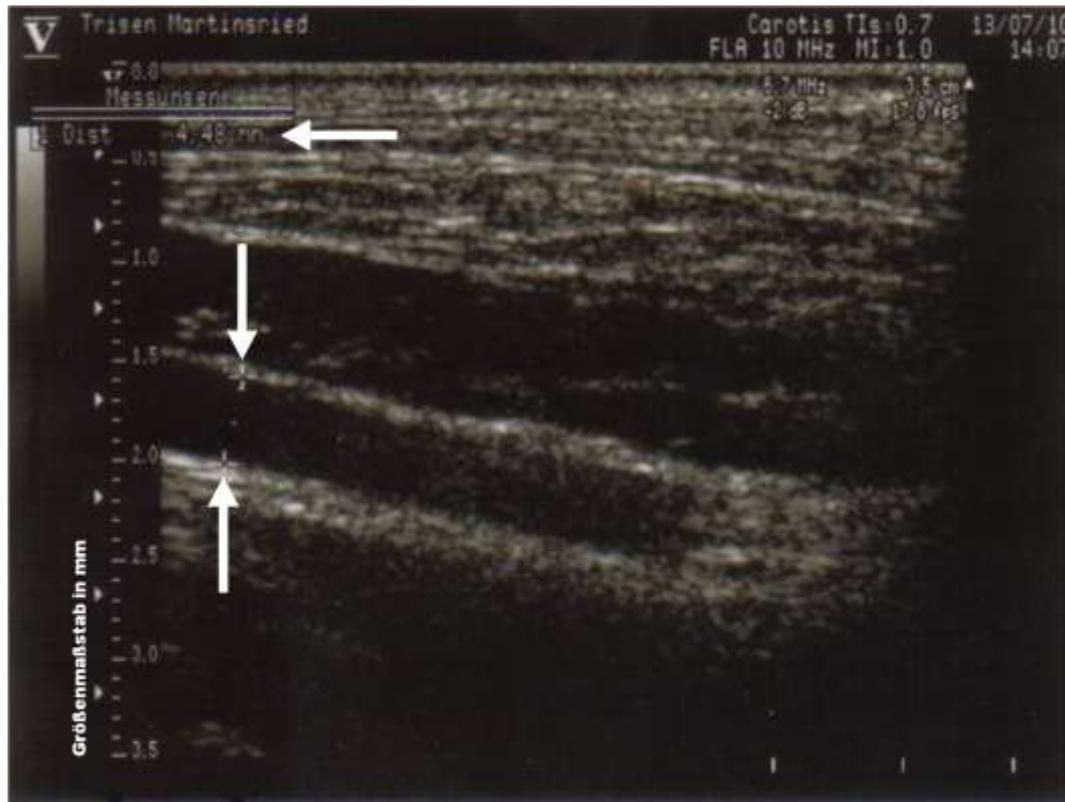


Abb. 5: Messung des Gefäßdurchmessers der A. carotis communis dexter beim Schwein. Die Skalierung an der linken Bildseite dient als Größenmaßstab (in mm).

Der durchschnittliche Volumenfluss wurde über die Formel

$$V_{\text{mean}} \times \pi \times r^2$$

berechnet, wobei  $V_{\text{mean}}$  die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit und  $r$  den Radius des Gefäßes beschreibt (STIEGLER und KLEWS 2002)

### 2.4.3.4 Messung an der A. carotis communis dexter

Die A. carotis communis ist eine Arterie des elastischen Typs. Zu dieser Art von Arterien gehören auch der Truncus brachiocephalicus, die Aa. subclaviae und die Aorta. Diese herznahen Gefäße erfüllen eine Windkesselfunktion, und wandeln dadurch das pulsweise vom Herz ausgeworfene Blut in einen kontinuierlichen Blutfluss um. Hierzu ist ihre Tunica media mit elastischen Fasern ausgestattet, welche in konzentrischen Lamellen zwischen den Muskelzellschichten angeordnet sind (Carroll 1991, Liebich 2010). Außerdem enthält die A. carotis am Sinus caroticus Barorezeptoren, welche zur Überwachung und Regulation des

## **2 LITERATURÜBERSICHT**

Blutdrucks mit dem Gehirn kommunizieren. Die A. carotis communis eignet sich sehr gut zur Untersuchung mittels Ultraschall. Dies wurde bereits in einigen Studien zur Untersuchung der vaskulären Wirkung von Arzneimitteln genutzt (Lee et al. 1990, Baumgartner et al. 2009a und 2009b).

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

**3.1 Studie 1: Evaluation of acute cardiovascular effects of propofol on hemodynamic function in pigs (Open Access Animal Physiology 2012:4 9-19)**

Nadine Pfeiffer<sup>1</sup>, Johanna Ebner<sup>1</sup>, Anne-Kathrin von Thaden<sup>1</sup>, Tibor Schuster<sup>2</sup>, Wolf Erhardt<sup>3</sup>, Christine Baumgartner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre of Preclinical Research, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany; <sup>2</sup>Institute for Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany; <sup>3</sup>Institute for Experimental Oncology and Therapeutic Research, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany

**Manuscript accepted for publication in Open access Animal Physiology 2012:4 9-19**

**1. Abstract**

**Background:** Although propofol is a common hypnotic in laboratory pigs, its acute effects on cardiovascular function have not been investigated in this species. Therefore, the short-term cardiovascular effects of intravenous (IV) propofol bolus injection were observed using vascular ultrasonography and pulse contour-derived cardiac output (PiCCO) thermodilution monitoring.

**Materials and methods:** In this prospective, experimental study anesthesia was induced and maintained intravenously with propofol in 6 pigs. During anesthesia three defined bolus injections of propofol were given intravenously. Vascular and hemodynamic variables were recorded by capnometry, pulse oximetry and by

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

ultrasonography of the right common carotid artery before injection and for 10 minutes after each propofol bolus injection. Additionally, body temperature, blood pressure and central venous pressure, cardiac output, contractility, volumetric variables for preload and afterload and extravascular lung water were recorded by PiCCO.

**Results:** Propofol bolus injections caused a significant decrease in vessel diameter after 15 seconds at the right common carotid artery after each bolus injection. Simultaneously peak systolic and end-diastolic blood flow velocities and heart rate significantly increased, while mean arterial blood pressure and the systemic vascular resistance index significantly decreased. After these acute initial changes, vascular diameter reincreased towards baseline data and peak systolic blood flow velocity significantly decreased, while mean arterial blood pressure and systemic vascular resistance index significantly increased until 10 minutes after bolus injection.

**Conclusion:** Bolus injections of propofol produced biphasic vascular and hemodynamic changes in pigs. However, these alterations were only associated with minor changes in cardiac output and did not lead to significant changes of volumetric flow, indicating well- preserved cardiovascular function particularly of the baroreceptor reflex within the first 10 minutes after propofol bolus injection.

## 2. Introduction

The short-acting hypnotic agent propofol (2,6-diisopropylphenol), which is commonly used in small-animal veterinary medicine for induction of anesthesia and maintenance of hypnosis, eg, in total intravenous anesthesia (TIVA), is also used in experimental medicine in pigs. Induction and maintenance of anesthesia can be conducted with propofol. Anesthesia with propofol is easy to control because of its fast metabolism and minimal cumulative effects (BUECH HP and BUECH U 1992, HABERSTROH et al. 2011, ERHARDT et al. 2012b, SMITH et al. 1994, FISH 1997). However, propofol has no analgesic properties.

Consequently, surgical procedures should only be carried out when propofol is combined with an analgesic. Known side effects of propofol causing hypotension are vasodilatation and a negative inotropic effect on the heart. In humans,

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

propofol administration results in a reduction of the cardiac index and mean arterial pressure (MAP) (MAYER et al. 1990). This hypotension can be intensified when an opioid analgesic (eg fentanyl) is given in combination with propofol.

Bolus injections of propofol are often used to prolong or deepen anesthesia. The direct short-term effects of a propofol bolus injection on the cardiovascular system have already been investigated in rabbits (BAUMGARTNER et al. 2008) based on cardiovascular ultrasound techniques. In the study reported here, advanced methods like the Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO), which is commonly used in human intensive medicine, are used to verify the short-term cardiovascular effects (especially regarding the cardiac output and volumetric variables for preload and afterload) of propofol in pigs.

PiCCO combines two methods to evaluate hemodynamic parameters: A discontinuous method that is based on transcardiopulmonary thermodilution and a continuous method based on pulse-contour analysis. The thermodilution method uses an indicator, a defined volume of cold saline solution, which is administered in a central blood vessel, namely the jugular vein. Its concentration is measured downstream distally (eg, in the femoral artery) after passing the right heart side, the lungs and the left heart side, and is finally recorded as a function of time - the thermodilution curve. In 1897, Stewart described for the first time the possibility of measuring the blood flow via dilution of an indicator (BAND et al. 1997). Because of blood circulation there is recirculation of the indicator, which causes imprecision in measuring. Hamilton found a solution for this problem in 1932 in creating the mono-exponential extrapolation of the dilution curve. Therefore, today the equation is called the Stewart-Hamilton-equation (BAND et al. 1997).

In 1930, Otto Frank created a method called pulse-contour analysis to measure the cardiac output (CO) of the heart based on his studies about wave mechanics and the air chamber theory in 1899. Pulse contour analysis is an indirect method based on the assumption that the curve of the arterial pressure and its trend resemble the devolution of blood flow (BAND et al. 1997). Via the modified Cz-Analysis of Wesseling (WESSELING et al. 1993), the pulse contour is analyzed and the CO can be calculated. However, in contrast to the thermodilution technique, the pulse-

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

contour analysis can be highly affected by hemodynamic instability (WESSELING et al. 1993, BUHRE et al. 1999, REUTER and GOETZ 2005).

Using the PiCCO technique the following hemodynamic parameters can be measured: CO, stroke volume (SV), heart rate (HR), SV variation (SVV), global end-diastolic volume index (GEDI), extravascular lung water index, systemic vascular resistance index (SVRI), maximum velocity of pressure rise in the aorta (dPmax), global ejection fraction (GEF), and cardiac index of function (CFI).

Within several studies the use of the PiCCO technique has been validated for pigs comparing transcadiopulmonal thermodilution values with the pulmonary arterial thermodilution technique, which has been the gold standard in measuring hemodynamic variables (HUETER et al. 2004, RUPEREZ et al. 2004, LÓPEZ-HERCE et al. 2006, BAJORAT et al. 2006). In these studies, PiCCO and the pulmonary arterial thermodilution technique led to collection of comparable data. The objective of this study was to evaluate the direct, short-term vascular, and hemodynamic changes of intravenous bolus injections of propofol during propofol anesthesia in pigs.

### **3. Material and Methods**

#### **Animals**

This study was performed with the approval of the local animal care committee and carried out in accordance with the German Animal Welfare Act (Deutsches Tierschutzgesetz, 2013). Six 3-month-old female Landrace pigs from an experimental breeding colony (Versuchsstation Thalhausen, Germany) with a mean  $\pm$  standard deviation (SD) body weight of  $34.7 \pm 3.9$  kg were used in the study.

The pigs were housed under conventional hygienic conditions and acclimatized to the new environment for a period of 7 days. The room temperature was maintained at  $19 \pm 2^\circ\text{C}$  with a relative humidity of 50% to 60%. For enrichment, plastic balls were provided. A 12-hour/12-hour light-dark cycle was applied. Animals were offered a commercial pelleted diet (deuka Kornmast 130 gekoernt, Alleinfuttermittel für Mastschweine, Deutsche Tiernahrung Cremer, Regensburg, Germany) twice daily and received water ad libitum. Prior to anesthesia, animals

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

were starved for 12 hours, but had free access to water.

#### **Anesthesia**

Experimental procedure was conducted between 8 am and noon. Sedation was induced by ketamine 10 mg/kg (Narketan 10; Vétoquinol, Ravensburg, Germany), azaperone 2 mg/kg (Stresnil; Janssen Animal Health, Neuss, Germany) and atropine 0.029 mg/kg (Atropin; B. Braun, Melsungen, Germany) intramuscularly, mixed in one syringe. An intravenous catheter (0.9 X 25 mm, Vasofix; B. Braun, Melsungen, Germany) was placed in the right and left lateral auricular vein. Anesthesia was induced with propofol  $1.9 \pm 0.7$  mg/kg (1% MCT Fresenius; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany). Tracheal intubation was performed after loss of the swallowing reflex (inner diameter of endotracheal tube 7 to 7.5 mm) and the precise body weight of the animal was ascertained. For preemptive analgesia, metamizole 40 mg/kg (Novaminsulfon-ratiopharm 2.5; Ratiopharm GmbH, Ulm, Germany) was given once intravenously (IV). Each pig was ventilated (Cicero; Draeger Medizintechnik, Luebeck, Germany) with 40% oxygen and a breathing rate of 12 to 17 times per minute, while the peak ventilation pressure was 15 to 20 Mbar. HR and peripheral arterial oxygen saturation ( $SpO_2$ ) were monitored by use of a pulse oximeter (8600V; Nonin Medical, Plymouth, MN). Further end-tidal  $CO_2$  and rectal body temperature were recorded (Cicero). Monitoring of the central venous pressure was conducted by use of a patient monitor (Datex Ohmeda S/5 Type F-CM1.00 pressure transducers, Hellige Type 4-327-I; Datex Ohmeda, Helsinki, Finland). Saline was infused IV at a maintenance rate of 10 mL/kg/h. All additional fluids for PiCCO measurements were subtracted from the infusion rate to retain the general maintenance rate of 10 mL/kg/h.

Pigs were positioned in dorsal recumbency to conduct ultrasonographic measurements of the right common carotid artery. Anesthesia was sustained by a continuous IV infusion of propofol ( $13.4 \pm 2.1$  mg/kg/h, 2% MCT Fresenius). A stable plane of anesthesia was maintained with this dose, indicating good muscle relaxation and hypnosis with steady cardiovascular parameters: HR, MAP,  $SpO_2$ , end-tidal carbon dioxide (PETCO<sub>2</sub>), and ultrasonographic data.

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

#### **Experimental protocol**

For performing the PiCCO measurements, vascular catheters were inserted into the left external jugular vein (tube/X-ray line 50-cm CH08; Unomedical, Birkerød, Denmark) and into a superficial branch of the left iliac artery (PiCCO A brachialis catheter 16-cm 4F, PVPK2014L16-46N; Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Sufficient analgesia was achieved by remifentanyl continuous-rate infusion (0.007 mg/kg/h, Ultiva 5 mg; Glaxo Smith Kline, Munich, Germany). Remifentanyl infusion was stopped after the invasive procedures were finished. A washing-out period of remifentanyl of 10 minutes minimum was adhered to before stable baseline values were recorded.

Each part of the experiment began with measurement of baseline data. Baseline measurements were determined only after a stable anesthetic plane was evident. This means that values for HR, MAP, PETCO<sub>2</sub>, values recorded by PiCCO, and ultrasonographic variables did not differ more than 5% from baseline values.

Three bolus injections of propofol 1% (3 mg/kg, IV) were applied at 25-minute intervals. Each bolus injection was administered over 10 seconds. Time 0 was defined as the end of each propofol injection. Vascular and hemodynamic changes were recorded after each of the three propofol bolus injections over 10 minutes (recorded time points: 15 seconds, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 minutes).

#### **Ultrasonography of the right common carotid artery**

An ultrasonographic system (Vivid 7; GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) with a 10-MHz linear transducer (FLA 1-MHz 1A; GE Vingmed) was used to conduct vascular imaging of the right common carotid artery. The probe was placed on the right side of the ventral cervical region and adjusted until it showed explicit parallel vessel walls in the ultrasonic image of the common carotid artery. Then the probe was fixed in position with a clamp. Instrument settings were adjusted to delineate the vessel walls from surrounding tissues. Probe position was adjusted until distinct parallel vessel walls were visible. The Doppler sample volume was placed centrally in the vessel and the sample-volume cursor was adjusted to align with the vessel walls and blood flow. The angle between the

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

sample-volume cursor and the ultrasound beam was measured by the ultrasound system and used to correct velocity calculations. An angle between 45° and 60° was consistently achieved between the vessel and the ultrasound beam. Once the sample volume was correctly positioned, Doppler studies were carried out in pulse-wave mode. Recorded velocity spectra were assessed for quality by clarity of the visual and audible signal and then stored to measure peak systolic blood-flow velocity (psBFV), minimum diastolic blood flow velocity, end-diastolic blood-flow velocity (edBFV), and average blood-flow velocity (Vave; calculated as the mean of all frequencies occurring above and below baseline from the velocity spectrum). From these, the average volumetric flow (VFave) was derived. Furthermore, two-dimensional images of the vessel wall were assessed and stored to measure the luminal diameter between the leading edge of the innermost echogenic layer by cursor adjustment.

VFave in the right common carotid artery was calculated using the following equation:  $V_{\text{mean}} \times \pi \times r^2$ , in which r is the vessel radius and Vmean is the mean velocity (STIEGLER and KLEWS 2002).

#### **PiCCO thermodilution measurements**

Two methods are combined in this technique to evaluate hemodynamic parameters: a continuous method based on pulse-contour analysis and a discontinuous method based on transcadiopulmonary thermodilution.

Using the continuous method (pulse-contour analysis) the following parameters were recorded at time points 0.25, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 minutes after propofol bolus injection: HR, arterial blood pressure (systolic, diastolic, and MAP), CO, SVRI, SVV, dPmax, and blood temperature.

The second method - transcadiopulmonal thermodilution - uses cold saline solution as an indicator. Ten mL of cold sodium chloride was injected at 1, 2, 4, 6, 8, and 10 minutes after test bolus application of propofol into the left jugular vein via the PiCCO injection pin. The cold sodium chloride then passed the right heart, the lungs, and the left heart to finally arrive at the aorta and the femoral and iliac arteries at the thermistor probe placed in the superficial branch of the left iliac artery. CO, CFI, GEDI, extravascular lung water index, and the GEF were

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

calculated by PiCCO using the thermodilution curve.

Consequently, there are two different methods for measuring CO via PiCCO technique included in this study: via thermodilution and via pulse-contour analysis. Compared to pressure-based methods of hemodynamic measurement, the PiCCO technique additionally provides volumetric variables. Index parameters are normalized to body surface or body weight.

CO is dependent on SV and heart rate HR. Furthermore, three different parameters affect SV: Preload, afterload, and contractility. Regarding the PiCCO technique, the SVV indicates whether an increase of preload (eg, because of infusion) in a controlled ventilated patient is leading to an increase of CO or not. Another important parameter to define the preload of the heart using the PiCCO technique is the GEDI, which is the global enddiastolic volume (GEDV) normalized to body surface, indicating the effect of an infusion on the circulation. The SVRI is a parameter defining the afterload, and the parameters dPmax, GEF, and CFI define the contractility of the heart. The contractility of the left ventricle is described with dPmax. The GEF is calculated via the equation  $4 \times \text{SV} / \text{GEDV}$ . The CFI is the fraction of preload volume that is pumped by the heart in 1 minute. It is calculated by the equation  $\text{CO} / \text{GEDV}$ .

Simultaneously, during vascular ultrasound and PiCCO measurements, further clinical variables including SpO<sub>2</sub>, PETCO<sub>2</sub> as well as rectal body temperature were recorded after each propofol bolus injection.

#### **Statistical evaluation**

Descriptive statistics (mean  $\pm$  SD) are reported for all data. Statistical comparisons were made for an exploratory data analysis, thus no correction of type I error was considered. All statistical tests were conducted two-sided and a *P*-value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

To evaluate overall time trends of interesting response variables, linear mixed regression models with monotonous (linear), transient (quadratic), and cubic time effects were fitted to the data. The linear mixed regression modeling approach properly reflects the structure of repeated data and accounts for correlation between measurements within the same subject. A first-order autoregressive

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

correlation structure as well as random effects for each pig were considered in the regression analysis. Effects of time were first specified by graphic assessment and then verified by stepwise model derivation. When a specific effect of time was detected in the global trend analysis, a post hoc Student *t*-test for paired samples was used to assess differences between each time point during the 10-minute examination period and the baseline value. Furthermore, a Friedman test followed by paired Student *t*-tests was used to separately compare related samples given by equivalent time points after the first, second, and third bolus for the variables HR, MAP, SVRI, thermodilutional and pulse-contour CO, and SV. All statistical analyses were conducted with the commercially available software SPSS (Version 19; IBM, Munich, Germany).

#### 4. Results

##### **Ultrasonography of the right common carotid artery**

The data (mean  $\pm$  SD) of the measurements at the right common carotid artery (CCA) after the first, second, and third propofol test bolus injections are shown in Tables 1-3. Propofol bolus injections caused a significant and transient decrease in vessel diameter at the CCA at the 0.25-minute time point after each bolus injection (bolus 1, 9.2% decrease compared to baseline; bolus 2, 11.2% decrease compared to baseline; bolus 3, 7.5% decrease compared to baseline). Simultaneously psBFV and edBFV significantly increased. After these acute initial changes, vascular diameter reincreased towards baseline data and edBFV and psBFV (psBFV significantly after the first and second bolus injection compared to baseline data) decreased until 10 min after bolus injection. VFave slightly decreased at the 0.25-minute time point after bolus injection, but not significantly and increased again continuously from 2 minutes after bolus injection. When all data were compared at equivalent time points after the first, second, and third bolus injections (see Table 1 and 2), there were no differences in luminal diameter (D) and VFave. Significant differences between bolus 1 and 3 were visible 15 seconds after bolus injection in edBFV. There were also several significances at separate time points between the bolus injections in psBFV.

##### **Clinical hemodynamic parameters recorded with PiCCO technique**

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

Tables 4-6 show data recorded after injection of the first, second, and third propofol bolus injections. MAP significantly and transiently decreased at 15 seconds after each propofol injection. After this rapid decrease, MAP immediately started to increase significantly compared to baseline value. HR increased significantly and transiently at the 0.25-minute time point after bolus injections 2 and 3. Furthermore, SVRI decreased (significantly after the second and third bolus injection) at the 0.25-minute time point, then it increased continuously and significantly until 9-10 minutes after each bolus injection. Pulse-contour CO (PCCO) and SV did not change significantly. Thermodilutional CO (TDCO) significantly decreased after an initial increase (not significant) after bolus injection 1. When data were compared at equivalent time points after the first, second, and third bolus injections (see Tables 4 and 5), there were no significant differences between the three bolus injections comparing HR, TDCO, PCCO, and SV. Between bolus 1 and 2, as well as between bolus 1 and 3, there occurred a significant difference of MAP 1 minute after bolus injection. The baseline values were significantly different between bolus 2 and 3. Bolus injections 1 and 2 showed significant differences in SVRI at 4, 5, 7, and 9 minutes after injection. Four minutes after bolus injection, there was an additional significant difference between bolus 1 and 3. Values for SpO<sub>2</sub>, PETCO<sub>2</sub>, GEDI, dPmax, blood and rectal body temperature were recorded but did not significantly change (data not shown).

### 5. Discussion

Propofol is a well-known anesthetic and often used in bolus injections to induce or prolong anesthesia or to increase anesthetic depth. The purpose of this study was to evaluate the short-term cardiovascular effects of IV propofol bolus injections in pigs using Doppler ultrasonography and PiCCO technique.

