

Aus der Chirurgischen Tierklinik und der
Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Untersuchungen zur Auswirkung der Schräglagerung und des
Kapnoperitoneums auf wichtige hämodynamische Parameter während
der Laparoskopie beim spontan atmenden Kalb unter einer
Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von

Thomas Gödicke

aus Jena

Leipzig, 2002

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan : Prof. Dr. Gotthold Gäbel

Betreuer : Prof. Dr. James G. Ferguson

Gutachter : Prof. Dr. Axel Sobiraj
Ambulatorische und Geburtshilfliche Tierklinik
Universität Leipzig
An den Tierkliniken 29
04103 Leipzig

Prof. Dr. Joachim Schneider
An den Tierkliniken 21 A
04103 Leipzig

Prof. Dr. Wolf Erhardt
Krankenhaus der TU rechts der Isar
Ismaningerstr. 22
81675 München

Tag der Verteidigung: 11. Oktober 2002

| | |
|---|-----------|
| 1. EINLEITUNG | 7 |
| 2. LITERATURÜBERSICHT | 8 |
| 2.1 Allgemeinanästhesie beim Rind | 8 |
| 2.1.1 Inhalationsnarkose | 9 |
| 2.1.2 Injektionsnarkosen beim Rind | 9 |
| 2.2 Pharmakologie und Wirkung des Ketamins..... | 12 |
| 2.2.1 Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften | 12 |
| 2.2.2 Wirkungsmechanismus und allgemeines pharmakologisches Profil des Ketamins | 13 |
| 2.2.3 Resorption und Metabolismus | 14 |
| 2.2.4 Wirkungen auf das kardiovaskuläre System | 15 |
| 2.2.5 Wirkungen auf das respiratorische System | 17 |
| 2.2.6 Unerwünschte Ketaminwirkungen | 17 |
| 2.2.7 Ketamin-Razemat und seine Enantiomere | 17 |
| 2.3 Pharmakologie und Wirkung des Xylazins..... | 18 |
| 2.3.1 Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften..... | 18 |
| 2.3.2 Wirkungsmechanismus und allgemeines pharmakologisches Profil des Xylazins..... | 18 |
| 2.3.3 Resorption und Metabolismus | 21 |
| 2.3.4 Wirkungen auf das kardiovaskuläre System..... | 22 |
| 2.3.5 Wirkungen auf das respiratorische System | 23 |
| 2.3.6 Unerwünschte Xylazinwirkungen..... | 23 |
| 2.3.7 Verträglichkeit und Toxizität | 24 |
| 2.3.8 Alpha-2-Adrenorezeptorantagonisten | 24 |
| 2.4 Ketamin-Xylazin-Narkose | 24 |
| 2.5 Physiologie der Herz-Kreislauf-Funktion..... | 28 |
| 2.6 Die Laparoskopie | 32 |
| 2.6.1 Allgemeines | 32 |
| 2.6.2 Kardiovaskuläre Veränderungen während der Laparoskopie | 32 |
| 2.6.3 Respiratorische Veränderungen während der Laparoskopie..... | 35 |
| 2.6.4 Weitere Auswirkungen des Pneumoperitoneums | 36 |
| 3. TIERE, MATERIAL UND METHODEN | 37 |
| 3.1 Zielsetzung | 37 |
| 3.2 Patientenmaterial..... | 37 |
| 3.3 Vorbereitung der Tiere auf die Narkose..... | 37 |
| 3.4 Versuchsdurchführung | 38 |
| 3.5 Injektionslösungen und Dosierungen | 40 |
| 3.6 Untersuchte Parameter..... | 41 |
| 3.6.1 Gemessene Parameter | 41 |
| 3.6.2 Berechnete Parameter..... | 41 |
| 3.7 Messmethoden | 42 |
| 3.7.1 Herzfrequenzbestimmung | 42 |
| 3.7.2 Arterieller Blutdruck | 42 |
| 3.7.3 Pulmonalarteriendruck | 43 |
| 3.7.4 Bestimmung des Herzzeitvolumens | 45 |
| 3.7.4.1 Fehlerquellen bei der HZV-Bestimmung | 46 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.8 | Statistik | 46 |
| 4. | ERGEBNISSE | 47 |
| 4.1 | Herzfrequenz | 47 |
| 4.2 | Arterieller Blutdruck | 50 |
| 4.3 | Pulmonalarteriendruck | 53 |
| 4.4 | Herzzeitvolumen in l/min | 56 |
| 4.5 | Herzzeitvolumenindex | 57 |
| 4.6 | Schlagvolumen | 58 |
| 5. | DISKUSSION | 59 |
| 5.1 | Diskussion methodischer Aspekte | 59 |
| 5.2 | Verlauf der Narkose | 61 |
| 5.3 | Diskussion der Versuchsergebnisse | 62 |
| 5.3.1 | Herzfrequenz | 62 |
| 5.3.2 | Arterieller Blutdruck | 63 |
| 5.3.3 | Pulmonalarteriendruck | 64 |
| 5.3.4 | Herzzeitvolumen, Herzzeitvolumenindex und Schlagvolumen | 66 |
| 6. | ZUSAMMENFASSUNG | 70 |
| 7. | SUMMARY | 72 |
| 8. | LITERATURVERZEICHNIS | 74 |