Doppler ultrasound is a non-invasive, accurate method that can be used at the CCA for evaluation of blood flow (psBFV, edBFV, mdBFV,  $V_{\text{mean}}$ ) (WIDDER and GÖRTLER 2004) and vascular diameters (MUECK-WEYMANN and WUPPERMAN 1999, LIN and SPRATT 1997). From these parameters volumetric flow can be derived. Percutaneous ultrasonography has already been studied for its suitability to investigate vascular effects of drugs in several studies

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

(BAUMGARTNER et al. 2008, LEE et al. 1990, BAUMGARTNER et al. 2009a, BAUMGARTNER et al. 2009b, BAUMGARTNER et al. 2010a, BAUMGARTNER et al. 2010b) using goats and rabbits. The CCA is an elastic-type artery like the aorta and the truncus brachiocephalicus. These blood vessels act like air vessels by retaining the pulse-waved blood and transforming the pulsatile blood flow into a continuous blood flow (CARROLL 1991, LIEBICH 2010). Ultrasound of the CCA in this study was always performed by the same person so as to avoid variations in the examination technique. The audible and visible signals as well as the Doppler angle of 45° to 60° were always comparable between the single measurements.

Furthermore, the PiCCO technique is a well-accepted method for investigation of cardiovascular hemodynamic and volumetric parameters, including two different analysis methods: pulse-contour analysis and transcardiopulmonal thermodilution (BAND et al. 1997, WESSELING et al. 1993, BUHRE et al. 1999, REUTER and GOETZ 2005) for recording of HR, MAP, PCCO, TDCO, SV and SVRI.

Consequently, using these two methods, a detailed investigation of the short-term hemodynamic and volumetric effects of propofol bolus injections in pigs could be performed.

In the current study, a significant decrease of vessel diameter appeared at the CCA at the 0.25-minute after each bolus injection. After bolus 1, there was a 9.2% decrease compared to baseline, after bolus 2 an 11.2% decrease, and bolus 3 a 7.5% decrease compared to basal diameter.

The decrease of the diameter was associated with a significant increase of psBFV, which was already transient at 1 minute after injection. After these acute initial changes, vascular diameter re-increased towards baseline data and psBFV accordingly decreased after each bolus injection. Regarding the volumetric flow in the CCA, only a slight decrease was measured at 0.25-minute after bolus injections (not significant). Therefore, propofol bolus injections induce a short-lasting decrease of the luminal diameter at the CCA that is not associated with significant changes of volumetric flow. This effect was in accordance to the findings of NAKAMURA et al. (1992). They assume this effect might be a vasoconstriction mediated through a direct vascular effect of propofol.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

NAKAMURA et al. (1992) studied the effect of clinical relevant doses of propofol on isolated vessels of dogs.

Regarding vascular changes at the peripheral distribution area of the CCA, edBFV increased at the 0.25-minute time point after injection, indicating a decrease in peripheral vascular resistance in the distribution area of the CCA. Accordingly, PiCCO measurements showed that SVRI decreased simultaneously at the 0.25-minute time point after injection. SVRI is the systemic vascular resistance ( $\text{MAP} - \text{mean right arterial pressure} / \text{CO}$  [blood flow in system]) in relation to the body surface area. The measurement of SVRI has been conducted with the pulse-contour analysis already described, which includes a larger distribution area than the CCA has, and moreover measurements were recorded every 12 seconds. In accordance with the recorded decrease in systemic vascular resistance, MAP also significantly decreased at 0.25-minute after each bolus injection. This decrease was transient because after this acute change at the 0.25-minute, MAP and SVRI significantly increased compared to baseline data until 10 minutes after bolus injection. The decrease in SVRI combined with a significant decrease in MAP after propofol bolus injection was also observed by AMBROS et al. (2008), who showed that SVR decreases during propofol anesthesia. They induced and maintained anesthesia with propofol in dogs for 120 minutes. The measurements were recorded after baseline values 5 minutes after induction of anesthesia. They explained this finding with the direct venodilatory effects causing a reduction in preload. BLAKE et al. (1988) explained the decrease in total peripheral resistance in terms of a reduction of resting constrictor tone. In an experiment with propofol in dogs, BRUESSEL et al. (1989) recorded a reduction in SVR 1 minute after bolus injection of propofol. They explained this reduction in SVR as a vasodilating effect of propofol on mainly arteries and arterioles rather than on veins. They conducted anesthesia with ketamine and fentanyl and administered one propofol bolus injection after a 3-4 hour stabilization period. Hemodynamic parameters were measured 1, 3, 5, and 10 minutes after administration of propofol. MUZI et al. (1992) assumed in their study in humans that the increased rate of filling of the forearm vein is strong evidence for arterial vasodilation because of the administered propofol for induction and as a

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

continuous infusion. PAGEL and WARLTIER (1993) also discovered a decrease in SVR, believing both venous and arterial vessels to be dilated. They studied systemic hemodynamics and myocardial contractility in conscious state and after a bolus of propofol, followed by propofol infusion for 15 minutes at different dosages. However, in the present study, the measured decrease of systemic vascular resistance and MAP after propofol bolus injection was only short-lasting, and both parameters significantly re-increased over baseline data until the end of the investigation period, indicating well-preserved cardiovascular function directly after propofol bolus injection in pigs.

Accordingly, HR significantly increased at the 0.25-minute time point after propofol bolus injections 2 and 3. This transient increase of HR was most likely induced by the significant drop of SVRI and MAP and therefore led to unchanged SV and a slight increase of CO (TDCO, PCCO). A possible reason for this short-lasting tachycardia could be a reflexory reaction on decreasing MAP (significant), possibly induced by the reduction of systemic vascular resistance. In contrast to our results, many studies reported decreased HR after propofol anesthesia (CLAEYS et al. 1988, SEBEL and LOWDON 1989). Possible reasons are that these studies investigated a longer period of time compared to our study. Accordingly, AMBROS et al. (2008) showed that HR decreased after initiation of anesthesia with propofol in dogs receiving propofol over 120 minutes. Baroreceptors, which constantly monitor blood pressure in the vessel walls, communicate with the Cardiovascular Control Center (CCC), which is located in the medullary region of the brain. Changes in blood pressure effect the frequency of action potentials sent to the CCC from the baroreceptors. The CCC responds to changes in baroreceptor input by initiating compensatory mechanisms that restore blood pressure back to normal. A decrease in blood pressure causes a decrease in action potentials sent to the CCC, which leads to an increase in sympathetic input. This causes reduction of vessel diameter and increased HR and SV, resulting in a rise in blood pressure by increasing total peripheral resistance as well as CO (SHERWOOD 2010). Propofol does affect the baroreceptor reflex, producing decreasing heart rates despite lower blood pressure (BLAKE et al. 1988). In our study, we recorded during the acute phase (0.25 minute) a significant drop of

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

MAP while HR significantly increased, which indicates a good persistence of baroreceptor reflex.

SV did not change significantly during the investigated period of 10 minutes. Three different parameters affect stroke volume: preload, afterload, and contractility. Preload - in our study represented as SVV - did not change during the experiment. The afterload, represented in our study by SVRI, decreased significantly at the 0.25-minute time point. At the same time point, HR and consequently CO increased, which leads to the assumption that the contractility of the heart is not negatively affected by the investigated propofol bolus injections. PiCCO also measures the parameters dPmax, GEF, and CFI, which define the contractility of the heart. They did not change significantly; consequently, a change in myocardial contractility during propofol anesthesia can be ruled out according to PiCCO measurement. In contrast to our findings, BRUESSEL et al. (1989) and PAGEL and WARLTIER (1993) supposed a direct negative effect of propofol on the myocardium based on their results of both a decreased cardiac output and decreased MAP. PAGEL and WARLTIER (1993) used a sensitive method to evaluate myocardial contractility, which is relatively independent of changes in HR and preload and insensitive to changes in afterload (GLOWER et al. 1985), but their first measurement began at 15 minutes after propofol infusion rate has been started.

There are some limitations to the present study. To assess differences between the value for each time point during the 10-minute time frame after the propofol bolus injection and the baseline value, multiple post hoc Student *t*-tests for paired samples were used. Because the probability of detecting false-significant differences (differences by chance) increases with the number of tests conducted, adjustment of *P*-values for the number of comparison made would have increased the likelihood of a type II error, and a considerably larger sample size would have been necessary to yield sufficient power for a detailed analysis. For that reason, we decided to use non-adjusted *P*-values as statistical measures of importance, and we consider our results explorative.

Because of the intense reaction of the vessels directly after the bolus injection of propofol, the hemodynamic measurement by thermodilution technique was

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

technically only possible at 1 minute after bolus injection. In between, the continuous pulse-contour values of PiCCO were taken for analysis of data (SVRI, CO, MAP, HR). GRUENEWALD et al. (2008) showed that intraabdominal hypertension affects the precise measurement of PiCCO. In a study performed by PIEHL et al. (2008), rapid changes in blood pressure or intravascular volume led to imprecise values of PiCCO. After recalibration with thermodilution, PiCCO values in both studies were again accurate.

To investigate the baroreceptor reflex, it would have been necessary to do a pressor/depressor test with vasoactive drugs like sodium nitroprussid and phenylephrine (BUHRE and HOEFT 2000). However, with the use of those drugs, the direct visible vascular effect of a propofol bolus investigated by sonography would have been masked.

Additionally, we preliminary tested the effect of saline bolus injections with vascular ultrasound without a propofol bolus injection and can rule out any influence on our measurements.

### **6. Conclusion**

In summary, propofol bolus injections immediately (at time point 0.25 minute) caused a significant decrease in vessel diameter at the CCA after each bolus injection. Simultaneously, psBFV, edBFV, and HR significantly increased, while MAP and SVRI significantly decreased. After these acute initial changes, vascular diameter reincreased towards baseline data and psBFV significantly decreased, while MAP and SVRI significantly increased until 10 minutes after bolus injection.

Bolus injections of propofol produced biphasic vascular and hemodynamic changes in pigs. However, these alterations were only associated with minor changes in CO and did not lead to significant changes of volumetric flow, indicating well-preserved function of the cardiovascular system, particularly the baroreceptor reflex, within the first 10 minutes after propofol bolus injection. Moreover, no cumulative effect was evident comparing the data between the three bolus injections.

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

Propofol can be used safely in common practice, but should be used carefully in pigs with ventricular dysfunction.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

**Table 1** Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the first propofol bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

Time (minutes)	D (mm)	psBFV (cm/second)	edBFV (cm/second)	VFave (mL/second )
LMM: Intercept	4.161	133.286	24.476	6.007
Time x coef <sub>1</sub>	0.047	-10.181	-0.199	-0.012
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	<b>-0.004</b>	<b>0.829</b>	**	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	***	***	***
Baseline	4.23 $\pm$ 0.32	117.04 $\pm$ 30.27	22.66 $\pm$ 5.87	6.37 $\pm$ 1.41
0.25	<b>3.84 <math>\pm</math> 0.10</b>	<b>176.22 <math>\pm</math> 12.13</b>	28.74 $\pm$ 8.78 <sup>b</sup>	4.95 $\pm$ 2.78
1	4.16 $\pm$ 0.50	102.41 $\pm$ 25.81	22.42 $\pm$ 7.00	5.99 $\pm$ 2.72
2	4.25 $\pm$ 0.36	120.53 $\pm$ 38.36	26.16 $\pm$ 9.12	6.88 $\pm$ 1.96
3	4.26 $\pm$ 0.35	<b>101.82 <math>\pm</math> 23.13</b>	23.18 $\pm$ 8.55	6.60 $\pm$ 2.01
4	4.25 $\pm$ 0.42	108.59 $\pm$ 22.17 <sup>a,b</sup>	21.22 $\pm$ 7.73	6.92 $\pm$ 2.23
5	4.29 $\pm$ 0.43	104.55 $\pm$ 20.78	23.11 $\pm$ 8.55	6.92 $\pm$ 2.34
6	4.32 $\pm$ 0.43	<b>112.25 <math>\pm</math> 20.19<sup>b</sup></b>	22.42 $\pm$ 8.81	6.38 $\pm$ 1.55
7	4.28 $\pm$ 0.36	<b>102.34 <math>\pm</math> 24.23</b>	25.00 $\pm$ 13.40	6.58 $\pm$ 1.61
8	4.29 $\pm$ 0.42	<b>103.71 <math>\pm</math> 24.83</b>	23.44 $\pm$ 7.58	6.80 $\pm$ 1.93
9	4.00 $\pm$ 0.16	<b>110.94 <math>\pm</math> 25.15</b>	21.49 $\pm$ 9.16	5.91 $\pm$ 1.68
10	4.13 $\pm$ 0.20	<b>113.89 <math>\pm</math> 22.27<sup>b</sup></b>	21.72 $\pm$ 9.44	6.15 $\pm$ 1.44

Significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ) are presented **in bold**, <sup>a</sup> significant difference between bolus 1 and 2, <sup>b</sup> significant difference between bolus 1 and 3.

**Abbreviations:** LMM, Linear mixed model; D, luminal diameter; psBFV, peak systolic blood flow velocity; edBFV, end-diastolic blood flow velocity; VFave, average volumetric flow.

**Notes:** Linear mixed model with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept + (time X coef<sub>1</sub>) + (time<sup>2</sup> X coef<sub>2</sub>) + (time<sup>3</sup> X coef<sub>3</sub>), where coef<sub>1</sub> = slope

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

of predicted value per one minute increment of time,  $\text{coef}_2$  =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>),  $\text{coef}_3$  =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

**Table 2** Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the **second** propofol bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

<b>Time (minutes)</b>	<b>D (mm)</b>	<b>psBFV (cm/second)</b>	<b>edBFV (cm/second)</b>	<b>VFave (mL/second)</b>
LMM:				
Intercept	4.102	119.715	23.152	5.906
Time x coef <sub>1</sub>	0.100	-17.071	<b>-0.032</b>	0.303
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	-0.015	3.245	**	<b>-0.020</b>
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	<b>0.001</b>	<b>-0.175</b>	***	***
Baseline	4.28 $\pm$ 0.31	103.32 $\pm$ 16.66	21.43 $\pm$ 8.30	6.69 $\pm$ 1.56
0.25	<b>3.80 <math>\pm</math> 0.36</b>	<b>148.12 <math>\pm</math> 26.70</b>	<b>28.22 <math>\pm</math> 9.13</b>	5.34 $\pm$ 0.57
1	4.20 $\pm$ 0.14	<b>90.99 <math>\pm</math> 20.75</b>	18.63 $\pm$ 5.20	5.47 $\pm$ 1.00
2	4.27 $\pm$ 0.25	94.94 $\pm$ 17.07	22.56 $\pm$ 9.36	6.61 $\pm$ 1.67
3	4.24 $\pm$ 0.25	<b>94.91 <math>\pm</math> 14.84</b>	24.14 $\pm$ 9.37	6.75 $\pm$ 1.68
4	4.25 $\pm$ 0.26	94.41 $\pm$ 14.33	22.83 $\pm$ 7.18	6.67 $\pm$ 1.61
5	4.27 $\pm$ 0.29	96.18 $\pm$ 14.51	<b>23.31 <math>\pm</math> 8.16</b>	7.00 $\pm$ 1.68
6	4.30 $\pm$ 0.32	98.21 $\pm$ 15.54	23.28 $\pm$ 7.56	7.00 $\pm$ 1.58
7	4.31 $\pm$ 0.27	97.82 $\pm$ 17.71	<b>24.07 <math>\pm</math> 8.67</b>	7.10 $\pm$ 1.79
8	4.27 $\pm$ 0.32	99.72 $\pm$ 12.87	22.64 $\pm$ 10.12	6.94 $\pm$ 2.07
9	4.28 $\pm$ 0.29	99.97 $\pm$ 15.06	<b>25.12 <math>\pm</math> 9.17</b>	7.19 $\pm$ 1.89
10	4.28 $\pm$ 0.38	99.73 $\pm$ 13.32	22.84 $\pm$ 8.35	6.90 $\pm$ 2.02

Significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ) are presented **in bold**.

**Abbreviations:** LMM, Linear mixed model; D, luminal diameter; psBFV, peak systolic blood flow velocity; edBFV, end-diastolic blood flow velocity; VFave, average volumetric flow.

**Notes:** Linear mixed model with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept + (time X coef<sub>1</sub>) + (time<sup>2</sup> X coef<sub>2</sub>) + (time<sup>3</sup> X coef<sub>3</sub>), where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per one minute increment of time, coef<sub>2</sub> = additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> = additive change

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

**Table 3** Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the **third** propofol bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

Time (minutes)	D (mm)	psBFV (cm/second)	edBFV (cm/second)	VFave (mL/second)
LMM:				
Intercept	4.209	112.770	28.160	6.717
Time x coef <sub>1</sub>	0.049	-12.235	-3.556	0.037
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	<b>-0.004</b>	1.968	0.826	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	<b>-0.091</b>	<b>-0.052</b>	***
Baseline	4.33 $\pm$ 0.30	99.82 $\pm$ 14.38	24.46 $\pm$ 7.52	6.82 $\pm$ 2.02
0.25	<b>3.96 <math>\pm</math> 0.29</b>	<b>139.25 <math>\pm</math> 30.66</b>	35.68 $\pm$ 8.18	6.42 $\pm$ 0.96
1	4.22 $\pm$ 0.34	92.25 $\pm$ 15.91	24.00 $\pm$ 9.12	6.47 $\pm$ 1.71
2	4.26 $\pm$ 0.35	94.32 $\pm$ 12.74	24.54 $\pm$ 11.08	6.79 $\pm$ 2.07
3	4.24 $\pm$ 0.37	90.84 $\pm$ 12.83	25.62 $\pm$ 9.06	7.05 $\pm$ 2.19
4	4.28 $\pm$ 0.39	95.00 $\pm$ 7.18	25.18 $\pm$ 9.66	6.87 $\pm$ 2.08
5	4.28 $\pm$ 0.33	93.11 $\pm$ 13.44	26.53 $\pm$ 8.81	7.21 $\pm$ 2.06
6	4.28 $\pm$ 0.34	88.35 $\pm$ 16.88	25.35 $\pm$ 10.5	6.91 $\pm$ 1.99
7	4.27 $\pm$ 0.37	93.34 $\pm$ 13.51	26.52 $\pm$ 11.20	7.07 $\pm$ 2.26
8	4.33 $\pm$ 0.32	92.89 $\pm$ 13.81	24.84 $\pm$ 8.87	7.09 $\pm$ 2.10
9	4.28 $\pm$ 0.36	93.81 $\pm$ 13.41	26.06 $\pm$ 10.02	7.11 $\pm$ 2.33
10	4.26 $\pm$ 0.40	97.01 $\pm$ 15.26	23.83 $\pm$ 8.62	6.97 $\pm$ 2.18

Significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ) are presented **in bold**.

**Abbreviations:** LMM, Linear mixed model; D, luminal diameter; psBFV, peak systolic blood flow velocity; edBFV, end-diastolic blood flow velocity; VFave, average volumetric flow.

**Notes:** Linear mixed model with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept + (time X coef<sub>1</sub>) + (time<sup>2</sup> X coef<sub>2</sub>) + (time<sup>3</sup> X coef<sub>3</sub>), where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per one minute increment of time, coef<sub>2</sub> = additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> = additive change

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 4** Clinical hemodynamic parameters recorded after the **first** propofol bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

<b>Time (minutes)</b>	<b>HR (bpm)</b>	<b>MAP (mmHg)</b>	<b>SVRI (dyn*s*cm)</b>	<b>TDCO (L/min)</b>	<b>PCCO (L/min)</b>	<b>SV (mL)</b>
LMM: Intercept	92.282	75.550	1045.570	5.739	5.670	60.991
Time x coef <sub>1</sub>	0.160	1.254	42.755	-0.232	-0.010	-0.221
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	**	<b>-0.083</b>	<b>-3.575</b>	0.053	**	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	***	***	<b>-0.003</b>	***	***
Baseline	92 $\pm$ 10	75 $\pm$ 12	1045 $\pm$ 220	5.70 $\pm$ 1.00	5.71 $\pm$ 1.03	61.33 $\pm$ 8.73
0.25	96 $\pm$ 11	<b>59 <math>\pm</math> 7</b>	813 $\pm$ 209	6.17 $\pm$ 1.48	5.73 $\pm$ 1.36	61.83 $\pm$ 8.33
1	93 $\pm$ 14	78 $\pm$ 12 <sup>a,b</sup>	1128 $\pm$ 313	<b>5.39 <math>\pm</math> 0.84</b>	5.72 $\pm$ 1.3	61.00 $\pm$ 8.60
2	93 $\pm$ 14	<b>79 <math>\pm</math> 13</b>	1171 $\pm$ 322	5.48 $\pm$ 1.41	5.41 $\pm$ 1.06	58.17 $\pm$ 7.76
3	93 $\pm$ 15	80 $\pm$ 11	<b>1196 <math>\pm</math> 331</b>		5.13 $\pm$ 0.98	57.60 $\pm$ 8.44
4	93 $\pm$ 15	79 $\pm$ 11	1142 $\pm$ 262 <sup>a,b</sup>	5.53 $\pm$ 1.17	5.18 $\pm$ 0.95	57.60 $\pm$ 8.62
5	94 $\pm$ 15	<b>80 <math>\pm</math> 11</b>	1138 $\pm$ 247 <sup>a</sup>		5.59 $\pm$ 1.29	59.67 $\pm$ 9.35
6	94 $\pm$ 16	<b>81 <math>\pm</math> 11</b>	<b>1217 <math>\pm</math> 248</b>	5.60 $\pm$ 1.19	5.37 $\pm$ 0.94	57.17 $\pm$ 7.83
7	94 $\pm$ 14	<b>80 <math>\pm</math> 11</b>	<b>1176 <math>\pm</math> 221<sup>a</sup></b>		5.36 $\pm$ 0.89	57.50 $\pm$ 8.12
8	94 $\pm$ 14	<b>81 <math>\pm</math> 10</b>	<b>1202 <math>\pm</math> 228</b>	5.66 $\pm$ 1.18	5.39 $\pm$ 0.95	57.50 $\pm$ 8.48
9	94 $\pm$ 13	<b>81 <math>\pm</math> 11</b>	<b>1168 <math>\pm</math> 206<sup>a</sup></b>		5.45 $\pm$ 0.96	58.50 $\pm$ 8.46

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

10	94 ± 13	<b>80 ± 10</b>	1153 ± 232	5.61 ± 1.05	5.63 ± 1.20	59.33 ± 9.24
----	---------	----------------	------------	----------------	----------------	-----------------

Significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ) are presented **in bold**; <sup>a</sup> significant difference between bolus 1 and 2, <sup>b</sup> significant difference between bolus 1 and 3.

**Abbreviations:** LMM, Linear mixed model; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; TDCO, thermodilutional cardiac output; PCCO, pulse contour cardiac output, SV, stroke volume.

**Notes:** Linear mixed model with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept + (time X coef<sub>1</sub>) + (time<sup>2</sup> X coef<sub>2</sub>) + (time<sup>3</sup> X coef<sub>3</sub>), where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per one minute increment of time, coef<sub>2</sub> = additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> = additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 5** Clinical hemodynamic parameters recorded after the **second** propofol bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

<b>Time (minutes)</b>	<b>HR (bpm)</b>	<b>MAP (mmHg)</b>	<b>SVRI (dyn*s*cm)</b>	<b>TDCO (L/min)</b>	<b>PCCO (L/min)</b>	<b>SV (mL)</b>
LMM: Intercept	95.092	78.987	1176.427	5.419	5.790	60.286
Time x coef <sub>1</sub>	<b>0.211</b>	4.828	212.636	-0.253	-0.040	-0.345
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	**	-0.933	-50.395	0.071	**	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	<b>0.050</b>	<b>3.017</b>	<b>-0.004</b>	***	***
Baseline	96 $\pm$ 13	79 $\pm$ 8 <sup>a</sup>	1086 $\pm$ 179	5.53 $\pm$ 1.06	5.87 $\pm$ 1.28	60.83 $\pm$ 10.05
0.25	<b>103 <math>\pm</math> 10</b>	<b>57 <math>\pm</math> 4</b>	<b>680 <math>\pm</math> 131</b>	7.42 $\pm$ 2.46	5.87 $\pm$ 1.58	61.67 $\pm$ 10.78
1	91 $\pm$ 11	<b>85 <math>\pm</math> 8</b>	<b>1338 <math>\pm</math> 231</b>	5.09 $\pm$ 0.82	5.37 $\pm$ 1.15	59.20 $\pm$ 9.18
2	93 $\pm$ 13	<b>86 <math>\pm</math> 8</b>	<b>1337 <math>\pm</math> 223</b>	5.08 $\pm$ 0.86	4.96 $\pm$ 0.81	55.40 $\pm$ 9.07
3	93 $\pm$ 14	<b>86 <math>\pm</math> 8</b>	<b>1337 <math>\pm</math> 227</b>		4.99 $\pm$ 0.82	55.20 $\pm$ 9.36
4	94 $\pm$ 14	<b>86 <math>\pm</math> 8</b>	<b>1333 <math>\pm</math> 213</b>	5.37 $\pm$ 0.89	4.97 $\pm$ 0.81	55.20 $\pm$ 9.28

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

5	94 ± 13	<b>85 ± 8</b>	<b>1327 ± 202</b>		4.98 ± 0.83	55.20 ± 9.76
6	95 ± 14	<b>85 ± 7</b>	<b>1291 ± 200</b>	5.25 ± 0.80	5.15 ± 0.96	56.20 ± 9.52
7	95 ± 14	<b>84 ± 7</b>	<b>1271 ± 197</b>		5.17 ± 0.86	56.40 ± 9.81
8	96 ± 14	<b>84 ± 7</b>	<b>1263 ± 184</b>	5.70 ± 1.10	5.16 ± 0.85	56.20 ± 10.03
9	96 ± 14	<b>84 ± 7</b>	<b>1231 ± 182</b>		5.27 ± 0.85	57.00 ± 9.03
10	97 ± 14	<b>84 ± 7</b>	<b>1233 ± 178</b>	5.39 ± 0.86	5.30 ± 0.88	57.40 ± 9.07

Significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ) are presented **in bold**; <sup>a</sup> significant difference between bolus 2 and 3.

**Abbreviations:** LMM, Linear mixed model; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; TDCO, thermodilutional cardiac output; PCCO, pulse contour cardiac output, SV, stroke volume.

**Notes:** Linear mixed model with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept + (time X coef<sub>1</sub>) + (time<sup>2</sup> X coef<sub>2</sub>) + (time<sup>3</sup> X coef<sub>3</sub>), where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per one minute increment of time, coef<sub>2</sub> = additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> = additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 6** Clinical hemodynamic parameters recorded after the **third** propofol bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

<b>Time (minutes)</b>	<b>HR (bpm)</b>	<b>MAP (mmHg)</b>	<b>SVRI (dyn*s*cm)</b>	<b>TDCO (L/min)</b>	<b>PCCO (L/min)</b>	<b>SV (mL)</b>
LMM:						
Intercept	96.850	81.693	1117.927	5.616	5.906	60.107
Time x coef <sub>1</sub>	-0.358	3.357	90.753	0.004	-0.051	-0.436
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	<b>0.064</b>	-0.640	-16.358	**	**	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	<b>0.034</b>	<b>0.838</b>	***	***	***
Baseline	98 $\pm$ 15	83 $\pm$ 6	1126 $\pm$ 172	5.74 $\pm$ 0.95	5.76 $\pm$ 1.02	58.83 $\pm$ 6.91
0.25	<b>106 <math>\pm</math> 10</b>	<b>61 <math>\pm</math> 7</b>	<b>660 <math>\pm</math> 173</b>	7.59 $\pm$ 2.54	6.29 $\pm$ 2.75	62.17 $\pm$ 16.17
1	96 $\pm$ 15	<b>86 <math>\pm</math> 6</b>	1172 $\pm$ 376	5.26 $\pm$ 0.94	6.27 $\pm$ 2.70	63.83 $\pm$ 17.29
2	95 $\pm$ 16	<b>86 <math>\pm</math> 6</b>	1244 $\pm$ 318	5.28 $\pm$ 1.00	5.73 $\pm$ 1.84	59.17 $\pm$ 10.26
3	95 $\pm$ 16	<b>86 <math>\pm</math> 6</b>	<b>1280 <math>\pm</math> 278</b>		5.45 $\pm$ 1.41	56.83 $\pm$ 8.54
4	95 $\pm$ 16	<b>87 <math>\pm</math> 6</b>	1254 $\pm$ 258	5.66 $\pm$ 1.26	5.55 $\pm$ 1.33	57.83 $\pm$ 7.68
5	96 $\pm$ 16	<b>86 <math>\pm</math> 5</b>	1238 $\pm$ 257		5.56 $\pm$ 1.24	58.00 $\pm$ 7.21
6	97 $\pm$ 16	<b>86 <math>\pm</math> 5</b>	<b>1240 <math>\pm</math> 245</b>	5.41 $\pm$ 0.90	5.59 $\pm$ 1.34	57.67 $\pm$ 8.41
7	97 $\pm$ 16	<b>86 <math>\pm</math> 5</b>	<b>1239 <math>\pm</math> 211</b>		5.43 $\pm$ 0.96	56.00 $\pm$ 8.32
8	98 $\pm$ 16	<b>85 <math>\pm</math> 5</b>	<b>1234 <math>\pm</math> 181</b>	5.54 $\pm$ 0.85	5.47 $\pm$ 0.93	56.50 $\pm$ 8.12
9	98 $\pm$ 16	<b>85 <math>\pm</math> 6</b>	<b>1199 <math>\pm</math> 187</b>		5.58 $\pm$	57.33 $\pm$

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

					0.92	7.76
10	99 ± 16	<b>85 ± 5</b>	<b>1219 ± 165</b>	5.58 ± 0.83	5.51 ± 0.84	56.33 ± 8.55

Significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ) are presented **in bold**.

**Abbreviations:** LMM, Linear mixed model; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; TDCO, thermodilutional cardiac output; PCCO, pulse contour cardiac output, SV, stroke volume.

**Notes:** Linear mixed model with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept + (time X coef<sub>1</sub>) + (time<sup>2</sup> X coef<sub>2</sub>) + (time<sup>3</sup> X coef<sub>3</sub>), where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per one minute increment of time, coef<sub>2</sub> = additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> = additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

#### 3.2 Studie 2: Cardiovascular effects of alfaxalone on hemodynamic function in pigs (Open Access Animal Physiology 2013:5 15-26)

Nadine Pfeiffer<sup>1</sup>, Johanna Ebner<sup>1</sup>, Anne-Kathrin von Thaden<sup>1</sup>, Tibor Schuster<sup>2</sup>, Wolf Erhardt<sup>3</sup>, Christine Baumgartner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center of Preclinical Research, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany; <sup>2</sup>Institute for Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany; <sup>3</sup>Institute for Experimental Oncology and Therapeutic Research, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany

**Manuscript accepted for publication in Open access Animal Physiology 2013:5 15-26**

#### 1. Abstract

**Background:** The purpose of this study was to investigate the short-term cardiovascular effects of intravenous (IV) alfaxalone bolus injections in healthy pigs.

**Materials and methods:** Each pig was sedated with ketamine, azaperone, and atropine intramuscularly, mixed in one syringe. Anesthesia was induced and maintained intravenously with alfaxalone. Then, three defined test bolus injections of alfaxalone were given intravenously. Vascular ultrasonography and pulse-induced contour cardiac output thermodilution monitoring were used to evaluate the direct cardiovascular effects after bolus injection. The following vascular and hemodynamic variables were recorded at the right common carotid

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

artery (CCA) for 10 minutes after each alfaxalone injection by ultrasonography, pulse oximetry, and capnometry: peak systolic, minimum diastolic, end-diastolic, and time-averaged blood flow velocities ; average volumetric flow ; resistance index and vessel diameter ; heart rate (HR), arterial oxygen saturation; and end-tidal carbon dioxide ( PETCO<sub>2</sub>). In addition, pulse contour-derived cardiac output recorded cardiac output (CO), contractility, and volumetric variables for preload and afterload, as well as extravascular lung water, blood temperature, arterial blood pressure, and central venous pressure.

**Results:** Alfaxalone bolus injections caused an initial short-lasting (0.25 minutes) decrease in diameter at the CCA after each bolus. During this very acute reaction, peak systolic blood flow velocity, thermodilutional cardiac output, and HR increased significantly. Average volumetric flow decreased, but not significantly. Mean arterial blood pressure decreased significantly at a time point of 0.25 minutes. Stroke volume, end-diastolic blood flow velocity, and resistance index did not change significantly.

No cumulative effect was seen when three bolus injections of alfaxalone were given.

**Conclusion:** Alfaxalone bolus injections produced two-phased short-lasting vascular (vasoconstriction at the CCA, vasodilation in the peripheral vessels) and hemodynamic changes (HR, mean arterial pressure), which were easily compensated by young healthy pigs. Because of those very short changes alfaxalone is a safe hypnotic agent in healthy pigs; however, it may be used carefully in patients with ventricular dysfunction.

## 2. Introduction

Originally, alfaxalone was coformulated with the steroid analgesic alfadolone using Cremophor<sup>®</sup> EL (BASF SE, Ludwigshafen, Germany) as an excipient (Althesin<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Brentford, UK; Saffan<sup>®</sup>, Merck Animal Health, Summit, NJ, USA). The side effects of this formulation are well known: Cremophor<sup>®</sup> EL (BASF SE) induces histamine release in cats, dogs, and humans,

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

which leads to edema of the pinnae and paws, hyperemia, or anaphylactoid reactions (CHILD et al. 1971, DODMAN 1980, PRYS-ROBERTS and SEAR 1980). Alfaxan<sup>®</sup> (Jurox Pty Limited, Rutherford, NSW, Australia) is formulated without alfadolone and is free of Cremophor<sup>®</sup> EL (BASF SE). In addition, 2-hydroxypropyl-beta cyclodextrin is the excipient in this new formulation, which does not cause histamine liberation. It is a large oligosaccharide molecule that embraces alfaxalone and has a hydrophilic exterior, which consequently makes the complex soluble in water (BREWSTER et al. 1989). Alfaxalone (Alfaxan<sup>®</sup>, Jurox Pty Limited) is already licensed in Australia, New Zealand, South Africa, the United Kingdom, and Thailand.

Since 2008, Alfaxalone has also been licensed in Germany for use in cats and dogs for the induction and maintenance of anesthesia. Alfaxalone (3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnane-11,20-dione) is a steroid hypnotic agent with a short duration of action because of its fast redistribution and metabolism (WHITTEM et al. 2008); therefore, it is well controllable. Anesthesia can be induced with and without premedication and can be maintained with alfaxalone, producing good hypnosis and good muscle relaxation (AMBROS et al. 2008, PSATHA et al. 2011, FERRÉ et al. 2006, MUIR et al. 2008, KEATES 2003, ZAKI et al. 2009, TABOADA and MURISON 2010). The muscle tonus is reduced; therefore, intubation of the patient is easy (FERRÉ et al. 2006). In studies conducted with dogs, apnea was more likely to occur when induction of anesthesia was conducted with propofol than with alfaxalone (KEATES and WHITTEM 2012).

To the best of our knowledge, sparse information exists about the use of alfaxalone in pigs (KEATES 2003). Its analgesic properties are very poor, so it is only classified as a hypnotic agent. Consequently, surgical procedures should only be carried out when alfaxalone is combined with an analgesic. The cardiovascular effects of alfaxalone have been described to produce a decrease in vascular resistance resulting in hypotension, but it has no negative inotropic effect on the heart (WHITTEM et al. 2008). However, either for induction or to deepen anesthesia, alfaxalone is given as a bolus injection.

The purpose of this study was to evaluate the direct short-term effects of alfaxalone bolus injections on the cardiovascular system using pulse-induced

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

contour cardiac output (PiCCO) and vascular ultrasound monitoring.

The PiCCO, an advanced method that is often used in human intensive care medicine, was chosen in this study to verify the short-term cardiovascular effects (especially regarding the cardiac output [CO] and volumetric variables for preload and afterload) of alfaxalone.

Two methods are combined in PiCCO technique: (1) a discontinuous method, which is based on transcardiopulmonary thermodilution; and (2) a continuous method, which is based on pulse contour analysis.

With PiCCO technique, the following hemodynamic parameters can be measured: heart rate (HR), stroke volume (SV), CO, SV variation (SVV), systemic vascular resistance index (SVRI), global end-diastolic volume index (GEDV), extravascular lung water index, maximum velocity of pressure rise in the aorta (dPmax), global extraction fraction (GEF), and cardiac function index (CFI).

Several studies have been conducted in pigs comparing transcardiopulmonary thermodilution values (derived from the PiCCO technique) with the pulmonary arterial thermodilution technique, which has been the gold standard in measuring hemodynamic variables since its invention in 1970, resulting in comparable data by both techniques (HUETER et al. 2004, RUPEREZ et al. 2004, LÓPEZ-HERCE et al. 2006, BAJORAT et al. 2006).

Alfaxalone has already been investigated in dogs, cats, rabbits, and sheep (WHITTEM et al. 2008, AMBROS et al. 2008, PSATHA et al. 2011, FERRÉ et al. 2006, MUIR et al. 2008, ROAN 2009, GRINT et al. 2008, ANDALUZ et al. 2012), but to the best of our knowledge, only one study has been conducted in pigs (KEATES 2003). In 2003, KEATES (2003) used alfaxalone as an induction agent after premedication with azaperone and evaluated the necessary dose rate to produce satisfactory conditions for intubation. The objective of our study was to evaluate the direct, short-term vascular and hemodynamic changes of three intravenous (IV) bolus injections of alfaxalone during alfaxalone anesthesia in pigs.

### 3. Materials and methods

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

#### **Animals**

Six 3-month-old female landrace pigs weighing  $34.5 \pm 1.9$  kg (mean  $\pm$  standard deviation [SD]) were used in this study. The study protocol was authorized by the local animal care committee and was carried out in accordance with the German Animal Welfare Act (Deutsches Tierschutzgesetz, 2013).

The pigs were obtained from an experimental breeding colony (Versuchsstation Thalhausen, Germany) and were group-housed (3 m<sup>2</sup> for 2 animals) under conventional hygienic conditions. The air temperature was maintained at  $19^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , and relative humidity was 50% - 60%. The pigs were provided with commercial pelleted forage (deuka Kornmast 130 gekörnt, Alleinfuttermittel für Mastschweine, Deutsche Tiernahrung Cremer GmbH and Co KG, Regensburg, Germany) twice daily and received water ad libitum. All animals were housed at least 7 days before the day of the experiment to adapt to the new environment and were kept on a 12-hour light/dark cycle. For enrichment, plastic balls and were provided. At 12 hours before induction of anesthesia, pigs were starved but they still had free access to water.

#### **Anesthesia**

On the day of the experiment, each pig was weighed and examined adsectorically. Experiments were conducted between 8 a.m. and 12pm. Sedation was induced by 10 mg/kg of ketamine (Narketan 10<sup>®</sup>, Vétoquinol, Ravensburg, Germany), 2 mg/kg of azaperone (Stresnil<sup>®</sup>, Janssen Animal Health, Neuss, Germany) and 0.029 mg/kg of atropine (Atropin<sup>®</sup>, B Braun Medical Inc, Melsungen, Germany) intramuscularly in one syringe. A 0.9 X 25 mm catheter (Vasofix, B. Braun Medical Inc) was placed into the right and left lateral auricular veins. Anesthesia was induced intravenously (IV) using 0.7mg/kg of alfaxalone (Alfaxan<sup>®</sup>, Vétoquinol) after the animals became recumbent. The trachea was intubated (7-7.5 mm internal diameter of tube) after loss of the swallowing reflex. Then, a single bolus of 40 mg/kg metamizole (Novaminsulfon-ratiopharm 2.5<sup>®</sup>; Ratiopharm GmbH, Ulm, Germany) was given intravenously for pre-emptive analgesia. Each pig was mechanically ventilated (Cicero; Draeger Medizintechnik, Luebeck, Germany) with 100% oxygen at 12-17 breaths per

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

minute and a peak ventilation pressure of 8-10 cm of H<sub>2</sub>O. A pulse oximeter (8600V; Nonin Medical, Inc, Plymouth, MN, USA) was used to observe HR and peripheral arterial oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>). End-tidal carbon dioxide (PETCO<sub>2</sub>) and rectal body temperature were controlled; in addition, the central venous pressure was measured with a patient monitor (Datex Ohmeda S/5 Type F-CM1.00 pressure transducers, Hellige Type 4-327-I, Datex Ohmeda, Helsinki, Finland).

The pigs were placed in the dorsal recumbent position to allow ultrasonographic measurements of the right common carotid artery (CCA). A continuous IV infusion of alfaxalone (13.2±0.7 mg/kg/hour) was given to proceed with anesthesia. With this dose, a stable and light plane of anesthesia was maintained, producing good muscle relaxation and hypnosis with stable cardiovascular variables (HR, mean arterial blood pressure [MAP], SpO<sub>2</sub>, PETCO<sub>2</sub>, and ultrasonographic parameter).

Saline was infused at a maintenance rate of 10 mL/kg/hour. All additional fluids for PiCCO measurements were subtracted from the infusion rate not to exceed the maintenance rate (10 mL/kg/hour).

#### **Experimental protocol**

Adequate analgesia during the insertion of vascular catheters into the left external jugular vein (tube/x-ray line 50 cm CH08, Unomedical a/s, Birkerød, Denmark) and into a superficial branch of the left iliac artery (PiCCO<sup>®</sup> brachial artery catheter 16 cm 4F, PVPK2014L16-46N, PULSION Medical Systems AG, Munich, Germany) was achieved by 0.007 mg/kg/hour of remifentanyl constant rate infusion (CRI) (Ultiva<sup>®</sup> 5 mg; GlaxoSmithKline, Munich, Germany). After the invasive procedures were completed, remifentanyl CRI was stopped. To ensure that only the alfaxalone bolus injections were affecting the cardiovascular system, we waited for a washing-out period of at least 10 minutes (15 ±7.16 minutes) for remifentanyl.

Baseline measurements were determined only after a stable anesthetic plane was apparent (ie, values for HR, MAP, PETCO<sub>2</sub>, and ultrasonographic variables did not differ from respective baseline values more than 5%).

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

Every 25 minutes, a bolus injection of alfaxalone IV (1.5 mg/kg) was administered. In total, three bolus injections were given. Each bolus was injected during a period of 10 seconds. The end of each alfaxalone injection was defined as Time 0. After each of the three alfaxalone bolus injections, changes in vascular and hemodynamic variables were recorded for 10 minutes using ultrasonography and PiCCO thermodilution monitoring (recorded time points: 15 seconds and minutes 1-10).

During ultrasonographic ascertainment of the CCA, the vessel images and velocity spectra were recorded for determination of vessel diameter, peak systolic blood flow velocity (psBFV), minimum diastolic blood flow velocity (mdBFV), end-diastolic blood flow velocity (edBFV), and time-averaged blood flow velocity (VF).

The resistance index (RI) of the blood vessels, which is derived from the psBFV and edBFV, reflects the vascular resistance distal to the point of Doppler sampling. It was defined by the following calculation:

$$(psBFV - edBFV)/psBFV, \quad (1)$$

where psBFV is the peak systolic BFV and edBFV is the end-diastolic BFV. Mean volumetric flow in the right CCA was calculated using the formula,

$$V_{mean} \times \pi \times r^2, \quad (2)$$

where  $V_{mean}$  is the mean velocity and  $r$  is the vessel radius.

#### **PiCCO thermodilution measurements**

As mentioned above, the PiCCO technique uses two methods to evaluate hemodynamic parameters: (1) a discontinuous method, which is based on transcatheter pulmonary thermodilution; and (2) the continuous method, which is based on pulse contour analysis.

Transcatheter pulmonary thermodilution uses cold saline as an indicator. In our study, 10 mL of cold (~ 8°C) sodium chloride was injected at 1 minute, 2 minutes, 4 minutes, 6 minutes, 8 minutes, and 10 minutes after a test bolus application of alfaxalone into the left jugular vein via the PiCCO injection pin. Then, the cold

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

sodium chloride was distributed via blood flow to the right side of the heart, into the lungs, and to the left side of the heart, and it passed the aorta and the femoral and iliac arteries to arrive at the thermistor probe placed in the superficial branch of the left iliac artery. PiCCO calculated CO, CFI, GEDI, extravascular lung water index, and the GEF using the thermodilution curve.

With the second method - continuous pulse contour analysis- the following parameters were recorded at 15 seconds and minutes 1 - 10 after alfaxalone bolus injection: HR, arterial blood pressure (systolic and diastolic blood pressures and MAP), CO, SVRI, SVV, parameter for left ventricular contractility (dPmax), and blood temperature.

Consequently, two different methods were used to measure CO with the PiCCO technique included in our study: thermodilution and pulse contour analysis.

SV and HR affect CO. Furthermore, SV is dependent on three different parameters: contractility, preload, and afterload. The contractility of the heart is defined via the parameters dPmax, GEF, and CFI. The dPmax describes the contractility of the left ventricle. The equation,

$$4 \times SV / GEDV, \quad (3)$$

calculates the GEF. The CFI is calculated by the equation,

$$CO / GEDV, \quad (4)$$

and reflects the fraction of preload volume, which is pumped by the heart in 1 minute.

Using the PiCCO technique, the SVV determines whether an increase in preload (for example, because of infusion) in a controlled, ventilated patient leads to an increase in CO. The GEDI is another important parameter that defines the preload of the heart using the PiCCO technique. GEDI is the global end-diastolic volume (GEDV) referred to body surface, indicating the effect of external infusion on the circulation. The SVRI is a parameter that defines the afterload. During PiCCO measurements, HR, SpO<sub>2</sub>, PETCO<sub>2</sub> and rectal body temperature were recorded simultaneously.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

#### **Ultrasonography of the right common carotid artery**

Vascular imaging of the right CCA was conducted with an ultrasonographic system (Vivid 7, GE Vingmed, Horten, Norway) with a 10 MHz linear transducer (FLA 1-MHz 1A; GE Vingmed). The probe was placed on the right side of the ventral cervical region and was adjusted until distinct parallel vessel walls were visible on the ultrasonic image of the CCA. A clamp fixed the probe in that position. Adjustment of instrument settings was done to delineate the vessel walls from surrounding tissues.

Afterward, the Doppler sample volume was placed centrally in the vessel. The sample volume cursor was adjusted to align with the vessel walls and blood flow. An angle of 45° to 60° between the vessel and the ultrasound beam was measured in the ultrasound image and was adhered to in every experiment. This angle was used to correct velocity calculations. Once the sample volume was positioned correctly, ultrasonic measurements were performed. Doppler evaluations were implemented in pulsed-wave mode. Velocity spectra were surveyed using the visual and audible signals and then were saved for psBFV, mdBFV, edBFV, and VF. The RI, pulsatility index, and mean volumetric flow were figured up from these BFV data. Moreover, the luminal diameter was calculated by cursor adjustment using two-dimensional images of the vessel wall that were recorded and stored previously. Averaged volumetric flow in the right CCA was calculated using the equation,

$$V_{\text{mean}} \times \pi \times r^2, \quad (5)$$

where  $r$  is the vessel radius and  $V_{\text{mean}}$  is the mean velocity (STIEGLER and KLEWS 2002).

#### **Statistical evaluation**

Descriptive statistics (mean  $\pm$  SD) were reported for all data. Statistical comparisons were made for an exploratory data analysis; thus, no correction of type I error was considered. All statistical tests were conducted two-sided and a  $P$ -value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

To evaluate the overall time trend of interesting response variables, linear mixed

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

regression models with monotonous (linear), transient (quadratic), and cubic time effects were fitted to the data. The linear mixed regression modeling approach properly reflects the structure of repeated data and accounts for correlation among measurements within the same subject. A first-order autoregressive correlation structure, as well as random effects for each pig, was considered in the regression analysis. Effects of time were first specified by graphical assessment and then were verified by stepwise model derivation. When a specific effect of time was detected in the global trend analysis, a post hoc Student's *t*-test for paired samples was used to assess differences between each time point during the 10-minute examination period and the baseline value. Furthermore, a Friedman's test followed by paired Student's *t* tests was used to separately compare related samples given by equivalent time points after the first, second, and third bolus for the variables HR, MAP, SVRI, thermodilutional CO (TDCO) and pulse contour CO (PCCO), and SV.

All statistical analyses were conducted with the commercially available software SPSS<sup>®</sup> (Statistical Package for the Social Science, version 19; IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

#### 4. Results

##### Ultrasonography of the right common carotid artery

The data (mean  $\pm$  SD) of the measurements at the CCA after the first, second, and third alfaxalone test bolus injection are shown in Tables 1-3. A significant decrease in the diameter at the CCA was obvious after every bolus injection at a time point of 15 seconds. The luminal diameter decreased by 3.2% after the first bolus, 3.9% after the second bolus, and 4.6% after the third bolus compared with baseline values, and the diameter increased again to baseline values at a time point of 1 minute. In this acute phase, psBFV increased significantly after every bolus injection, whereas the other variables did not change significantly. At a time point of 1 minute, psBFV decreased again, but this was only significant after the second alfaxalone bolus.

After this acute, transient phase several significant changes at different time points in averaged volumetric flow were recorded. The averaged volumetric flow

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

increased at minute 4 and minute 6 after the first bolus injection.

When all data were compared at equivalent time points after the first, second, and third bolus injection, differences in diameter and RI were visible (Table 1). Between the first and second bolus injections, significant differences were seen at minute 9 in RI. At minute 6 and minute 9, the vessel diameter was significantly different between the first and third bolus injections.

#### **Clinical hemodynamic parameters recorded with PiCCO technique**

Tables 4-6 show data recorded after injection of the first, second, and third alfaxalone bolus injections. HR increased transiently at a time point of 15 seconds after every bolus injection, but this increase was only significant after the third bolus injection. MAP significantly and transiently decreased at 15 seconds after the first and second alfaxalone injections. After this rapid decrease, MAP immediately started to increase again (not significant) to reach baseline values at a time point of 1 minute and increased further (significantly after the first and second bolus injections). Furthermore, SVRI decreased significantly after each bolus injection at a time point of 0.25 minutes, then increased continuously after each bolus injection (significantly after the first bolus injection). TDCO significantly and transiently increased after the second bolus injection at a time point of 0.25 minutes; after the first and third bolus injections, an increase was visible but was not significant. PCCO and SV did not change significantly after each bolus injection.

When data were compared at equivalent time points after the first, second, and third bolus injections, no significant differences were observed among the three bolus injections. Values for GEDI, dPmax, SpO<sub>2</sub>, PETCO<sub>2</sub>, blood temperature, and rectal body temperature were recorded but did not change significantly (data not shown).

#### **5. Discussion**

Alfaxalone is a synthetic water-insoluble steroid anesthetic. It has already been used in humans, dogs, and cats in formulations combined with alfadolone using Cremophor<sup>®</sup> EL as an excipient. Because Cremophor<sup>®</sup> EL produced histamine release with often intense allergic reactions, the use of Cremophor<sup>®</sup> EL was

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

stopped. A new excipient for alfaxalone was found with 2-hydroxypropyl-beta cyclodextrin. This formulation is registered for the use in dogs and cats, but it has also been used in studies on rabbits, sheep, and pigs (WHITTEM et al. 2008, AMBROS et al. 2008, PSATHA et al. 2011, FERRÉ et al. 2006, MUIR et al. 2008, KEATES 2003, ROAN 2009, GRINT et al. 2008, ANDALUZ et al. 2012).

Whereas the study by KEATES (2003) previously investigated the induction dose rate of alfaxalone needed for intubation tolerance in pigs, our study investigated the acute short-term hemodynamic and cardiovascular effects of alfaxalone bolus injections in pigs using the PiCCO technique as well as Doppler ultrasonography.

The PiCCO technique uses two different methods of analysis to record, for example, HR, MAP, PCCO, TDCO, SV and SVRI pulse contour analysis and transcardiopulmonal thermodilution. The PiCCO technique has been used in many studies and is a well-accepted method in the evaluation of cardiovascular hemodynamic and volumetric parameters (HUETER et al. 2004, RUPEREZ et al. 2004, LÓPEZ-HERCE et al. 2006, BAJORAT et al. 2006).

Furthermore, Doppler ultrasound determines vascular diameters (MUECK-WEYMANN and WUPPERMAN 1999, LIN and SPRATT 1997) as well as changes in blood flow (psBFV, edBFV, mdBFV, and  $V_{\text{mean}}$ ) (WIDDER and GOERTLER 2004) at the CCA as a non-invasive, accurate method. Volumetric flow can be calculated using these parameters. The CCA is an elastic-type artery much like the truncus brachiocephalicus and the aorta (CARROLL 1991, LIEBICH 2010). It can easily be examined by percutaneous ultrasonography, which has already been studied for its suitability to investigate vascular effects of drugs in several studies using goats and rabbits (LEE et al. 1990, BAUMGARTNER et al. 2009a, 2009b, 2010a, 2010b).

In our study, ultrasonography of the CCA was always performed by the same person (CB) to avoid variations in the technique of examination. The audible and visible signals as well as the Doppler angle of  $45^{\circ}$  to  $60^{\circ}$  were always comparable among the single measurements. Consequently, using these two methods, the short-term hemodynamic and volumetric effects of alfaxalone bolus injections in pigs could be investigated in detail.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

In our current study, a significant decrease in diameter at the CCA was obvious after every bolus injection at a time point of 15 seconds. The luminal diameter decreased by 3.2% after the first bolus, 3.9% after the second bolus, and 4.6% after the third bolus compared with baseline values, and the diameter increased again to baseline values at a time point of 1 minute. This transient decrease at the vessel could be caused by a direct vasoconstrictor effect of alfaxalone or a reaction induced by the acute reduction in MAP, as measured at this acute time point.

In this very acute phase, psBFV increased significantly after every bolus injection according to the decrease in vessel diameter. Corresponding to this trend, the increase in diameter to normal values at time point of 1 minute was associated with a decrease in psBFV to baseline values. The averaged volumetric flow in the CCA decreased only slightly in this acute phase (not significantly).

According to the decrease in diameter at the CCA and the increase in psBFV, edBFV decreased (not significantly) and RI increased (not significantly) at 15 seconds after bolus injection.

In contrast to these findings SVRI decreased significantly at 15 seconds after each bolus, showing a decrease in resistance of the peripheral vessels, possibly caused by vasodilation. MUIR et al. (2009) also reported a decrease in SVR after bolus injection of alfaxalone in overdose in cats, explaining their findings with a possible decrease in SV and negative inotropic effects as well as vasodilation. In our study, SV did not change significantly (slightly decreased); consequently, a direct negative inotropic effect of alfaxalone may not be the cause for a decrease in SVRI. Vasodilation has been an often-reported adverse effect of anesthetics such as alfaxalone, which modulate the gamma-aminobutyric acid receptors (AMBROS et al. 2008, MUIR et al. 2009). AMBROS et al. (2008) reported a decrease of SVR when alfaxalone was used for induction and maintenance of anesthesia in dogs. Since in AMBROS et al.'s (2008) study CFI and SV index remained unchanged during the experiment, the authors ruled out a negative inotropic effect of alfaxalone, and explained the decrease in SVR with possible vasodilatation (AMBROS et al. 2008).

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

The already-mentioned decrease in MAP was significant after the first and second bolus injections of alfaxalone at a time point of 15 seconds. After this rapid decrease, MAP immediately started to increase again (not significantly) to reach baseline values at a time point of 1 minute. This reaction could have been caused by a direct vasodilatory effect of alfaxalone at the peripheral vessels. MUIR et al. (2009) also reported a significant decrease in MAP in cats after a clinical dose of alfaxalone at minute 15 after bolus administration. Directly after bolus injection, a decrease in MAP was visible but was not significant. When they used supraclinical doses, this effect was significant directly after bolus injection for 30 minutes. As HR and CO decreased too, MUIR et al. (2009) explained their results with a possible direct negative inotropic effect of alfaxalone.

MUIR et al. (2008) also conducted a study with dogs, recording no significant changes in MAP when clinical doses were used. Using three or ten times the recommended dose of alfaxalone, these authors observed that MAP significantly decreased at 5 minutes and 1 minute respectively. After this decrease, MAP remained decreased for 30 minutes and 60 minutes, respectively. MUIR et al. (2008) assumed that this hypotension could be caused by peripheral vasodilation and a decrease in cardiac contractile force.

In our study, we used clinical doses of alfaxalone, but the decrease in MAP only lasted for 1 minute. This finding indicates a well-preserved hemodynamic reserve.

WHITTEM et al. (2008) conducted a study with alfaxalone in cats and administered multiple intravenous bolus injections at clinical doses. At 5 minutes after induction with an alfaxalone bolus injection, MAP decreased but HR decreased (not significantly). After this transient decrease, values for MAP and HR remained stable or began to increase to baseline values again, even when four bolus injections at maintenance doses were administered. These changes were stated to be in acceptable ranges, with only a minor adverse effect of alfaxalone anesthesia.

AMBROS et al. (2008) studied the effects of alfaxalone as a continuous infusion in dogs. They found a decrease in MAP at a time point of 5 minutes after induction of anesthesia, whereas HR increased at this time point. They explained

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

these findings with a reflectory increase in HR because of hypotension. As the values of CFI and SV index remained stable during anesthesia, AMBROS et al. (2008) stated that alfaxalone has no or only limited negative inotropic effects.

At the same time point as MAP decreased, HR increased transiently and was clinically obvious after every bolus injection in our current study, but this finding was significant only after the third bolus injection. This increase could be a reflectory reaction to the decreased MAP. In a study conducted with sheep (ANDALUZ et al. 2012), HR increased immediately after administration of alfaxalone and returned to baseline values after 20 minutes, whereas arterial blood pressure remained unchanged. BÖSING et al. (2012) found similar results in their study in cats: after administration of alfaxalone as a bolus injection, HR increased and lasted up to 10 minutes. Both studies evaluated the increase in HR as a minor adverse effect of alfaxalone.

MUIR et al. (2008) studied the effect of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. They also reported an increase in HR, but only at supraclinical doses of alfaxalone bolus injections (three times and ten times higher). MUIR et al. (2008) also noticed that MAP and SVR decreased, but HR increased, and the authors assumed that vasodilation of peripheral vessels had caused these effects.

In contrast to their abovementioned findings, MUIR et al. (2009) in 2009 reported decreased HRs at supraclinical doses of alfaxalone in cats. In their later study, they noted that HR significantly decreased at 1 minute after bolus administration, when the dose was ten times higher than the clinical dose, and at 5 minutes after bolus administration, when the dose was three times higher than the clinical dose. HR remained decreased until 30 minutes. In clinical doses, there was no significant decrease in HR. Therefore, one might conclude that the decrease in HR depends on the dose of alfaxalone. MUIR et al. (2009) explained their findings with direct cardiac depression and vasodilation and stated that more detailed investigation is necessary to arrive at this assumption.

In our study, a clinical dose of alfaxalone was used. As HR and TDCO increased but MAP decreased and SV remained unchanged, we assumed no direct cardiac

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

depression caused by alfaxalone when used in clinical doses (as this would be indicated by a decrease in HR, TDCO, MAP and SV). Also PCCO and SV did not change significantly. TDCO transiently increased after every bolus injection at a time point of 15 seconds, but this trend was only significant after the second bolus injection. CO is calculated via the formula

$$\text{HR} \times \text{SV}. \quad (6)$$

Regarding the figures, CO increased because HR increased and SV remained unchanged. MUIR et al. (2008) reported increased TDCO when using three times the recommended dose of alfaxalone and a decrease in CO when using ten times the recommended dose of alfaxalone in dogs. At both dosages, HR increased at these time points, whereas SVR slightly decreased and MAP decreased. MUIR et al. (2008) concluded that CO reacts in this way because of peripheral vasodilation and a negative inotropic effect of alfaxalone.

In a study conducted with cats receiving supraclinical doses of alfaxalone bolus injections (MUIR et al. 2009), CO decreased at a time point of 1 minute at a dose three times higher than the recommended dose of alfaxalone and at a time point of 5 minutes at a dose ten times higher than the recommended dose. MUIR et al. (2009) suggested a decrease in SV and negative inotropic effects may have caused the decrease in CO.

When comparing the recorded data after each of the three bolus injections, we saw no cumulative effect either statistically or clinically. The elimination half-life of alfaxalone in dogs is approximately 24 minutes (FERRÉ et al. 2006), but to our knowledge, the elimination half-life of alfaxalone in pigs has not yet been described. As we did not see a cumulative effect, we assume the half-life in pigs to be longer, but we cannot rule out a cumulative effect.

Table 7 shows an overview during the cited study protocols.

#### 6. Study Limitations

Limitations of the study could be seen. Multiple post hoc Student's *t*-tests for paired samples were used to assess differences between the value for each time point during the 10-minute time frame after the alfaxalone bolus injection and the

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

baseline value. Adjustment of *P*-values for the number of comparisons made would have increased the likelihood of a type 2 error, and a larger sample size would have been necessary to yield sufficient power for a detailed analysis because the probability of detecting false significant differences (differences by chance) increases with the number of tests performed. Because of that, in our study we used nonadjusted *P*-values as statistical measures of importance and considered our results explorative.

To rule out any influence by the saline bolus injections, we tested the effect of saline bolus injections with PiCCO and vascular sonography without an alfaxalone bolus injection. The saline bolus injection did not influence any parameter measured.

The bolus injections of alfaxalone led to intense reactions of the vessels in the first 60 seconds. Because of these reactions, hemodynamic measurements by the thermodilution method were technically possible at the earliest at 1 minute after bolus injection. In between, the pulse contour analysis-measured values for SVRI, CO, MAP, and HR were taken for analysis of data. A study performed by GRUENEWALD et al (2008) demonstrated that intra-abdominal hypertension affects the precise measurement of PCCO. PIEHL et al. (2008) concluded that rapid changes in blood pressure or intravascular volume lead to imprecise values of PCCO. Both of these studies recorded accurate PiCCO values after recalibration with thermodilution.

#### 7. Conclusion

Alfaxalone bolus injections caused a transient significant decrease in vessel diameter at the CCA after each bolus injection at a time point of 15 seconds.

Simultaneously, HR, psBFV, and TDCO significantly increased, whereas MAP and SVRI significantly decreased.

Vascular diameter reincreased toward baseline data after these acute changes, and psBFV significantly decreased; however MAP and SVRI significantly increased until the time point of ten minutes after bolus injection.

Bolus injections of alfaxalone produced biphasic vascular and hemodynamic

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)**

changes in pigs. Indeed, these alterations were only associated with transient changes in CO and did not lead to significant changes of volumetric flow, indicating a well preserved function of the cardiovascular system. No cumulative effects were clinically and statistically evident when comparing the data between the three bolus injections.

Although the direct intense vascular and hemodynamic effects of an alfaxalone bolus were quickly compensated in young pigs, this bolus may be carefully used in patients with ventricular dysfunction.

#### **Disclosure**

The authors report no conflicts of interest in this work.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 1** Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the first alfaxalone bolus injection (mean  $\pm$  SD)

<b>Time (minutes)</b>	<b>D (mm)</b>	<b>psBFV (cm/second)</b>	<b>edBFV (cm/second)</b>	<b>RI (-)</b>	<b>VFave (mL/second)</b>
LMM					
Intercept	4.323	116.765	19.796	0.821	5.642
Time x coef <sub>1</sub>	0.045	-18.065	0.082	-0.045	0.370
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	-0.003*	3.492	**	0.010	-0.032*
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	-0.187*	***	-0.001*	***
Baseline	4.38 $\pm$ 0. 20	103.20 $\pm$ 51.7 3	19.94 $\pm$ 10.28	0.80 $\pm$ 0. 11	6.08 $\pm$ 1.9 8
0.25	4.24 $\pm$ 0. 26*	144.41 $\pm$ 50.5 9*	18.86 $\pm$ 7.82	0.86 $\pm$ 0. 07	4.68 $\pm$ 2.5 8
1	4.30 $\pm$ 0. 17	102.25 $\pm$ 54.3 4	18.33 $\pm$ 8.81	0.80 $\pm$ 0. 11	6.08 $\pm$ 2.3 5
2	4.40 $\pm$ 0. 23	101.74 $\pm$ 50.7 5	20.50 $\pm$ 9.57	0.78 $\pm$ 0. 10	6.39 $\pm$ 1.8 1
3	4.42 $\pm$ 0. 16	100.87 $\pm$ 47.2 4	22.34 $\pm$ 6.77	0.75 $\pm$ 0. 10	6.53 $\pm$ 1.6 4
4	4.43 $\pm$ 0. 19	97.73 $\pm$ 52.33	20.88 $\pm$ 7.91	0.77 $\pm$ 0. 11	6.50 $\pm$ 1.8 6*
5	4.40 $\pm$ 0.	103.72 $\pm$ 51.7	20.77 $\pm$ 7.43	0.77 $\pm$ 0.	6.17 $\pm$ 1.5

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

	11	1		11	8
6	4.47±0. 18 <sup>b</sup>	103.33±43.9 9	20.44±7.45	0.78±0. 10	6.68±1.6 2*
7	4.45±0. 20	105.09±46.7 5	20.26±7.52	0.78±0. 10	6.49±1.6 0
8	4.46±0. 16	104.77±47.7 4	18.77±7.94	0.80±0. 11	6.53±1.6 5
9	4.43±0. 17 <sup>b</sup>	103.26±42.1 4	19.67±9.56	0.79±0. 11 <sup>a</sup>	6.38±1.1 8
10	4.42±0. 18	103.58±46.1 8	20.79±9.08	0.77±0. 13	6.12±1.2 7

**Notes:** \*Significant differences from baseline ( $P < 0.05$ ); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment. LMM with individual random effects and autoregressive correlation structure: predicted = intercept+time·coef<sub>1</sub>+ time<sup>2</sup>·coef<sub>2</sub> + time<sup>3</sup>·coef<sub>3</sub>, where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per 1-minute increment of time, coef<sub>2</sub> =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); <sup>a</sup>significant difference between bolus 1 and 2; <sup>b</sup>significant difference between bolus 1 and 3

**Abbreviations:** SD, standard deviation; D, luminal diameter; psBFV, peak systolic blood flow velocity; edBFV, end-diastolic blood flow velocity; RI, resistance index; VFave, Average volumetric flow; LMM, Linear mixed model.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 2** Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the second alfaxalone bolus injection (mean  $\pm$  SD)

<b>Time (minutes)</b>	<b>D (mm)</b>	<b>psBFV (cm/second)</b>	<b>edBFV (cm/second)</b>	<b>RI (-)</b>	<b>VFave (mL/second)</b>
LMM					
Intercept	4.280	119.562	23.877	0.782	6.418
Time x coef <sub>1</sub>	0.046 -0.004*	-17.389 3.237	-0.033 **	-0.013 0.001	0.021 **
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	***	-0.167*	***	* ***	***
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>					
Baseline	4.33 $\pm$ 0. 13	105.76 $\pm$ 47.8 8	24.30 $\pm$ 12.68	0.76 $\pm$ 0.11	6.26 $\pm$ 1.15
0.25	4.16 $\pm$ 0. 16*	148.73 $\pm$ 40.9 9*	23.92 $\pm$ 13.87	0.83 $\pm$ 0.10	6.51 $\pm$ 1.59
1	4.33 $\pm$ 0. 21	101.26 $\pm$ 46.2 5*	23.50 $\pm$ 9.92	0.75 $\pm$ 0.13	6.48 $\pm$ 1.56
2	4.37 $\pm$ 0. 18	100.78 $\pm$ 40.7 7	22.28 $\pm$ 9.23	0.76 $\pm$ 0.12	6.64 $\pm$ 1.66
3	4.36 $\pm$ 0. 16	102.36 $\pm$ 45.6 4	23.90 $\pm$ 9.30	0.74 $\pm$ 0.13	6.75 $\pm$ 1.03
4	4.39 $\pm$ 0. 18	104.29 $\pm$ 40.8 6	26.27 $\pm$ 13.25	0.74 $\pm$ 0.12	6.96 $\pm$ 1.37
5	4.40 $\pm$ 0. 23	102.74 $\pm$ 37.7 6	23.77 $\pm$ 9.60	0.75 $\pm$ 0.12	6.68 $\pm$ 1.15

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

6	4.37±0.18	104.12±39.3 5	22.66±7.97	0.77±0.11	6.73±1.17
7	4.35±0.14	86.69±4.03	22.58±9.04	0.77±0.10	6.50±1.14
8	4.38±0.15	104.93±37.8 6	21.94±9.87	0.70±0.16	6.86±1.15
9	4.37±0.19	100.94±31.4 0	23.63±9.51	0.76±0.11	6.83±1.14
10	4.34±0.18	104.93±35.2 5	24.11±9.52	0.76±0.12	6.58±0.73

**Notes:** \*Significant differences from baseline ( $P < 0.05$ ); LMM with individual random effects and autoregressive correlation structure: predicted = intercept+time·coef<sub>1</sub>+ time<sup>2</sup>·coef<sub>2</sub> + time<sup>3</sup>·coef<sub>3</sub>, where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per 1-minute increment of time, coef<sub>2</sub> =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**Abbreviations:** SD, standard deviation; D, luminal diameter; psBFV, peak systolic blood flow velocity; edBFV, end-diastolic blood flow velocity; RI, resistance index; VFave, Average volumetric flow; LMM, Linear mixed model.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 3** Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the third alfalone bolus injection (mean  $\pm$  standard deviation)

<b>Time (minutes)</b>	<b>D (mm)</b>	<b>psBFV (cm/second)</b>	<b>edBFV (cm/second)</b>	<b>RI (-)</b>	<b>VFave (mL/second)</b>
LMM					
Intercept	4.293	107.983	21.492	0.769	6.229
Time x coef <sub>1</sub>	0.027	-15.076	1.220	-0.021	-0.001
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	-0.002* ***	2.790 -0.145*	-0.126 -0.001*	0.002 * ***	** ***
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>					
Baseline	4.36 $\pm$ 0. 20	97.79 $\pm$ 41.61	21.28 $\pm$ 8.95	0.74 $\pm$ 0.13	6.44 $\pm$ 1.04
0.25	4.16 $\pm$ 0. 14*	129.22 $\pm$ 50.4 6*	18.85 $\pm$ 7.95	0.83 $\pm$ 0.12	5.62 $\pm$ 1.31
1	4.31 $\pm$ 0. 15	94.47 $\pm$ 39.42	23.40 $\pm$ 8.77	0.74 $\pm$ 0.13	6.07 $\pm$ 1.04
2	4.30 $\pm$ 0. 17	94.14 $\pm$ 36.32	25.65 $\pm$ 12.50	0.70 $\pm$ 0.14	6.13 $\pm$ 0.99
3	4.33 $\pm$ 0. 15	92.26 $\pm$ 40.56	22.61 $\pm$ 8.50	0.73 $\pm$ 0.14	6.14 $\pm$ 1.01
4	4.38 $\pm$ 0. 14	95.50 $\pm$ 32.46	22.37 $\pm$ 8.40	0.75 $\pm$ 0.13	6.47 $\pm$ 1.01
5	4.39 $\pm$ 0. 19	94.58 $\pm$ 33.90	23.51 $\pm$ 8.04	0.73 $\pm$ 0.13	6.59 $\pm$ 1.16

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

6	4.33±0.14	92.98±28.77	22.30±8.29	0.74±0.13	6.25±0.93
7	4.41±0.16	104.38±33.10	29.00±11.47	0.71±0.13	7.40±0.69
8	4.39±0.17	96.59±29.21	21.99±8.77	0.75±0.14	6.51±1.07
9	4.35±0.18	94.34±28.11	23.05±9.14	0.64±0.21	6.28±0.90
10	4.37±0.17	96.49±26.87	18.88±6.83	0.77±0.12	6.36±0.74

**Notes:** \*Significant differences from baseline ( $P < 0.05$ ); LMM with individual random effects and autoregressive correlation structure: predicted = intercept+time·coef<sub>1</sub>+ time<sup>2</sup>·coef<sub>2</sub> + time<sup>3</sup>·coef<sub>3</sub>, where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per 1-minute increment of time, coef<sub>2</sub> =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**Abbreviations:** SD, standard deviation; D, luminal diameter; psBFV, peak systolic blood flow velocity; edBFV, end-diastolic blood flow velocity; RI, resistance index; VFave, Average volumetric flow; LMM, Linear mixed model.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 4** Clinical hemodynamic parameters recorded after the first alfaxalone bolus injection (mean  $\pm$ SD)

<b>Time (minutes)</b>	<b>HR (bpm)</b>	<b>MAP (mmHg)</b>	<b>SVRI (dyn*s*cm)</b>	<b>TDCO (L/minute)</b>	<b>PCCO (L/minute)</b>	<b>SV (mL)</b>
LMM: Intercept	102.369	86.843	1258.916	5.469	5.449	51.65
Time x coef <sub>1</sub>	0.191	3.136	117.183	-0.068	0.028	7
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	**	-0.634	-26.562	**	**	0.267
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	0.035*	1.490*	***	***	**
Baseline	103 $\pm$ 20	87 $\pm$ 11	1246 $\pm$ 358	5.44 $\pm$ 1.26	5.54 $\pm$ 1.12	53.17 $\pm$ 4.07
0.25	107 $\pm$ 21	74 $\pm$ 10*	894 $\pm$ 212*	6.56 $\pm$ 0.64	5.36 $\pm$ 1.33	50.83 $\pm$ 6.37
1	104 $\pm$ 22	90 $\pm$ 14	1388 $\pm$ 513	5.18 $\pm$ 1.48	5.34 $\pm$ 1.39	50.67 $\pm$ 5.43
2	103 $\pm$ 21	91 $\pm$ 14	1412 $\pm$ 457*	5.20 $\pm$ 1.30	5.23 $\pm$ 1.38	49.83 $\pm$ 3.19
3	100 $\pm$ 25	91 $\pm$ 13	1456 $\pm$ 528*		5.20 $\pm$ 1.52	49.50 $\pm$ 4.42
4	104 $\pm$ 21	89 $\pm$ 16	1359 $\pm$ 404*	5.51 $\pm$ 1.36	5.43 $\pm$ 1.48	52.00 $\pm$ 2.74
5	99 $\pm$ 23	91 $\pm$ 13*	1351 $\pm$ 423*		5.39 $\pm$ 1.52	52.17

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

					42	±5.56
6	103±20	90±12	1320±380*	5.29±1.01	5.44±1. 23	52.00 ±2.97
7	100±22	90±12	1315±377		5.49±1. 18	53.00 ±2.97
8	104±19	89±12	1269±390	5.31±1.16	5.58±1. 21	53.50 ±3.78
9	101±22	90±12	1286±370		5.63±1. 18	53.83 ±5.19
10	104±19	90±12	1280±423	4.69±2.19	5.63±1. 22	53.80 ±5.72

**Notes:** \*Significant differences from baseline ( $P < 0.05$ ); LMM with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept+time·coef<sub>1</sub>+ time<sup>2</sup>·coef<sub>2</sub> + time<sup>3</sup>·coef<sub>3</sub>, where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per 1-minute increment of time, coef<sub>2</sub> =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**Abbreviations:** SD, standard deviation; HR, heart rate; bpm, beats per minute; MAP, mean arterial pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; TDCO, thermodilutional cardiac output; PCCO, pulse contour cardiac output, SV, stroke volume, LMM, Linear mixed model.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 5** Clinical hemodynamic parameters recorded after the second alfaxalone bolus injection (mean  $\pm$  SD)

<b>Time (minutes)</b>	<b>HR (bpm)</b>	<b>MAP (mmHg)</b>	<b>SVRI (dyn*s*cm)</b>	<b>TDCO (L/min ute)</b>	<b>PCCO (L/minut e)</b>	<b>SV (mL)</b>
LMM: Intercept	102.518	89.787	1298.971	5.555	5.458	52.353
Time x coef <sub>1</sub>	0.011	2.768	68.869	-0.145	-0.031	-0.322
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	**	-0.573	-4.984*	0.031	**	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	***	0.031*	***	-0.002*	***	***
Baseline	104 $\pm$ 18	91 $\pm$ 13	1314 $\pm$ 416.4 7	5.54 $\pm$ 1. 30	5.52 $\pm$ 1.19	52.83 $\pm$ 4.17
0.25	108 $\pm$ 17	75 $\pm$ 10*	907 $\pm$ 250*	6.16 $\pm$ 1. 02*	5.34 $\pm$ 1.21	51.83 $\pm$ 3.71
1	103 $\pm$ 18	92 $\pm$ 15	1362 $\pm$ 455.5 6	5.47 $\pm$ 1. 27	5.44 $\pm$ 1.35	52.00 $\pm$ 4.56
2	98 $\pm$ 24	93 $\pm$ 15	1366 $\pm$ 456.8 7	5.42 $\pm$ 1. 15	5.49 $\pm$ 1.32	53.00 $\pm$ 4.98
3	99 $\pm$ 20	94 $\pm$ 15*	1354 $\pm$ 459.6 4		5.52 $\pm$ 1.30	53.83 $\pm$ 4.79
4	102 $\pm$ 17	93 $\pm$ 15	1646 $\pm$ 760.0 9	5.31 $\pm$ 1. 13	4.95 $\pm$ 1.84	47.50 $\pm$ 13.19
5	100 $\pm$ 19	91 $\pm$ 14	1588 $\pm$ 701.7		4.99 $\pm$ 1.76	48.00 $\pm$

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

			5			12.35
6	103±16	92±15	1529±612.5	5.46±0.	5.08±1.65	48.83±
			9	97		11.37
7	102±20	92±17	1394±602.3		5.29±1.74	50.20±
			1			12.60
8	103±15	90±13	1472±580.2	5.52±1.	5.16±1.60	49.50±
			1	03		11.41
9	100±18	90±12	1466±574.7		5.19±1.58	49.83±
			0			11.20
10	103±15	91±12	1484±584.6	5.49±1.	5.13±1.55	49.33±
			2	21		10.93

**Notes:** \*Significant differences from baseline ( $P < 0.05$ ); LMM with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept+time·coef<sub>1</sub>+ time<sup>2</sup>·coef<sub>2</sub> + time<sup>3</sup>·coef<sub>3</sub>, where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per 1-minute increment of time, coef<sub>2</sub> =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**Abbreviations:** SD, standard deviation; HR, heart rate; bpm, beats per minute; MAP, mean arterial pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; TDCO, thermodilutional cardiac output; PCCO, pulse contour cardiac output, SV, stroke volume, LMM, Linear mixed model.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 6** Clinical hemodynamic parameters recorded after the third alfaxalone bolus injection (mean  $\pm$  SD)

<b>Time (minutes)</b>	<b>HR (bpm)</b>	<b>MAP (mmHg )</b>	<b>SVRI (dyn*s*c m)</b>	<b>TDCO (L/minute)</b>	<b>PCCO (L/minu te)</b>	<b>SV (mL)</b>
LMM: Intercept	98.439	91.141	1304.977	5.485	5.550	54.180
Time x coef <sub>1</sub>	1.259	0.669	23.542*	0.015	-0.035	-0.364
Time <sup>2</sup> x coef <sub>2</sub>	-0.524	**	**	**	**	**
Time <sup>3</sup> x coef <sub>3</sub>	0.040*	***	***	***	***	***
Baseline	101 $\pm$ 14	92 $\pm$ 13	1310 $\pm$ 409	5.55 $\pm$ 1.02	5.59 $\pm$ 1.1 3	54.67 $\pm$ 6 .71
0.25	105 $\pm$ 14 *	78 $\pm$ 12	956 $\pm$ 265*	6.19 $\pm$ 0.89	5.52 $\pm$ 1.1 1	54.17 $\pm$ 6 .37
1	102 $\pm$ 14	92 $\pm$ 13	1318 $\pm$ 409	5.57 $\pm$ 1.15	5.60 $\pm$ 1.1 2	54.50 $\pm$ 5 .43
2	102 $\pm$ 14	93 $\pm$ 13	1343 $\pm$ 409	5.32 $\pm$ 1.09	5.51 $\pm$ 1.0 8	53.83 $\pm$ 5 .19
3	93 $\pm$ 11	92 $\pm$ 13	1326 $\pm$ 413		5.51 $\pm$ 1.0 9	54.00 $\pm$ 5 .14
4	101 $\pm$ 13	93 $\pm$ 13	1341 $\pm$ 411	5.54 $\pm$ 1.07	5.51 $\pm$ 1.1 4	53.83 $\pm$ 5 .46
5	93 $\pm$ 11	94 $\pm$ 14	1511 $\pm$ 642		5.24 $\pm$ 1.5	51.00 $\pm$ 1

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2 PUBLIKATIONEN)

					0	0.92
6	100±13	96±17	1738±949	5.58±0.99	4.97±1.8 1	48.50±1 4.15
7	93±10	96±17	1604±796		5.16±1.5 7	50.67±1 2.06
8	100±13	97±18	1460±706	5.49±1.06	4.77±2.0 3	46.50±1 6.74
9	92±10	97±17	1601±732		5.11±1.5 1	50.17±1 0.78
10	100±12	97±17	1509±537	5.57±0.92	5.24±1.2 2	51.50±7 .23

**Notes:** \*Significant differences from baseline ( $P < 0.05$ ); LMM with individual random effects and autoregressive correlation structure, which yielded the following equation: predicted value = intercept+time·coef<sub>1</sub>+ time<sup>2</sup>·coef<sub>2</sub> + time<sup>3</sup>·coef<sub>3</sub>, where coef<sub>1</sub> = slope of predicted value per 1-minute increment of time, coef<sub>2</sub> =additive change of predicted value in dependence on squared time (minute<sup>2</sup>), coef<sub>3</sub> =additive change of predicted value in dependence on cubed time (minute<sup>3</sup>); \*\* no quadratic time trend obvious by data assessment; \*\*\* no cubic time trend obvious by data assessment.

**Abbreviations:** SD, standard deviation; HR, heart rate; bpm, beats per minute; MAP, mean arterial pressure; SVRI, systemic vascular resistance index; TDCO, thermodilutional cardiac output; PCCO, pulse contour cardiac output, SV, stroke volume, LMM, Linear mixed model.

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

**Table 7** Cited studies in comparison

<b>Author</b>	<b>Species</b>	<b>Study Protocol</b>	<b>Alfaxalone dose</b>	<b>Results</b>
Muir et al. 2009	cat	Bolus injection	clinical dose: 5mg/kg	Decrease of SVR Decrease of MAP in minute 15
Muir et al. 2009	cat	Bolus injection	Supraclinical dose: 15mg/kg (3 times higher)	Decrease of MAP minute 0-30 Decrease of HR in minute 5-30 Decrease of CO in minute 1
Muir et al. 2009	cat	Bolus injection	Supraclinical dose: 50mg/kg (10 times higher)	Decrease of MAP minute 0-30 Decrease of HR in minute 1-30 Decrease of CO in minute 5
Ambros et al. 2008	dog	Induction, maintenance (CRI)	Clinical dose: 2mg/kg induction, 0.07mg/kg/min CRI	Decrease of SVR Decrease of MAP in minute 5 Increase of

**3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN (STUDIE 1 UND 2; VORLIEGEND IN 2  
PUBLIKATIONEN)**

				HR in minute 5
Muir et al. 2008	dog	Bolus injection	Supraclinal dose: 6mg/kg (3 times higher)	Decrease of MAP in minute 5 – 30 Increase of HR Increase of TDCO
Muir et al. 2008	dog	Bolus injection	Supraclinal dose: 20 mg/kg (10 times higher)	Decrease of MAP in minute 1 – 60 Increase of HR Decrease of TDCO
Whittem et al. 2008	cat	Single and multiple bolus injections	Clinical dose: 5mg/kg	Decrease of MAP in minute 5 after bolus 1 Decrease of HR in minute 5 after bolus 1
Andaluz et al. 2012	sheep	Bolus injection	Clinical dose: 2mg/kg	Increase of HR minute 0- 20

### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

Zur Darstellung der akuten hämodynamischen Wirkungen von Alfaxalon und Propofol im Schwein stehen derzeit nur wenige Studien zur Verfügung. Die meisten Studien beschäftigten sich mit den Langzeiteffekten der verwendeten Anästhetika und ihrer Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem. In den beiden hier vorliegenden Publikationen (siehe 3.1 und 3.2) wird daher sehr detailliert die akute Wirkung von Bolusgaben des jeweiligen Anästhetikums unter einer Basisnarkose desselben Anästhetikums sowohl vaskulär als auch hämodynamisch betrachtet. Gerade für die Verwendung dieser Anästhetika in kardiologischen Studien ist die Sicherheit, dass die beobachteten hämodynamischen und vaskulären Veränderungen direkt nach Bolusgabe nur vorübergehender Natur sind und von gesunden Schweinen kompensiert werden können, von großem Nutzen. Zudem stehen Alfaxalon und Propofol beim Versuchsschwein mit den in den vorliegenden Studien erzielten Ergebnissen auch zur nebenwirkungsarmen Narkoseeinleitung mittels Bolusgabe zur Verfügung.

#### 4.1 Hämodynamische Veränderungen nach i.v. Gabe eines Propofolbolus

Die Verabreichung von Propofol als intravenöser Bolus verursachte bei der Publikation 1 zugrundeliegenden Untersuchung akut, d.h. 15 Sekunden nach Bolusgabe, eine vorübergehende Vasokonstriktion an der A. carotis communis. Zudem erniedrigte sich der mittlere Volumenfluss in der Tendenz (nicht signifikant) und die maximale systolische (+50,56%, signifikant) und enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (nicht signifikant, jedoch deutlich) stiegen an. Auch NAKAMURA et al. (1992) wiesen in ihrer Studie an isolierten caninen zentralen und peripheren Arterien einen vasokonstriktiven Effekt nach Gabe von klinischen Propofoldosierungen nach. Analog zu dieser in vitro Studie konstatierten BAUMGARTNER et al. (2008) in ihrer in vivo Studie an Kaninchen ebenfalls eine signifikante vasokonstriktive Wirkung von Propofol nach Bolusinjektion. Eine mögliche Ursache für die Vasokonstriktion wird in der reflektorischen Reaktion der Gefäße auf den gesunkenen Blutdruck bzw. den transmuralen Druck gesehen. Ein direkter Einfluss von Propofol auf die

#### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

Gefäßmuskulatur kann aber auf Grund der Ergebnisse von NAKAMURA et al. (1992) ebenfalls in Frage kommen. Anhand der vorliegenden Studienergebnisse der ersten Publikation (siehe 3.1) kann dies auch nicht ausgeschlossen werden.

Überraschend ist, dass entgegen den oben zitierten Beobachtungen in mehreren Studien ein vasodilatatorischer Einfluss von Propofol nachgewiesen wurde. GOODCHILD und SERRAO (1989) studierten den Effekt von Propofol in bilateral vagotomierten Hunden, um einen zentralnervösen Einfluss auf beobachtete kardiovaskuläre Effekte ausschließen zu können. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Propofol einen direkten vasodilatativen Effekt hat, welcher durch eine Verringerung der Vorlast zu einem verringerten Herzzeitvolumen führt. Ein Vergleich dieser gegensätzlichen Ergebnisse mit den Erkenntnissen aus Publikation 1 ist nicht so ohne weiteres möglich. Zunächst muss das jeweilige Studiendesign kritisch hinterfragt werden, z.B. bezüglich des Zeitpunktes der erhobenen Messwerte, der sehr entscheidend für das Ergebnis sein kann. So wurde in der vorliegenden Studie der erste Messwert nach 15 Sekunden erhoben, in der Studie von GOODCHILD und SERRAO (1989) war dies erst nach 30 Minuten der Fall. Deshalb ist es nicht möglich zu ermitteln, ob der von GOODCHILD und SERRAO (1989) nachgewiesene vasodilatative Effekt akut auftritt.

Auch mittels *in vitro* Studien wurden die Gefäßwirkungen von verschiedenen Propofolkonzentrationen untersucht, so z.B. an isolierten Lebervenen, Aorten und Pulmonalarterien (mit und ohne Endothelium) von Ratten (BENTLEY et al. 1989, PARK et al. 1992). Das Ergebnis war eine dosisabhängige Vasodilatation, welche von der direkten relaxierenden Wirkung von Propofol auf die glatte Muskulatur der Arterien hervorgerufen wird. Hierzu passt, dass in einer Studie mit ähnlichem Aufbau CHANG und DAVIS (1993) auf eine vom Endothel unabhängige Vasodilatation durch Propofol schließen. Sie vermuten, dass eine Blockade des Einstroms von extrazellulären Kalziumionen in die glatten Muskelzellen der Auslöser der Gefäßerweiterung ist. YAMANOUE et al. (1994) verwendeten in ihrer Untersuchung anstelle von Rattenarterien die Koronararterien von Schweinen. Sie bestätigten den vasodilatativen Effekt von Propofol und vermuten einen Antagonismus an den muskulären Kalziumkanälen als Ursache dafür. Es ist hinreichend bekannt, dass die Übertragung von Ergebnissen aus *in vitro*

#### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

Versuchen selten für eine Situationsbeschreibung im lebenden Organismus geeignet ist. Häufig wurde *in vitro* mit verschiedenen, zum Teil wesentlich höher als den klinisch dosierten, Propofolkonzentrationen gearbeitet. Im Gegensatz dazu zeichnet sich die vorliegende Studie dadurch aus, dass nur mit einer klinisch relevanten Dosierung von Propofolbolusinjektionen gearbeitet wurde.

Propofol ist für seine tierartübergreifende hypotensive Wirkung bereits bekannt (CLAEYS et al. 1988, BLAKE et al. 1988, BRUESSEL et al. 1989, PAGEL und WARLTIER 1993, WOUTERS et al. 1995). Hierzu passt, dass in Publikation 1 eine vorübergehende Reduktion des mittleren Blutdrucks (gemessen über Pulskonturanalyse an einem oberflächlichen Ast der A. iliaca) direkt (Zeitpunkt 15 Sekunden) nach Bolusgabe beobachtet wird. Für diese Wirkung werden verschiedene Erklärungsansätze herangezogen: WALTHER und BARDENHEUER (1998) machten vasodilatatorische Effekte von Propofol auf das arterielle und venöse Gefäßsystem für die Hypotension verantwortlich. In ihrer Studie wiesen sie nach, dass Propofol sowohl mit der Stickstoffmonoxid-Produktion in Endothelzellen und der Stickstoffmonoxid-Freisetzung aus Endothelzellen als auch mit spannungsabhängigen Kalziumkanälen der glatten Gefäßmuskulatur interagiert (WALTHER und BARDENHEUER 1998). In der vorliegenden Publikation 1 sinkt am Zeitpunkt 15 Sekunden der systemische vaskuläre Widerstandsindex und die enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit steigt an, während parallel dazu der Blutdruck signifikant abfällt. Diese beiden Parameter zeigen einen Abfall im Gefäßwiderstand in der Peripherie und im peripheren Verteilungsareal der A. carotis communis an, so dass die von WALTHER und BARDENHEUER (1998) konstatierten Ursachen für die Hypotonie auch in unserem Fall zutreffen können. Auch ROBINSON et al. (1997) sehen als Ursache für die Hypotonie nach Propofolgabe eine Reduktion im peripheren Gefäßwiderstand, welche laut ihrer Studie aber über eine Inhibition von vasokonstriktorisch wirkenden Nerven des Sympathikus durch Propofol zustande kommt. DEEGAN et al. (1991) konstatieren in ihrer Vergleichsstudie an Hunden ebenfalls eine signifikante Hemmung der sympathischen Nerven über eine Reduktion der Clearance von Norepinephrin im Plasma durch Propofol. Zu diesen Befunden passt, dass die Messung des systemischen vaskulären

#### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

Widerstandsindex (SVRI) mittels der PiCCO-Technik in unserer Studie ebenfalls einen Abfall des peripheren Widerstandes anzeigte. Zeitgleich stieg das enddiastolische Blutflussvolumen (edBFV), welches mittels Doppler-Ultraschall an der Arteria carotis communis gemessen wurde, an. Der SVRI wird in einem Intervall von 12 Sekunden über das Puls-Kontur-Verfahren in einem größeren Verteilungsraum als das der Arteria carotis communis berechnet. Diese beiden Werte zeigen einen Abfall des peripheren Widerstands in ihrem jeweiligen Messareal (Verteilungsgebiet der Arteria carotis communis und bis zur A. iliaca), welcher zeitgleich mit dem Abfall des mittleren Blutdrucks stattfand. Diese Veränderungen waren jedoch nur von sehr kurzer Dauer. Bereits 1 Minute nach Bolusinjektion stiegen beide Werte wieder an, was auf eine noch gut funktionierende kardiovaskuläre Gegenregulation schließen lässt.

Eine negative inotrope und chronotrope Wirkung von Propofol wie sie in den Studien von BRUESSEL et al. (1989) (1-5 Minuten nach Bolusinjektion), PAGEL und WARLTIER (1993) (einmalige Messung 15 Minuten nach Infusionsbeginn), WOUTERS et al. (1995) (während Induktion) und AMBROS et al. (2008) (vom ersten Messzeitpunkt 5 Minuten nach Infusionsbeginn bis zum Messzeitpunkt 120 Minuten nach Infusionsbeginn) dargestellt wird, konnte in vorliegender Untersuchung (siehe Publikation 1) nicht nachvollzogen werden, da die Herzfrequenz nach Bolusgabe (Zeitpunkt 15 Sekunden) ansteigt und das Schlagvolumen (SV) unverändert bleibt. Das Herzminutenvolumen zeigte dementsprechend bei Messung mittels Thermodilution (TDCO) oder Berechnung über die Puls-Contour-Analyse (PCCO) einen tendenziellen Anstieg (nicht signifikant). Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse dürfte ebenfalls in den unterschiedlichen Studienprotokollen zu finden sein. Diese zeigen, dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten und für unterschiedliche Zeitdauern gemessen wird. Ebenfalls unterscheiden sich die untersuchten Spezies und die Dosierung von denen in Publikation 1 deutlich. In einer Studie an Schafen wird die große Abhängigkeit kardiovaskulärer Reaktionen von der untersuchten Spezies betont (RUNCIMAN et al. 1990). Die in vorliegender Untersuchung (siehe 3.1) festgestellte akute und vorübergehende Tachykardie scheint eine reflektorische Reaktion auf den Abfall des mittleren Blutdrucks zu sein. Dies deutet auf eine

## 4 ERWEITERTE DISKUSSION

noch gute Erhaltung kardiovaskulärer Funktionen, insbesondere des Barorezeptorreflexes, kurz nach Propofolbolusgabe hin.

Andere Effekte scheinen sich in einem gewissen Abstand zur Propofolbolusgabe einzustellen. So stellten BRUESSEL et al. (1989) in ihrer Studie über die Narkoseinduktion mittels einer Propofolbolusinjektion an Hunden eine Hypotonie eine Minute nach Bolusgabe ohne darauffolgende Reflextachykardie fest. Dies beobachteten auch CULLEN et al. (1987) und SAMAIN et al. (1989) in Langzeit-Pressor-Depressor-Tests (durchgeführt mit Phenylephrin und Natriumnitroprussid) beim Menschen. Sie schließen eine Beeinträchtigung der Sensitivität des Barorezeptorreflexes durch Propofol aus und vermuten, dass zentrale sympatholytische und eventuell auch vagotonische Effekte eine Hypotonie ohne Tachykardie zulassen. In einer Studie mit Propofolnarkosen bei größeren, zeitintensiven Operationen am Mensch wird ebenfalls eine Hypotonie mit unveränderter Herzfrequenz von DORANTES-MENDEZ et al. (2012) festgestellt. Sie konstatieren aber eine Reduktion der Sensitivität des Baroreflexes durch eine negative Beeinflussung der efferenten Bahnen bei einer längerdauernden Anästhesie mit Propofol.

Diese Unterschiede im Vergleich zu den Ergebnissen in Publikation 1 lassen erneut die speziespezifischen Reaktionen (hier beim Schwein, dort beim Hund), als auch die unterschiedlichen Narkosedauern (beim Schwein kurz, beim Mensch lang) ursächlich erscheinen.

### **4.2 Hämodynamische Veränderungen nach i.v. Gabe eines Alfaxalonbolus**

In der 2. hier vorliegenden Studie (siehe 3.2) bewirkte Alfaxalon eine signifikante Verengung des Gefäßdurchmessers an der A. carotis communis innerhalb der ersten 15 Sekunden nach dessen Bolusinjektion. Parallel zu dieser akuten Reaktion steigen die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (psBFV) (signifikant), das Thermodilutionale Herzzeitvolumen (TDCO) (signifikant nach Bolus 2, sonst deutlich) und die Herzfrequenz (HR) (signifikant nach Bolus 3, nach Bolus 1 und 2 tendenziell steigend) an. Der MAP (signifikant nach Bolus 1 und 2, nach Bolus 3 deutlich) und der systemische vaskuläre Widerstandsindex

#### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

(SVRI) (signifikant) fallen jedoch ab. Nach frühestens 1 Minute erreichen diese Werte wieder ihre Basiswerte. Die Abnahme des Gefäßdurchmessers kann durch einen direkten vasokonstriktorischen Effekt von Alfaxalon auf das Gefäß oder durch eine reflektorische Reaktion auf den gesunkenen Blutdruck bzw. den transmuralen Druck erklärt werden.

Der Blutdruckabfall könnte durch den geringeren Widerstand in den peripheren Gefäßen, erkennbar am gesunkenen SVRI, hervorgerufen worden sein. Eine kardiorespiratorische Depression (=gleichzeitiger Abfall von HR, arteriellem Blutdruck und Atemfrequenz) nach intravenöser Narkoseeinleitung mit Alfaxalon verzeichnen auch NAVARRETE-CALVO et al. (2014) in ihrer Studie an Kaninchen, jedoch wurde der erste Messwert erst 10 Minuten post injectionem aufgezeichnet. Ebenfalls muss die Narkoseprämedikation mit Medetomidin und Morphin, welche bereits vor Narkoseeinleitung zu einem Abfall der Herzfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdruckes geführt hat, als zusätzliche einflussnehmende Komponente beachtet werden. Einen ähnlichen Studienaufbau und ähnliche Ergebnisse gibt es bei RAMOO et al. (2013) in einer Studie mit hyperthyreoten Katzen, welche mit Alfaxalon und dem Analgetikum Butorphanol subkutan sediert wurden. Die Autoren zeigten dabei, dass die tiefsten Messwerte für Blutdruck, Atemfrequenz und Herzfrequenz 30 Minuten nach Injektion auftraten, wobei der Blutdruck bereits 15 Minuten nach Injektion signifikant gefallen war. Butorphanol wirkt bei Katzen jedoch blutdrucksenkend und kann eine Bradykardie auslösen. Dies sollte bei Beurteilung der hämodynamischen Wirkungen von Alfaxalon in dieser Studie mit in Betracht gezogen werden. In beiden Studien wurde Wert auf einen längeren Verlauf der Sammlung von Messergebnissen gelegt und die akute Phase unmittelbar nach der Bolusgabe nicht genauer betrachtet.

Interessant ist auch, dass in einer Studie an Schweinen (SANTOS GONZÁLEZ et al. 2013) keine Veränderungen in der Herzfrequenz, sondern lediglich eine niedrigere Atemfrequenz auftraten. Da in dieser Studie Alfaxalon intramuskulär als Prämedikation verabreicht wurde, könnte auch diese Applikationsweise eine Rolle für die in dieser Studie auftretenden Ergebnisse spielen. Die ersten Messungen wurden hier 5 Minuten nach Injektion durchgeführt, so dass mögliche Veränderungen in der akuten Phase, also unmittelbar nach Bolusinjektion, nicht

#### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

erfasst werden konnten. Auch in einer Studie mit Alfaxalon an trächtigen Schafen wurden erst 2 Minuten nach Bolusgabe die ersten Werte aufgezeichnet (ANDALUZ et al. 2013). Dabei verzeichneten die Autoren beim Mutterschaf keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und des mittleren Blutdruckes.

Der Anstieg der Herzfrequenz bei den in Publikation 2 (siehe 3.2) untersuchten Schweinen könnte ebenfalls als Reaktion auf die vorübergehende Hypotonie erklärt werden. Durch die kurze Tachykardie und das unveränderte Schlagvolumen steigt auch das mittels Thermodilution bestimmte Herzzeitvolumen (TDCO) vorübergehend an. In zwei Studien an Schafen (MOLL et al. 2013, GRANADOS et al. 2012) verursachte Alfaxalon, appliziert als Dauertropfinfusion, einen Anstieg der Herzfrequenz über eine Zeitspanne von >120 Minuten. In der Studie von GRANADOS et al. (2012) zeigte sich außerdem eine höhere Herzkontraktilität und ein erniedrigter SVRI nach Gabe von Alfaxalon. AMENGUAL et al. (2013) verabreichten Hunden Alfaxalon zur Narkoseinduktion sehr schnell intravenös und beobachteten eine vorübergehende Tachykardie direkt in Verbindung mit der Induktion sowie einen schleichenden Blutdruckabfall über den weiteren zeitlichen Verlauf der Messungen. Da die initiale Tachykardie nicht zeitgleich zur Hypotonie auftrat, könnte ein direkter chronotroper Einfluss von Alfaxalon möglich gewesen sein. Eine tendenzielle geringe (nicht signifikante) Hypotonie nach intramuskulärer Sedation (Minute 3 bis letzter Messwert in Minute 9) mit Alfaxalon bei zeitgleichem geringem (nicht signifikantem) Herzfrequenzabfall beschreiben BAKKER et al. (2013) in ihrer Studie an Krallenäffchen. Die Werte bleiben dabei aber noch im Referenzbereich und steigen im Verlauf der Sedation wieder etwas an. BAKKER et al. (2013) empfehlen Alfaxalon zur Sedation beim Krallenäffchen aufgrund seiner sanften Aufwachphase und der sehr geringen kardiovaskulären Nebenwirkungen. Jedoch sollte direkt nach Beginn der Sedation und während der Immobilisation auf Hypoxie und Hypothermie geachtet werden, um die Aufwachphase nicht zu verlängern.

## 4 ERWEITERTE DISKUSSION

### 4.3 Vergleich der hämodynamischen Wirkungen der Bolusinjektion von Propofol oder von Alfaxalon

Der Vergleich der durch Ultraschall an der Arteria carotis communis ermittelten und durch das PiCCO-Gerät aufgezeichneten Messwerte für hämodynamische Veränderungen nach Propofol- oder Alfaxalon-Bolusinjektionen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei einem klinischen Vergleich der Wirkungen der beiden Anästhetika fällt eine stärkere akute Vasokonstriktion zum Zeitpunkt 15 Sekunden an der Arteria carotis communis nach Propofolapplikation (7,5-11,2%) im Vergleich zur Vasokonstriktion nach Alfaxalonapplikation (3,2-4,6%) auf. Dies spricht für einen größeren direkten vasokonstriktorischen Effekt und eine stärkere Anpassungsreaktion auf den gesunkenen Blutdruck nach Propofolgabe. Die Vasokonstriktion hält bei Alfaxalon längstens bis zum Zeitpunkt 3 Minuten (Bolus 3) nach Bolusapplikation an, bei Propofol längstens bis zur Minute 8 (Bolus 3). Ein deutlicher Anstieg der Werte nach Propofolbolusapplikation ist jedoch bereits zum Zeitpunkt 1 Minute zu sehen. Analog zur Vasokonstriktion an der Arteria carotis communis steigt bei beiden Anästhetika nur zum Zeitpunkt 15 Sekunden nach Bolusgabe die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit an. Die enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit bleibt zu diesem Zeitpunkt bei Alfaxalon nahezu unverändert, wobei sie nach Injektion von Propofol einen tendenziellen Anstieg am Zeitpunkt 15 Sekunden zeigt. Dies könnte auf einen stärkeren depressiven Einfluss von Propofol auf den Gefäßwiderstand im Versorgungsareal der Arteria carotis communis hindeuten. Eine gute hämodynamische Reserve zeigt sich nach Injektion von jedem der beiden Anästhetika, da der Blutdruck sowohl nach Alfaxalon- als auch nach Propofolgabe nach seinem initialen signifikanten (außer bei Bolus 3 Alfaxalon, dort aber deutlich sichtbar) Abfall deutlich (nicht signifikant) über den basalen Wert ansteigt. Dieser tendenzielle Effekt zeigt sich ausgeprägter nach Propofolinjektion. Auch ein reflektorischer Anstieg der Herzfrequenz (signifikant nach Bolus 2 und 3 bei Propofolgabe, nach Bolus 3 bei Alfaxalongabe; sonst deutlich) und ein unverändertes Schlagvolumen sind bei beiden Medikamenten zu verzeichnen. Nach Gabe von Alfaxalon oder von Propofol ist eine tendenzielle Zunahme des Herzminutenvolumens (TDCO) sichtbar, diese ist jedoch nicht

## 4 ERWEITERTE DISKUSSION

signifikant. Das über das Puls-Kontur-Verfahren gemessene Herzminutenvolumen (PCCO) bleibt konstant.

AMBROS et al. (2008) berichteten in ihrer Studie in Hunden ebenfalls von tendenziell sichtbarwerdenden kardiovaskulären Reaktionen nach Propofol- oder nach Alfaxalon-Gabe. Für beide Anästhetika wurde eine tendenzielle, deutliche Hypotonie (signifikant am Messzeitpunkt 30 Minuten nach Propofolgabe) verzeichnet, welche sich in der Alfaxalon-Gruppe schneller wieder stabilisierte. Nach Einleitung mit Propofol kam es zu einem deutlichen Abfall der Herzfrequenz (nicht signifikant) trotz der bestehenden Hypotonie. Dies erklären AMBROS et al. (2008) mit dem bekannten Einfluss von Propofol auf den Barorezeptorreflex. Den systemischen vaskulären Widerstand betreffend verzeichneten die Autoren einen niedrigeren Gesamtwert bei Alfaxalon (4-27% über den Zeitverlauf niedriger als Propofol), was auf eine stärkere Vasodilatation hindeutet.

In einer Vergleichsstudie zur intravenösen Narkoseeinleitung mit Alfaxalon oder mit Propofol traten bei AMENGUAL et al. (2013) signifikante Abweichungen beim Vergleich der Herzfrequenz nach den jeweiligen Anästhetika auf: Nach Induktion mit Propofol kam es zu einem tendenziellen Abfall der Herzfrequenz ( $-2 \pm 33$  bpm), wohingegen Alfaxalon zu einem signifikanten Anstieg ( $+14 \pm 33$  bpm) der Herzfrequenz führte. Die Autoren geben jedoch zu bedenken, dass nach der Prämedikation mit Azepromazin (Sedativum) und Pethidin (Opioid) sich bereits die Herzfrequenzänderung in den beiden Behandlungsgruppen signifikant voneinander unterschied. In beiden Versuchsgruppen wurde eine signifikante Hypotonie nach der Narkoseeinleitung festgestellt, welche vorübergehend oder über die Messungen anhaltend war.

### **4.4 Mögliche Beeinflussung der Hämodynamik durch die prämedikativ verabreichten Analgetika Metamizol und Remifentanyl**

Die analgetische Versorgung der in Publikation 1 und 2 untersuchten Schweine wurde mit Metamizol und Remifentanyl vorgenommen. Da beide Analgetika auch kardiovaskuläre Wirkungen besitzen, welche die Messergebnisse beeinflussen

#### 4 ERWEITERTE DISKUSSION

könnten, werden ihre Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und die Pharmakokinetik anhand von Literaturbefunden kurz erläutert.

**Metamizol** ist ein zentral und peripher wirkendes Derivat der Pyrazolone, welches über die Blockierung der Cyclooxygenase die Prostaglandinsynthese, welche zur Schmerzempfindung nötig ist, hemmt. Metamizol wird zu aktiven Metaboliten umgewandelt, welche je nach Metabolit zu 15-60% an Plasmaproteine gebunden sind. Bei der Katze wird eine Eliminationshalbwertszeit von 2-3 Stunden, bei Hund und Pferd von 4-5 Stunden angegeben (LÖSCHER 2010b, MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al. 1999). Metamizol sollte bei intravenöser Verabreichung langsam gegeben werden, da eine Hypotonie- und Schockgefahr besteht (LÖSCHER 2010b, MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al. 1999). Metamizol wurde in den beiden vorliegenden Untersuchungen präoperativ nach Sedation der Schweine dementsprechend mit 20ml NaCl verdünnt (unveröffentlichte Arbeitsanweisung zu den Studien) und langsam intravenös verabreicht. Bis zur ersten Messung der kardiovaskulären Parameter dauerte es mindestens 30 Minuten. Da sowohl die langsame intravenöse Verabreichung als auch eine initiale Wartezeit von 30 Minuten bis zum Beginn der Messungen der kardiovaskulären Parameter immer eingehalten wurde, kann eine akute Hypotonie direkt nach Injektion durch Metamizol ausgeschlossen werden.

**Remifentanyl** ist ein Opioid, dessen analgetische Potenz dem 200fachen von Morphin entspricht (EGAN et al. 1993). Im Unterschied zu den anderen Opioiden enthält Remifentanyl einen zusätzlichen Propionsäuremethylester, welcher für die kurze Halbwertszeit (2,6 Minuten im Blut vom Schwein) verantwortlich ist (JOHNSON et al. 2001). An diesem zusätzlichen Propionsäuremethylester setzen unspezifische Esterasen aus Blut und Gewebe an (EGAN et al. 1993, JOHNSON et al. 2001). Der Abbau erfolgt unabhängig von der Leber hauptsächlich durch diese Esterasen, welche sich im Blutplasma, den Erythrozyten und interstitiellem Gewebe verteilen. Dadurch wird der Lebermetabolismus während der Narkoseführung nicht zusätzlich belastet. PATEL und SPENCER (1996) beschreiben Remifentanyl aufgrund seiner rasch ein- und aussetzenden Wirkung als ideales Analgetikum zum zeitgleichen Management perioperativer Schmerzen. Remifentanyl wurde in den vorliegenden Studien 1 und 2 während der chirurgischen Vorbereitung der Zugänge für die Insertion der jeweiligen Katheter

## 4 ERWEITERTE DISKUSSION

an der V. jugularis sinister und der A. femoralis als Dauertropfinfusion in eine Ohrvene infundiert. Remifentanyl wirkt hypoton und bradykard (KOSHIKA et al. 2011, ERHARDT et al. 2012b), wobei BEERS und CAMPORESI (2004) diese Wirkung bei Remifentanyl häufiger als bei anderen Anilidopiperidin-Opioiden sehen. Remifentanyl ruft aufgrund seiner sehr geringen Einlagerung (z.B. im Fettgewebe) keine Wirküberhänge hervor, so dass ein Einfluss auf die gemessenen Parameter eher ausgeschlossen werden kann (EGAN et al. 1993, JOHNSON et al. 2001, BATTERSHILL und KEATING 2006). Nach Abschluss der Präparation der Zugänge an der V. jugularis sinister und der A. femoralis wurde eine Auswaschphase aus dem Blut von mindestens 10 Minuten eingehalten, bevor die Bolusapplikation der Hypnotika gestartet wurde. In dieser Zeit stabilisierten sich in beiden Studien (Publikation 1 und 2) alle gemessenen Parameter.

Da alle Schweine der beiden Versuchsgruppen diese Medikamente zur Basisanästhesie erhalten haben, sollten keine großen Unterschiede bei deren Einflussnahme zwischen den Tieren vorhanden sein. Sowohl im Verlauf der 30minütigen Wartezeit nach Verabreichung von Metamizol, als auch im Verlauf der 10minütigen Auswaschphase nach Remifentanyl-Perfusion hatten sich alle Parameter stabilisiert (unveröffentlichte Messwerte).

### **4.5 Mögliche Beeinflussung der Hämodynamik durch das verabreichte Anticholinergikum**

Schweine können bei Manipulationen im Halsbereich auf Grund des speziesspezifisch hohen Vagotonus mit Bradykardien, Herzstillstand und Bronchospasmen reagieren. Zudem kommt es nach Injektion von Ketamin durch die Aktivierung parasymphatischer Zentren zu vermehrtem Speichelfluss (ERHARDT et al. 2012a). Um derartigen unerwünschten Reaktionen vorzubeugen, wird Schweinen üblicherweise zur Prämedikation Atropin verabreicht. In den vorliegenden Studien erfolgte dies zu Beginn der Untersuchungen gemeinsam mit der Neuroleptanalgesie in einer Mischspritze.

Atropin wirkt als Parasympatholytikum über die Hemmung der Acetylcholinwirkung einer Drüsenhypersekretion entgegen, wie sie am

## 4 ERWEITERTE DISKUSSION

vermehrten Speichelfluss zu sehen ist (LÖSCHER 2010c). Letzterer behindert die für kardiologische Forschungsprojekte häufig nötige Intubation und ist deshalb einer der Hauptgründe für die Verwendung von Atropin.

Atropin kann jedoch auch eine Tachykardie auslösen, welche dosisabhängig und speziesspezifisch (Fleischfresser empfindlicher als Pflanzenfresser) unterschiedlich stark auftritt (LÖSCHER 2010d). Diese Herzfrequenzerhöhung tritt am ausgeprägtesten 3-4 Minuten nach Applikation auf (PLUMB 2008a).

Die Wirkungsdauer von Atropin beträgt ungefähr 30-45 Minuten. Der zeitliche Abstand zwischen Atropingabe und erster Messung betrug in den vorliegenden Untersuchungen  $78,25 \pm 19,24$  Minuten (MW $\pm$ SD), deshalb dürfte seine Wirkung bis zum Beginn der hämodynamischen Messungen nachgelassen haben. Da jedes Schwein diese Prämedikation auf dieselbe Art und Weise erhält, ist von einer individuellen Beeinflussung der ermittelten hämodynamischen Messwerte nicht auszugehen (ERHARDT et al. 2012a).

### **4.6 Mögliche Beeinflussung der hämodynamischen und kardiovaskulären Werte durch die Kumulation von mehrfach hintereinander applizierten Anästhetika-Dosierungen**

Verursacht durch Organstörungen (v.a. von Niere und Leber) oder bei zu kurzen Abständen zwischen Arzneimittelgaben, welche deren Ausscheidung eingrenzen, kommt es zu einer Kumulation des verabreichten Arzneimittels bzw. die Konzentration des verabreichten Arzneimittels steigt stetig an. Dabei kann auch die toxische Grenzkonzentration überschritten werden. Häufig akkumulieren Arzneimittel im Fettgewebe, in der Niere oder der Leber (AMMER und POTSCHKA 2010). FERRÉ et al. (2006) stellten in ihrer Studie an Hunden sowohl unter Verwendung der klinischen als auch an einer überhöhten Dosis von Alfaxalon keine Kumulation im Blutplasma fest. Auch laut AMMER und POTSCHKA (2010) kumulieren weder Alfaxalon noch Propofol nach mehrmaliger Bolusgabe. In einer Studie an Katzen konnten WHITTEM et al. (2008) bei der klinischen Dosis und bei überhöhten Dosierungen von Alfaxalon ebenfalls keine kumulativen Effekte feststellen. Jedoch wird die Aufwachphase

#### **4 ERWEITERTE DISKUSSION**

von Katzen nach längeren Propofol-Narkosen deutlich länger als bei Hunden andauern, da sie zur Glucuronidierung von Phenolen in der Leber deutlich weniger befähigt sind (PASCOE et al. 2006).

Da das Schwein einen hohen Fettanteil hat, wurde in den vorliegenden Studien die Möglichkeit der Kumulation von Propofol oder von Alfaxalon nach dreimaliger Gabe als Bolus ebenfalls in Betracht gezogen. Nach Vergleich der Messwerte, welche jeweils nach den 3 Bolusapplikationen ermittelt wurden, kam es zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden in den ermittelten hämodynamischen und kardiovaskulären Werten, welche auf eine Kumulation dieser kurz wirksamen Hypnotika hindeuten würden.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung wurden 2 Studien zur akuten vaskulären als auch akuten hämodynamischen Wirkung der Anästhetika Propofol (Studie 1: n=6) und Alfaxalon (Studie 2: n=6) als Bolusgaben beim Schwein mittels perkutanem Ultraschall an der A. carotis communis und durch Anwendung des PiCCO (Pulse index Continuous cardiac Output) Monitors durchgeführt.

Der Versuchsaufbau war bei beiden Studien identisch. Nach intramuskulärer Sedation mittels Mischinjektion von Ketamin, Azaperon und Atropin wurde über einen venösen Zugang das jeweilige zu untersuchende Anästhetikum zur Narkoseeinleitung als Bolus verabreicht. Unter Propofol- bzw. Alfaxalon-Basisnarkose wurde den Schweinen unter perioperativer Analgesie mit Metamizol und Remifentanyl für die PiCCO-Messungen jeweils ein persistierender Zugang in die V. jugularis sinister und einen oberflächlichen Seitenast der A. femoralis gelegt. Anschließend begann nach einer mindestens 10-minütigen Ruhe- bzw. Parameter-Stabilisierungs-Phase die eigentliche Untersuchungsphase bei den Tieren der jeweiligen Studie (Propofol oder Alfaxalon). Im Verlauf von drei Bolusinjektionen Propofol bzw. Alfaxalon, jeweils im Abstand von 25 Minuten verabreicht, wurden für die Dauer von 10 Minuten nach jeder Bolusinjektion hämodynamische und vaskuläre Veränderungen mittels perkutanem Ultraschall an der A. carotis communis und durch Anwendung des PiCCO Monitors aufgezeichnet.

Die Bolusinjektionen mit Propofol (Studie 1) verursachten eine signifikante Vasokonstriktion der A. carotis communis erkennbar 15 Sekunden post injectionem nach allen 3 Injektionen (Bolus 1: -9.2%; Bolus 2: -11.2%; Bolus 3: -7.5%). Zeitgleich zu dieser Reaktion kam es zu einem Anstieg von psBFV (maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit) (signifikant nach Bolus 1: +51%, 2: +43% und 3: +40%) und edBFV (enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit) (signifikant nach Bolus 2: +32%) sowie der Herzfrequenz (signifikant nach Bolus 2: +7% und 3: +8%), während der MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) (signifikant nach Bolus 1: -21%, 2: -28% und 3: -27%), und SVRI (systemischer vaskulärer Widerstandsindex) (signifikant nach

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Bolus 2: -37% und 3: -41%), signifikant abfielen. Nach diesen akuten Veränderungen normalisierte sich der Gefäßdurchmesser wieder auf seinen Ausgangswert (Bolus 1 und 2: bis Minute 2, Bolus 3: bis Minute 8 nach Bolusinjektion) und die psBFV fiel bei allen 3 Boli signifikant ab (sogar bis unterhalb der Baseline), wobei MAP und SVRI bis zum letzten Messzeitpunkt 10 Minuten nach Bolusgabe signifikant anstiegen (Werte überwiegend signifikant höher als Baseline).

Nach einer Bolusinjektion Alfaxalon (Studie 2) kam es innerhalb von 15 Sekunden zu einem signifikanten Abfall des Gefäßdurchmessers der A.carotis communis (Bolus 1: -3.2%, Bolus 2: -3.9%, Bolus 3: -4.6%). Während dieser akuten Reaktion stiegen das Herzminutenvolumen (signifikant nach Bolus 2: +11%), die Herzfrequenz (signifikant nach Bolus 3: +4%) und die psBFV (signifikant: nach Bolus 1: +40%, nach Bolus 2: +41% und nach Bolus 3: +32%) an, wobei der MAP einen Abfall (signifikant: nach Bolus 1: -15%, nach Bolus 2: -18%) verzeichnete.

Die Bolusinjektionen von Alfaxalon und Propofol führten zu zweiphasigen hämodynamischen und vaskulären Veränderungen (z.B. Vasokonstriktion, Hypotension, Tachykardie) in Schweinen. Diese Alterationen verursachten nur geringe Veränderungen am Herzminutenvolumen (z.T. signifikante, sonst tendenzielle Zunahme), so dass von einer gut erhaltenen kardiovaskulären Funktionsfähigkeit unter Beteiligung des Barorezeptorreflexes ausgegangen werden kann. Einer akuten Phase direkt nach Bolusinjektion (Zeitpunkt 15 Sekunden nach Bolusgabe) folgte eine Phase der Restabilisierung. Nach dreimaliger Injektion konnte anhand der statistischen Auswertung der drei ermittelten post Injektionsmesswerte weder nach den Propofol-, noch nach den Alfaxalon-Bolusgaben Veränderungen der Messwerte, die auf eine Wirkstoffakkumulation schließen lassen würden, verzeichnet werden. Auch wenn sie aufgrund der Rechtslage bei lebensmittelliefernden Schweinen im kurativen Bereich nicht verwendet werden dürfen, sind beide Hypnotika neben der Inhalationsanästhesie mit Isofluran als gut steuerbare und nebenwirkungsarme Hypnotika nach Genehmigung für den Tierversuch beim Schwein geeignet.

**6 SUMMARY: INVESTIGATION OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR AND  
HEMODYNAMIC EFFECTS OF THE INTRAVENOUS INJECTABLE  
HYPNOTICS PROPOFOL AND ALFAXALONE IN PIGS**

**6 SUMMARY: INVESTIGATION OF THE ACUTE  
CARDIOVASCULAR AND HEMODYNAMIC EFFECTS  
OF THE INTRAVENOUS INJECTABLE HYPNOTICS  
PROPOFOL AND ALFAXALONE IN PIGS**

In the current investigation two studies of the acute vascular and hemodynamic effect of the anesthetics propofol (Study 1: n =6) and alfaxalone (Study 2: n =6) given as bolus injections in swine have been conducted using percutaneous ultrasonography and the PiCCO (Pulse index Continuous Cardiac Output) monitor.

The experimental set up was the same in both studies. After intramuscular sedation using a mixture of ketamin-azaperon-atropin, the target anesthetic (propofol or alfaxalone) was administered intravenously for induction of anesthesia as a bolus injection. During either propofol or alfaxalone basic anesthesia the left jugular vein and a superficial branch of the femoral artery of the pigs were instrumented with persisting catheters for PiCCO measurements under perioperative analgesia with metamizole and remifentanyl. Afterwards the actual measurements were started in the animals of the respective study (propofol or alfaxalone) after a repose period and parameter stabilization time of at least 10 minutes. During the progress of three bolus injections of either propofol or alfaxalone, each given every 25 minutes, the hemodynamic and vascular changes were recorded at the right common carotid artery via percutaneous ultrasonography and using the PiCCO monitor during the first 10 minutes after each bolus injection.

Bolus injections with propofol caused a significant decrease in luminal diameter of the A. carotis communis 15 seconds after each bolus injection (bolus 1: -9.2%, bolus 2: -11.2%, bolus 3: -7.5%). Simultaneously to this reaction an increase in psBFV (peak systolic blood flow velocity) (significant after Bolus 1: +51%, 2: +43% und 3: +40%) and edBFV (end-diastolic blood flow velocity) (significant

## **6 SUMMARY: INVESTIGATION OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR AND HEMODYNAMIC EFFECTS OF THE INTRAVENOUS INJECTABLE HYPNOTICS PROPOFOL AND ALFAXALONE IN PIGS**

after Bolus 2: +32%) as well as HR (heart rate) (significant after Bolus 2: +7% und 3: +8%), occurred, while MAP (mean arterial blood pressure) (significant after Bolus 1: -21%, 2: -28% und 3: -27%) and SVRI (systemic vascular resistance index) (significant after Bolus 2: -37% and 3: -41%), decreased significantly. After these acute changes vessel diameter reincreased to baseline values (Bolus 1 and 2: until Minute 2, Bolus 3: until Minute 8 after bolusinjection) and psBFV decreased significant after each of the three bolusinjections (even smaller than baseline values), whereas MAP and SVRI increased until the last timepoint 10 minutes after bolus injection (predominantly these values are significantly higher than baseline values).

After each bolus injection of alfaxalone a significant decrease in vessel diameter of the A. carotis communis occurred during 15 seconds (bolus 1: -3.2%, bolus 2: -3.9%, bolus 3: -4.6%). During this acute reaction CO (cardiac output) (significant after bolus 2: +11%), HR (significant after bolus 3: +4%) and psBFV (significant: after bolus 1: +40%, bolus 2: +41% and bolus 3: +32%) increased, whereas MAP decreased (significant after bolus 1: -15% and after bolus 2: -18%).

The bolus injections of alfaxalone and propofol led to biphasic hemodynamic and vascular changes (i.e. vasoconstriction, hypotension, tachycardia) in pigs. These alterations caused only minor changes in CO (partly significant, else an increase by trend), consequently the cardiovascular function is good preserved under participation of the baroreceptor reflex). An acute phase directly after bolus injection (timepoint 15 seconds after bolus injection) is followed by a phase of restabilization. After triple bolus injections using the statistical analysis of the values measured after injection, neither after propofol- nor after alfaxalone-bolus injections changes in values which could lead to an accumulation were observed. Even if they are not allowed to be used in food delivering pigs in the curative area because of the legal situation, both hypnotics are, as they have few side effects and are well controllable, suitable for animal experiments in pigs besides the inhalational anaesthesia with isoflurane.

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
°C	Grad Celsius
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
bpm	Herzschläge pro Minute
CCA	Arteria carotis communis
CFI	Kardialer Funktionsindex
CO	Herzzeitvolumen
cos	Cosinus
D	Gefäßdurchmesser
DAP	Diastolischer arterieller Blutdruck
dPmax	maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit in der Aorta
edBFV	Enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
ELWI	Extravaskuläres Lungenwasser
et al.	et altera (und andere)
etc.	et cetera
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEF	Globale Auswurfraction
HR	Herzfrequenz
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LMM	Linear mixed model
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
Mbar	millibar
mdBFV	Minimale diastolische Blutflussgeschwindigkeit
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm pro Stunde

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

mm	Millimeter
mmhg	Millimeter Quecksilbersäule
PCCO	Pulskontur Herzzeitvolumen
PETCO <sub>2</sub>	end-expiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
PI	Pulsatilitätsindex
PiCCO	Pulskontur Herzzeitvolumenmessung
psBFV	maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
RI	Widerstandsindex
s.c.	subkutan
SAP	Systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
SpO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvarianz
TDCO	Thermodilutionales Herzzeitvolumen
VF	Durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit
VFave	Durchschnittlicher Volumenfluss

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

### 8 TABELLENVERZEICHNIS

Zu 3.1:	Seite:
<b>Table 1</b> Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the first propofol bolus injection (mean $\pm$ standard deviation).....	45
<b>Table 2</b> Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the <b>second</b> propofol bolus injection (mean $\pm$ standard deviation).....	47
<b>Table 3</b> Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the <b>third</b> propofol bolus injection (mean $\pm$ standard deviation).....	49
<b>Table 4</b> Clinical hemodynamic parameters recorded after the <b>first</b> propofol bolus injection (mean $\pm$ standard deviation).....	51
<b>Table 5</b> Clinical hemodynamic parameters recorded after the <b>second</b> propofol bolus injection (mean $\pm$ standard deviation).....	53
<b>Table 6</b> Clinical hemodynamic parameters recorded after the <b>third</b> propofol bolus injection (mean $\pm$ standard deviation).....	55
Zu 3.2:	Seite:
<b>Table 1</b> Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the first alfaxalone bolus injection (mean $\pm$ SD).....	74
<b>Table 2</b> Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the <b>second</b> alfaxalone bolus injection (mean $\pm$ SD).....	76
<b>Table 3</b> Ultrasonographic evaluation of the right common carotid artery after the <b>third</b> alfaxalone bolus injection (mean $\pm$ SD).....	78
<b>Table 4</b> Clinical hemodynamic parameters recorded after the first alfaxalone bolus injection (mean $\pm$ SD).....	80
<b>Table 5</b> Clinical hemodynamic parameters recorded after the second alfaxalone	

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

bolus injection (mean $\pm$ SD).....	82
<b>Table 6</b> Clinical hemodynamic parameters recorded after the third alfaxalone bolus injection (mean $\pm$ SD).....	84
<b>Table 7</b> Cited studies in comparison.....	86

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung:	Seite:
Abb.1. Verteilung des Indikatorbolus (eisgekühltes NaCl) nach Injektion in die V.jugularis (=Bolus injection) im Blutkreislauf bei der transkardiopulmonalen Thermodilution. Messung der Temperaturdifferenz vor und nach Bolusgabe (=Bolus detection) nach der Verteilung über den Blutkreislauf in der A.femoralis. ....	25
Abb.2. Verlauf einer Thermodilutionskurve mit Kälte als Indikator. Die Kurve zeigt die Temperaturabnahme des Blutes nach Bolusinjektion. Die Kurve wird extrapoliert (blau unterlegt), um die Rezirkulationsphänomene auszuschliessen. ....	26
Abb.3. Die arterielle Druckkurve des Blutdrucks bei der Pulskonturanalyse. Das Schlagvolumen eines Herzschlags ist proportional zu der Fläche unterhalb des systolischen Teils der Druckkurve (roter Bereich). ....	27
Abb.4. Unterer Abbildungsabschnitt: Dopplerspektrum und Flussprofil einer farbkodierten Duplex-Ultraschall-Untersuchung an der A. carotis communis dexter vom Schwein zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Blutflussgeschwindigkeiten. S=Sysstole (Fluss zum Schallkopf hin), D=Diastole (Fluss vom Schallkopf weg); Linker Abbildungsabschnitt: ermittelte Messwerte; Oberer Abbildungsabschnitt: Querschnitt der A. carotis communis dexter mit Doppler-Kursor.....	31
Abb.5. Messung des Gefäßdurchmessers der A. carotis communis dexter beim Schwein. Die Skalierung an der linken Bildseite dient als Größenmaßstab (in mm).....	33

**10 LITERATURVERZEICHNIS**

AL-KHAWASHKI MI, GHALEB HA, EL-GAWHARY N, MADKOUR MK,  
RADWA AM, EL-SHERBINY AM (1980)

Pharmacological effects of althesin and its steroidal components on the  
cardiovascular system.

Middle East J Anaesthesiol Jun 5(7), 457-469

AMBROS B, DUKE-NOVAKOVSKI T, PASLOSKE K (2008)

Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous  
rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and propofol in dogs.

Am J Vet Res 69, 1391-1398

AMENGUAL M, FLAHERTY D, AUCKBURALLY A, BELL AM, SCOTT  
EM, PAWSON P (2013)

An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous  
injection of propofol or alfaxalone.

Vet Anaesth Analg 40(2), 113-123

AMMER H, POTSCHKA H (2010)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS): Narkotica und Anaesthetica.

In: Frey, Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die  
Veterinärmedizin.

Enke Verlag, Stuttgart, 121-134

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

ANDALUZ A, FELEZ-OCAÑA N, SANTOS L, GARCÍA F (2012)

The effects on cardio-respiratory and acid-base variables of the anaesthetic alfaxalone in a 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HPCD) formulation in sheep.  
Vet J. 191(3), 389-92

ANDALUZ A, SANTOS L, GARCÍA F, FERRER R, FRESNO L, MOLL X  
(2013)

Maternal and foetal cardiovascular effects of the anaesthetic alfaxalone in 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in the pregnant ewe.  
ScientificWorldJournal 2013, 189843

ANSLEY DM, GODIN DV, GARNETT ME, QAYUMI AK (1998)

Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans.  
Can J Anaesth. 45(3), 233-239

ARZNEIMITTELGESETZ

Fassung vom 23.7.2013

BAJORAT J, HOFMOCKEL R, VAGTS DA, JANDA M, POHL B, BECK C,  
NOELDGE-SCHOMBURG G (2006)

Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model.  
Eur J Anaesthesiol 23, 23-30

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

BAKKER J, UILENREEF JJ, PELT ER, BROK HP, REMARQUE EJ,

LANGERMANS JA (2013)

Comparison of three different sedative-anaesthetic protocols (ketamine, ketamine-medetomidine and alphaxalone) in common marmosets (*Callithrix jacchus*).

BMC Vet Res 9(1), 113

BAND DM, LINTON RAF, O'BRIEN TK, JONAS MM, LINTON NW (1997)

The shape of indicator dilution curves used for cardiac output measurement in man.

J Physiol 498(1), 225-229

BATTERSHILL AJ, KEATING GM (2006)

Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit.

Drugs 66(3), 365-385

BAUMGARTNER C, BOLLERHEY M, HENKE J, WAGNER S, UNGERER M,

ERHARDT W (2008)

Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits.

Vet Anaesth Analg 35, 100-112

BAUMGARTNER C, KÖNIGHAUS H, EBNER J, HENKE J, SCHUSTER T,

ERHARDT W (2009a)

Cardiovascular effects of fentanyl and propofol on hemodynamic function in rabbits.

Am J Vet Res 70, 409-417

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

BAUMGARTNER CM, KÖNIGHAUS H, EBNER JK, HENKE J, SCHUSTER T, ERHARDT W (2009b)

Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits.

Am J Vet Res 70, 1407-1415

BAUMGARTNER C, BOLLERHEY M, EBNER J, LAACKE-SINGER L, SCHUSTER T, ERHARDT W (2010a)

Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits.

Can J Vet Res 74, 200-208

BAUMGARTNER C, BOLLERHEY M, EBNER J, SCHUSTER T, ERHARDT W (2010b)

Effects of medetomidine-midazolam-fentanyl IV bolus injections and its reversal by specific antagonists on cardiovascular function in rabbits.

Can J Vet Res 74, 286-298

BEERS R, CAMPORESI E (2004)

Remifentanil update: clinical science and utility.

CNS Drugs 18(15), 1085-1104

BEIN B, WORTHMANN F, TONNER PH, PARIS A, STEINFATH M, HEDDERICH J, SCHOLZ J (2004)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output.

J Cardiothorac Vasc Anesth 18 (2), 185-189

BENTLEY GN, GENT JP, GOODCHILD CS (1989)

Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries.

J Pharm Pharmacol 41(11), 797-798

BLAKE DW, JOVER B, MCGRATH BP (1988)

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

Comparison with Althesin.

Br J Anaesth 61, 194-199

BÖSING B, TUENSMEYER J, MISCHKE R, BEYERBACH M, KÄSTNER SBR (2012)

Clinical usability and practicability of alfaxalone for short-term anaesthesia in the cat after premedication with Buprenorphine.

Tierärztl Prax Ausg K. 40(1), 17-25

BÖHM S (2012)

Injektionsnarkotika.

In: Freissmuth, Offermanns, Böhm (Hrsg.): Pharmakologie & Toxikologie.

Springer Verlag, Heidelberg, 251

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

BOSCHERT K, FLECKNELL PA, FOSSE RT, FRAMSTAD T, GANTER M,  
SJÖSTRAND U, STEVENS J, THURMON J (1996)

Ketamine and its use in the pig: recommendations of the consensus meeting on  
ketamine anesthesia in pigs.

Lab. Anim. 30 (3), 209-219

BREWSTER ME, ESTES KS, BODOR N (1989)

Development of a non-surfactant formulation for alfaxalone through the use of  
chemically-modified cyclodextrins.

J Parenter Sci Technol. 43(6), 262-265

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

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

Anesth Analg 69, 35-40

BUECH HP, BUECH U (1992)

Narkotika.

In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, (Hrsg.): Allgemeine und  
Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, 249-250

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

BUHRE W, WEYLAND A, KAZMAIER S, HANEKOP GG, BARYALEI MM,  
SYDOW M, SONNTAG H (1999)

Comparison of cardiac output assessed by pulse contour analysis and  
thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery  
bypass grafting.

J Cardiothorac Vasc Anesth 13, 437-440

BUHRE W, HOEFT A (2000)

Anaesthesia and the cardiovascular system.

In: Priebe H-J, Skarvan K, (Hrsg.): Cardiovascular Physiology, 2<sup>nd</sup> ed.

BMJ Books, London, 338

CARROLL BA (1991)

Carotid sonography.

Radiology 178, 303–313

CHANG KS, DAVIS RF (1993)

Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca<sup>2+</sup>  
channel blocker.

Anesth Analg 76(1), 24-32

CHILD KJ, CURRIE JP, DAVIS B, DODDS MG, PEARCE DR, TWISSELL DJ  
(1971)

The pharmacological properties in animals of CT1341-a new steroid agent.

Br J Anaesth 43, 2-13

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

CLAEYS MA, GEPTS E, CAMU F (1988)

Haemodynamic changes during anesthesia induced and maintained with propofol.

Br J Anaesth 60, 3-9

COCKSHOTT ID, DOUGLAS EJ, PLUMMER GF, SIMONS PJ (1992)

The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals.

Xenobiotica 22(3), 369-375

COMPTON F, SCHÄFER JH (2009)

Noninvasive cardiac output determination: broadening the applicability of hemodynamic monitoring.

Semin Cardiothorac Vasc Anesth 13 (1), 44-55

CULLEN PM, TURTLE M, PRYS-ROBERTS C, WAY WL, DYE J (1987)

Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans.

Anesth Analg 66(11), 1115-1120

DEEGAN R, HE HB, WOOD AJ, WOOD M (1991)

Effects of anesthesia on norepinephrine kinetics. Comparison of propofol and halothane anesthesia in dogs.

Anesthesiology 75(3), 481-488

DELLA ROCCA G, COSTA MG, POMPEI L, COCCIA C, PIETROPAOLI P

(2002)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter *versus* aortic transpulmonary technique.

Br J Anesth 88 (3), 350-356

### DEUTSCHES TIERSCHUTZGESETZ

Fassung vom 7. August 2013

DEXTER L (1950)

Cardiac catheterization in the diagnosis of congenital heart disease.

Bull N Y Acad Med 26, 93-102

DODMAN NH (1980)

Complications of Saffan anaesthesia in cats

Vet Rec 107, 481-483.

DOMINO KB, BOWDLE TA, POSNER KL, SPITELLIE PH, LEE LA,

CHENEY FW (2004)

Injuries and liability related to central vascular catheters: a closed claims analysis.

Anesthesiology 100, 1411-1418

DORANTES-MENDEZ G, ALETTI F, TOSCHI N, GUERRISI M,

CONIGLIONE F, DAURI M, BASELLI G, SIGNORINI MG, CERUTTI S,

FERRARIO M (2012)

Effects of propofol anesthesia induction on the relationship between arterial blood pressure and heart rate.

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2012, 2835-2838

DORANTES-MENDEZ G, ALETTI F, TOSCHI N, CANICHELLA A, DAURI M, CONIGLIONE F, GUERRISI M, SIGNORINI MG, CERUTTI S, FERRARIO M (2013)

Baroreflex sensitivity variations in response to propofol anesthesia: comparison between normotensive and hypertensive patients.

J Clin Monit Comput 27(4), 417-426

EBERT U, FREY HH, SCHULZ R (2002)

Narkotica und Anaesthetica.

In: Frey, Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Enke Verlag, Stuttgart, 93-107

EGAN T, LEMMENS H, FISET P, HERMANN D, MUIR K, STANSKI D, SHAFER S (1993)

The Pharmacokinetics of the New Short-acting Opioid Remifentanyl (GI87084B) in Healthy Adult Male Volunteers.

Anesthesiology 79, 881-892

EGAN T, KERN S, JOHNSON K, PACE N (2003)

The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol in a Modified Cyclodextrin Formulation (Captisol<sup>®</sup>) Versus Propofol in a Lipid

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Formulation(Diprivan<sup>®</sup>): An Electroencephalographic and Hemodynamic Study in a Porcine Model.

Anesth Analg 97, 72-79

EGER EI 2<sup>nd</sup>, SONNER JM (2006)

Anaesthesia defined (Gentlemen, this is no humbug).

Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 20 (1), 23-29

ENSINGER H (2005)

Narkose- Inhalationsanästhetika und Injektionsanästhetika.

In: Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 263-282

ERHARDT W (2012)

Anästhesieregime.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S, (Hrsg.):

Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer, Stuttgart, 322-325

ERHARDT W, HABERSTROH J (2012)

Mechanismen der Anästhesie: Anästhesietiefe und Anästhesiezeichen.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S, (Hrsg.):

Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer, Stuttgart, 312-317

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

ERHARDT W, HENKE J, BAUMGARTNER C (2012a)

Speziesspezifische Anästhesie: Labortiere.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S, (Hrsg.):

Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer, Stuttgart, 782-787

ERHARDT W, HENKE J, TACKE S, BAUMGARTNER C, KROKER R

(2012b)

Allgemeinanästhetika.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S, (Hrsg.):

Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer, Stuttgart, 34, 44-48, 87, 92-95

EVANS DH, MCDICKEN WN (2000)

Doppler ultrasound.

In: Evans DH, McDicken WN (Hrsg.): Doppler Ultrasound. Physics,

Instrumentation and Signal Processing.

Wiley and Sons, Chichester (England), 1-2, 16, 288-293

FERRÉ PJ, PASLOSKE K, WHITTEM T, RANASINGHE MG, LI Q,

LEFEBRVE HP (2006)

Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of

Alfaxan-CD RTU

Vet Anaesth Analg. 33, 229-236

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

FISH RE (1997)

Pharmacology of injectable anesthetics.

In: Kohn DW, Wixson SK, White GJ, Benson GJ, (Hrsg.): Anesthesia and analgesia in Laboratory animals.

Academic Press, London, 8-9

FRANK O (1899)

Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse.

Z Biologie 37, 485-526

FRANK O (1930)

Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie.

Z Biologie 90, 405-409

FRITSCH R (1964)

Die Narkose in der Veterinärmedizin.

Der Anästhesist 13, 149-156

GACAR N, GOEK S, KALYONCU NI, OZEN I, SOYCAN N, AKTUERK G

(1995)

The effect of endothelium on the response to propofol on bovine coronary artery rings.

Acta Anaesthesiol Scand 39, 1080-1083

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

GANTER M, RUPPERT K, KANNGIESSER M (1990)

Untersuchungen zur Entwicklung einer belastungsarmen Anästhesie beim Schwein.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 103, 341-348

GILLO B, LASS Y (1984)

The mechanism of steroid anaesthetic (alphaxalone) block of acetylcholine-induced ionic currents.

Br J Pharmacol 82(4), 783-789

GLOWER DD, SPRATT JA, SNOW ND, KABAS JS, DAVIS JW, OLSEN CO, TYSON GS, SABISTON DC, RANKIN JS (1985)

Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: The concept of preload recruitable stroke work.

Circulation 71, 994-1009

GOEDJE O, HOEKE K, LICHTWARCK-ASCHOFF M, FALTCHAUSER A, LAMM P, REICHART B (1999)

Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution.

Crit Care Med 27, 2407-2412

GOODCHILD CS, SERRAO JM (1989)

Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog.

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Br J Anaesth 63(1), 87-92

GRANADOS MM, DOMÍNGUEZ JM, FERNÁNDEZ-SARMIENTO A,  
FUNES FJ, MORGAZ J, NAVARRETE R, CARILLO JM, RUBIO M, MUÑOZ-  
RASCÓN P, GÓMEZ DE SEDURA IA, GÓMEZ-VILLAMANDOS R (2012)

Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone  
in desflurane-anaesthetised sheep.

Vet Rec 171(5), 125

GRINT NJ, SMITH HE, SENIOR JM (2008)

Clinical evaluation of alfaxalone in cyclodextrin for the induction of anaesthesia  
in rabbits.

Vet Rec. 163(13), 395-6.

GRUENEWALD M, RENNER J, MEYBOHM P, HÖCKER J, SCHOLZ J, BEIN  
B (2008)

Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal  
hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study.

Crit Care 12, R132

GUEDEL AE (1937)

Inhalational anesthesia. A fundamental guide.

Macmillian. New York

HABERSTROH J, HENKE J, BAUMGARTNER C (2011)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Kaninchen.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S, (Hrsg.):

Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer, Stuttgart, 688-702

HARRISON NL, VICINI S, BARKER JL (1987)

A steroid anesthetic prolongs inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons.

The Journal of Neuroscience 7(2), 604-609

HARVEY S, HARRISON DA, SINGER M, ASHCROFT J, JONES CM,  
ELBOURNE D, BRAMPTON W, WILLIAMS D, YOUNG D, ROWAN K  
(2005)

Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial.

Lancet 366, 472-477

HEINRITZI K, KÖNIG HE (1988)

Anästhesie beim Schwein.

Tierärztl. Prax 16, 45-52

HUETER L, SCHWARZKOPF K, PREUSSLER NP, GASER E, SCHUBERT H,  
KARZAI W, SCHREIBER T (2004)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Measuring cardiac output in one-lung ventilation: a comparison of pulmonary artery and transpulmonary aortic measurements in pigs.

J Cardiothorac Vasc Anesth 18, 190-193

JANSEN JR, SCHREUDER JJ, MULIER JP, SMITH NT, SETTELS JJ,  
WESSELING KH (2001)

A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients.

Br J Anaesth 87, 212-222

JARDIN F, FARCOT JC, GUERET P, PROST JF, OZIER Y, BOURDARIAS JP  
(1983)

Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support.

Circulation 68(2), 266-274

JOHNSON KB, KERN SE, HAMBER EA, MCJAMES SW, KOHNSTAMM  
KM, EGAN TD (2001)

Influence of hemorrhagic shock on remifentanyl: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis.

Anesthesiology 94(2), 322-332

KAISER GM, HEUER MM, FRÜHAUF NR, KÜHNE CA, BROELSCH CE  
(2006)

General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs.

J. Surg. Res. 130 (1), 73-79

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

KEATES H (2003)

Induction of anaesthesia in pigs using a new alphaxalone formulation.

Vet Record 153, 627-628

KEATES H, WHITTEM T (2012)

Effect of intravenous dose escalation with Alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog.

Res Vet Sci. 93(2), 904-6

KOO KKY, SUN JCJ, ZHOU Q, GUYATT G, COOK DJ, WALTER SD,

MEADE MO (2011)

Pulmonary artery catheters: evolving rates and reasons for use.

Crit Care Med. 39, 1613-1618

KOSHIKA K, ICHINOHE T, KANEKO Y (2011)

Dose-dependent remifentanil decreases oral tissue blood flow during sevoflurane and propofol anesthesia in rabbits.

J Oral Maxillofac Surg 69(8), 2128-2134

LAGERKRANSER M, STANGE K, SOLLEVI A (1997)

Effects of propofol on cerebral blood flow, metabolism, and cerebral autoregulation in the anesthetized pig.

J Neurosurg Anesthesiol 9(2), 188-193

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

LAHRMANN KH (2006)

Klinisch – experimentelle Untersuchungen zur Ketamin/Azaperon-  
Allgemeinanästhesie bei Schweinen.

Prakt Tierarzt 87, 713-725

LANG E (1970)

Über die Anwendung von Azaperone beim Schwein.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 8, 141-143

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

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

Am J Vet Res 51, 109-113

LIEBICH HG (2010)

Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel.

Schattauer, Stuttgart, 135-136

LIN GS, SPRATT RS (1997)

Hemodynamic imaging with pulsatility index and resistive index color Doppler  
US.

Radiology 204, 870–873

LINTON RA, BAND DM, HAIRE KM (1993)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution.

Br J Anaesth 71, 262-266

LÓPEZ-HERCE J, RUPEREZ M, SÁNCHEZ C, GARCÍA C, GARCÍA E (2006)

Correlation between cardiac output measured by the femoral arterial  
thermodilution technique pulmonary arterial and that measured by contour pulse  
analysis in a paediatric animal model.

J Clin Monit Comput 20, 19-23

LÖSCHER W (2010a)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem: Narkotika

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus-  
und Nutztieren.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 73-78; 94-95

LÖSCHER W (2010b)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem: Analgetika

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus-  
und Nutztieren.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 113-114

LÖSCHER W (2010c)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus-  
und Nutztieren.

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 39

LÖSCHER W (2010d)

Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems.

In: Frey H-H, Löscher W (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Enke Verlag, Stuttgart, 60

MAITRA R, REYNOLDS JN (1999)

Subunit dependent modulation of GABAA receptor function by neuroactive steroids.

Brain Res 819(1-2), 75-82

MANEY JK, SHEPARD MK, BRAUN C, CREMER J, HOFMEISTER EH

(2013)

A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs.

Vet Anaesth Analg 40(3), 237-244

MASHIMO T, TSUDA Y, IKEDA M, SHIBUYA H, INAGAKI Y, SETO T,

YOSHIYA I (1996)

Pharmacokinetics of propofol during liver transplantation in small pigs.

Masui 45(3), 293-297

MAUCH C, BILKEI G (2004)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Saugferkelkastration unter Anästhesie.

Vet. Med. Austria/Wien.Tierärztl.Mschr. 91, 93-96

MAYER M, OCHMANN A, DOENICKE R, ANGSTER R, SUTTMANN H  
(1990)

The effect of propofol-ketamine anesthesia on hemodynamics and analgesia in  
comparison with propofol-fentanyl.

Anaesthesist 39, 609-616

MOLL X, SANTOS L, GARCÍA F, ANDALUZ A (2013)

The effects on cardio-respiratory and acid-base variables of a constant rate  
infusion of alfaxalone-HPCD in rabbits.

Vet J 196(2), 209-212

MOREY TE, MODELL JH, GARCIA JE, BEWERNITZ M, DERENDORF H,  
VARSHNEY M, GRAVENSTEIN N, SHAH DO, DENNIS DM (2010)

Thromboelastographic and pharmacokinetic profiles of micro- and macro-  
emulsions of propofol in swine.

Biopharm Drug Dispos 31 (5-6), 269-277

MUECK-WEYMANN M, WUPPERMAN T (1999)

Physiologie und Pathophysiologie des Blutflusses.

In: Wupperman T (Hrsg.): Sonographie der Gefäße.

Urban und Fischer, München, 21-27

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, LASK R, DÜPPENBECKER H, MUNTER K  
(1999)

Nichtopioide Analgetika und Antipyretika.

In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H (Hrsg): Handbuch der  
unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen.

Urban und Fischer, München, 17-19

MUIR W, LERCHE P, WIESE A, NELSON L, PASLOSKE K, WHITTEM T  
(2008)

Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of  
alfaxalone in dogs.

Vet Anaesth Analg. 35(6), 451-62

MUIR W, LERCHE P, WIESE A, NELSON L, PASLOSKE K, WHITTEM T  
(2009)

The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of  
alfaxalone in cats.

Vet Anaesth Analg. 36(1), 42-54

MUZI M, BERENS RA, EBERT TJ, KAMPINE JP (1992)

Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans.

Anesth Analg 74, 877-883

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

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

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

Br J Anaesth 68, 193-197

NAVARRETE-CALVO R, GÓMEZ-VILLAMANDOS RJ, MORGAZ J,  
MANUEL DOMÍNGUEZ J, FERNÁNDEZ-SARMIENTO A, MUÑOZ-  
RASCÓN P, LÓPEZ VILLALBA I, DEL MAR GRANADOS M (2014)

Cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of morphine combined with medetomidine and alfaxalone in rabbits.

Vet Rec 174(4), 95

NISHIKAWA T, DOHI S (1993)

Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution.

Can J Anaesth 40, 142-153

NYLAND TG, MATTOON JS, HERRGESELL EJ, WISNER ER (2002)

Physical principles, instrumentation, and safety of diagnostic ultrasound.

In: Nyland TG, Mattoon JS (Hrsg.): Small Animal Diagnostic Ultrasound.

Elsevier's Health Sciences, Philadelphia, USA, 12-15

O'HAGAN BJ, PASLOSKE K, MCKINNON C, PERKINS NR, WHITTEM T  
(2012a)

Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in cats less than 12 weeks of age.

Aust Vet J. 90(10), 395-401

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

O'HAGAN BJ, PASLOSKE K, MCKINNON C, PERKINS NR, WHITTEM T  
(2012b)

Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in dogs less than 12 weeks of age.

Aust Vet J. 90(9), 346-350

PAGEL PS, WARLTIER DC (1993)

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

Anesthesiology 78, 100-108

PARK WK, LYNCH C 3<sup>rd</sup>, JOHNS RA (1992)

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

Anesthesiology 77(5), 956-963

PASCOE PJ, ILKIW JE, FRISCHMEYER KJ (2006)

The effect of the duration of propofol administration on recovery from anaesthesia in cats.

Vet Anaesth Analg. 33(1), 2-7

PATEL SS, SPENCER CM (1996)

Remifentanyl.

Drugs 52(3), 417-427

PEETERS J, NEESKENS P, ADRIAENSEN J, BREWSTER M (2002)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Alfaxalone: Effect of temperature on complexation with 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin.

J Incl Phenom macrocycl Chem 44, 75-77

PIEHL MD, MANNING JE, MCCURDY SL, RHUE TS, KOCIS KC, CAIRNS CB, CAIRNS BA (2008)

Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock.

Crit Care Med 36, 1189-1195

PLUMB DC (2008a)

Atropine sulfate.

In: Plumb DC (Hrsg.): Plumb`s Veterinary Drug Handbook.

Pharma Vet Inc., Stockholm, Wisconsin, 112-116

PLUMB DC (2008b)

Propofol.

In: Plumb DC (Hrsg.): Plumb`s Veterinary Drug Handbook.

Pharma Vet Inc., Stockholm, Wisconsin, 1044-1048

POULSEN-NAUTRUP C (2007)

Technische Grundlagen.

In: Poulsen-Nautrup C, Tobias R (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der

Ultraschalluntersuchung bei Hund und Katze.

Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, 44-46

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

PRYS-ROBERTS C, SEAR J (1980)

Steroid anaesthesia.

Br J Anaesth. 52, 363-365

PSATHA E, ALIBHAI HIK, JIMENEZ-LOZANO A, ARMITAGE-CHAN E,  
BRODBELT DC (2011)

Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl  
for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk:

Vet Anaesth Analg. 38, 24-36

RAMOO S, BRADBURY LA, ANDERSON GA, ABRAHAM LA (2013)

Sedation of hyperthyroid cats with subcutaneous administration of a combination  
of alfaxalone and butorphanol.

Aust Vet J 91(4), 131-136

REUTER DA, GOETZ AE (2005)

Measurement of cardiac output.

Anaesthesist 54, 1135-1151

REVES GJ, GLASS PSA, LUBARSKY DA (2000)

Nonbarbiturate intravenous anesthetics.

In: Miller RD (Hrsg.): Anesthesia.

Churchill Livingstone, Philadelphia, 2228-2272

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

RHODES A, SUTHERLAND R (2005)

Arterial pulse power analysis: the LIDCO plus system.

Update Intensive Care Emerg Med 42, 183-192

ROAN R (2009)

Use of alfaxalone in rabbits.

*Vet Rec.* 164(6), 188

ROBINSON BJ, EBERT TJ, O'BRIEN TJ, COLINCO MD, MUZI M (1997)

Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans.

Sympathoinhibition or direct vascular relaxation?

*Anesthesiology* 86 (1), 64-72

RODRÍGUEZ JM, MUÑOZ-RASCÓN P, NAVARRETE-CALVO R, GÓMEZ-VILLAMANDOS RJ, DOMÍNGUEZ PÉREZ JM, FERNÁNDEZ SARMIENTO JA, QUIRÓS CARMONA S, GRANADOS MACHUCA MM (2012)

Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs.

*Vet Anaesth Analg* 39(4), 357-365

RUNCIMAN WB, MATHER LE, SELBY DG (1990)

Cardiovascular effects of propofol and of thiopentone anaesthesia in the sheep.

*Br J Anaesth* 65, 353-359

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

RUPEREZ M, LÓPEZ-HERCE J, GARCÍA C, SÁNCHEZ C, GARCÍA E,  
VIGIL D (2004)

Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial  
thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution  
technique in a pediatric animal model.

Pediatr Cardiol 25, 119-123

SAKKA SG, MEIER-HELLMANN A (1999)

Cardiac output measurements.

J Cardiothorac vasc Anesth 13 (4), 515-517

SAKKA SG, RUHL CC, PFEIFFER UJ, BEALE R, MCLUCKIE A, REINHART  
K, MEIER-HELLMANN A (2000)

Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single  
transpulmonary thermodilution.

Intensive Care Med 26, 180-187

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

Effects of propofol on baroreflex control of heart rate and on plasma  
noradrenaline levels.

Eur J Anaesthesiol 6(5), 321-326

SANTOS GONZÁLEZ M, BERTRÁN DE LIS BT, TENDILLO CORTIJO FJ  
(2013)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Effects of intramuscular alfaxalone alone or in combination with diazepam in swine.

Vet Anaesth Analg. 40(4), 399-402

SATO M, TANAKA M, UMEHARA S, NISHIKAWA T (2005)

Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans.

Br J Anaesth 94(5), 577-581

SCHÄBERLE W (2010)

Technische Grundlagen der Ultraschall Diagnostik.

In: Schäberle W (Hrsg.): Ultraschall in der Gefäßdiagnostik.

Springer Verlag, Berlin, 1-27

SCHOLLER KL (1964)

Bewährte Anästhesieverfahren in der experimentellen Chirurgie.

Der Anaesthetist 13, 156-159

SEBEL P, LOWDON J (1989)

Propofol: A new intravenous anesthetic.

Anesthesiology 71, 260-277

SELLGREN J, EJNELL H, ELAM M, PONTÉN J, WALLIN BG (1994)

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

Anesthesiology 80(3), 534-544

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

SHERWOOD L (2010)

Human Physiology: From Cells to systems.

Brooks/Cole, Delmont, 378-379

SHORT CE, BUFALARI A (1999)

Propofol anesthesia.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 29(3), 747-778

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

Propofol. An update on its clinical use.

Anesthesiology 81, 1005-1043

SPOHR F, HETTRICH P, BAUER H, HAAS U, MARTIN E, BOTTIGER BW  
(2007)

Comparison of two methods for enhanced continuous circulatory monitoring in patients with septic shock.

Intensive Care Med 33, 1805-1810

STIEGLER H, KLEWS PM (2002)

Hämodynamische Grundlage.

In: Kubale R, Stiegler H, (Hrsg.): Farbkodierte Duplexsonographie.

Thieme, Stuttgart, 93

STRACHAN FA, MANSEL JC, CLUTTON RE (2008)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental.

J Small Anim Pract. 49(4), 186-190

SUN Q, ROGIERS P, PAUWELS D, VINCENT JL (2002)

Comparison of continuous thermodilution and bolus cardiac output measurements in septic shock.

Intensive care Med 28(9), 1276-1280

SWAN HJ, GANZ W, FORRESTER J, MARCUS H, DIAMOND G,

CHONETTE D (1970)

Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter.

N Engl J Med 283, 447-451

SYNDER JV, POWNER DJ (1982)

Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution.

Crit Care Med 10, 677-682

TENDILLO FJ, MASCÍAS A, SANTOS M, DE SEGURA IA, CASTILLO-

OLIVARES JL (1996)

Cardiorespiratory and analgesic effects of continuous infusion of propofol in swine as experimental animals.

Rev Esp Anesthesiol Reanim 43(4), 126-129

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

THRUSH D, DOWNS JB, SMITH RA (1995)

Continuous thermodilution cardiac output: agreement with Fick and bolus thermodilution methods.

J Cardiothorac Vasc Anesth 9, 399-404

THURMON JC (1986)

Injectable anesthetic agents and techniques in ruminants and swine.

Vet Clin North Am Food Anim Pract 2(3), 567-591

TABOADA FM, MURISON PJ (2010)

Induction of anaesthesia with alfaxalone or propofol before isoflurane maintenance in cats.

Vet Rec. 167(3), 85-9

UNGEMACH FR, HEINRITZI K, KERSJES CM, ERHARDT W (1997)

Anwendungsverbot von Metomidat (Hypnodil®) bei Schweinen.

Tierärztl. Prax. 5 (25), 417-423

URDANETA F, LOBATO EB, KIRBY DS, SIDI A (2009)

Treating myocardial stunning randomly, with either propofol or isoflurane following transient coronary occlusion and reperfusion in pigs.

Ann Card Anaesth. 12(2), 113-121

VALEYEV AY, HACKMAN JC, HOLOHEAN AM, WOOD PM, KATZ JL,  
DAVIDOFF RA (1999)

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Alphaxalone activates a Cl<sup>-</sup> conductance independent of GABA<sub>A</sub> receptors in cultured embryonic human dorsal root ganglion neurons.

J Neurophysiol 82(1), 10-15

VO (EG) NR. 470/2009

Verordnung über die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischer Herkunft

VO (EG) NR. 767/2009

Verordnung über das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermitteln

VO (EG) NR. 37/2010

Verordnung über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs

WALTHER A, BARDENHEUER HJ (1998)

Intraoperative administration of calcium. Physiology-physiopathology-clinical indications.

Anaesthesist 47(4), 339-347

WESSELING KH, JANSEN JR, SETTELS JJ, SCHREUDER JJ (1993)

Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model.

J Appl Physiol 74, 2566-2573

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

WHITTEM T, PASLOSKE KS, HEIT MC, RANASINGHE MG (2008)

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan<sup>®</sup> at clinical and supraclinical doses.

J vet Pharmacol Therap. 31, 571-579

WIDDER B, GÖRTLER M (2004)

Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien.

Springer Verlag, Heidelberg, 21

WOUTERS PF, VAN DE VELDE MA, MARCUS MA, DERUYTER HA, VAN AKEN H (1995)

Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanolone and propofol in dogs.

Anesth Analg 81(1), 125-131

YAMANOUE T, BRUM JM, ESTAFANOUS FG (1994)

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

Anesthesiology 81(2), 443-451

ZABALLOS M, JIMENO C, ALMENDRAL J, ATIENZA F, PATINO D, VALDES E, NAVIA J, ANADÓN MJ (2009)

Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: a study in a closed-chest porcine model.

Br J Anaesth 103(2), 191-198

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

ZAKI S, TICEHURST K, MIYAKI Y (2009)

Clinical evaluation of Alfaxan-CD<sup>®</sup> as an intravenous anaesthetic in young cats.

Aust Vet J. 87(3), 82-7

ZOLLNER C, HALLER M, WEIS M, MORSTEDT K, LAMM P, KILGER E,  
GOETZ AE (2000)

Beat to beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery.

J Cardiothorac Vasc Anesth 14, 125-129

## **11 DANKSAGUNG**

### **11 DANKSAGUNG**

Vielen Dank an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger für die bereitwillige Annahme und Betreuung meiner Dissertation an seinem Lehrstuhl.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau PD Dr. med. vet. habil. Christine Baumgartner für die Überlassung des Themas und an Frau Dr. med.vet. Johanna Brandl (geb. Ebner), für ihre sehr geduldige Unterstützung, Beratung und Motivation beim Anfertigen der Publikationen und der Dissertation. Dankeschön für die hervorragende Betreuung!

Danken möchte ich auch meinen Ko-Autoren der Publikationen für ihre wertvollen Hilfestellungen und Ratschläge. Ebenso gilt mein Dank Dr. Tibor Schuster für die statistische Auswertung meiner Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentrums für Präklinische Forschung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München danke ich sehr für ihre Hilfsbereitschaft und ihr Engagement.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Kolleginnen und Freundinnen Lién Laacke-Singer, Daniela Frahm und Miriam Wächter für ihre Motivationshilfen, Literaturbeschaffungen und allzeit offenen Ohren.

Vielen, vielen Dank meinem Mann, der während der gesamten Zeit immer für mich da war, mich seelisch-moralisch unterstützt hat und zur rechten Zeit die richtigen Dinge gesagt hat. Meinen beiden Kindern danke ich, dass sie (fast) immer brav waren und mir immer wieder ein Lächeln ins Gesicht gezaubert haben.