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen im Text

| | |
|--------------------------------|--|
| α | alpha |
| β | beta |
| °C | Grad Celsius |
| Abb. | Abbildung |
| AF | Atemfrequenz |
| art | arteriell |
| CI | Herzzeitvolumenindex |
| cm H ₂ O | Zentimeter Wassersäule |
| COK | Cumulus-Oozyten-Komplex |
| d. h. | das heißt |
| EDV | enddiastolisches Volumen |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESV | endsystolisches Volumen |
| et al. | et alii |
| Et CO ₂ | Endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt |
| h | hour |
| HF | Herzfrequenz |
| HWZ | Halbwertszeit |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| IAP | intraabdominaler Druck |
| IVF | In Vitro Fertilisation |
| IVMFK | In-vitro-Maturation, -Fertilisation und -Kultivierung |
| k.A. | keine Angabe |
| KG | Körpergewicht |
| LSK | Laparoskopie |
| MAP | Mittlerer arterieller Blutdruck |
| m ₀ | Wärmemenge |
| mg | Milligramm |
| MIC | Minimal invasive Chirurgie |
| min | Minute |
| mittl. | mittlere |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MOET | Multiple Ovulation und Embryo Transfer |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| p. appl. | post applicationem |
| P _a CO ₂ | arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| P _a O ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PAP | Pulmonalarteriendruck |
| PAP _{diast} | diastolischer Pulmonalarteriendruck |
| PAP _{mittl.} | mittlerer Pulmonalarteriendruck |
| PAP _{syst} | systolischer Pulmonalarteriendruck |
| P _{art} | arterieller Blutdruck |
| P _{diast} | diastolischer Blutdruck |

| | |
|---------------------|------------------------------------|
| PEEP | positiv endexpiratorischer Druck |
| $P_{\text{mittl.}}$ | mittlerer Blutdruck |
| PP | Pneumoperitoneum |
| PCWP | Pulmonalarterieller Verschlußdruck |
| P_{syst} | systolischer Blutdruck |
| SaO_2 | arterielle Sauerstoffsättigung |
| SD | Standartabweichung |
| Sec | Sekunden |
| sog. | sogenannt |
| SV | Schlagvolumen |
| T | Temperatur |
| $t_{1/2}$ | Halbwertszeit |
| Tab. | Tabelle |
| T_{blut} | Bluttemperatur |
| $T_{\text{inj.}}$ | Injektattemperatur |
| TPR | systemischer Gefäßwiderstand |
| u. a. | unter anderem |
| VCO_2 | Kohlendioxidabgabe |
| $V_{\text{inj.}}$ | Injektionsvolumen |
| x | Mittelwert |
| z.B. | zum Beispiel |
| z.T. | zum Teil |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| ZVD | Zentralvenendruck |

1. Einleitung

Laparoskopische Operationsmethoden finden in der Tiermedizin zunehmend Anwendung. Während die Endoskopie zuerst nur diagnostischen Zwecken diente, wurde sie später zur Durchführung therapeutischer Eingriffe weiterentwickelt. Die Minimal-Invasive-Chirurgie (MIC) hat sich heute in der Humanmedizin fest etabliert, während sie in der Tiermedizin noch am Anfang des routinemäßigen Einsatzes steht. Die MIC umfasst u. a. die Laparoskopie (LSK), die Thorakoskopie und die Arthroskopie.

Die Untersuchung der Bauchhöhle mit Hilfe eines Endoskops bringt neben zahlreichen Vorteilen, wie geringe Gewebstraumatisierung und kurze Rekonvaleszenz, auch Komplikationen und Risiken mit sich. Das Herz-Kreislauf-System unterliegt während der LSK erheblichen Einflüssen: Anästhesie, intraperitoneale Gasinsufflation mit konstantem Pneumoperitoneum (PP) über die gesamte Operationsdauer sowie intraoperative Lagewechsel (von Horizontal- in Kopf-Tief-Lage) verändern die zentrale Hämodynamik und Atemphysiologie (IVANKOVICH et al. 1975; HODGSON u. MCELLAND 1970). Die im Zusammenhang mit einer laparoskopischen Operation auftretenden Komplikationen sind besonders humanmedizinisch gut untersucht (PETERSON u. DESTEFANO 1982). Ein Großteil der Zwischenfälle während der LSK wird dabei am ehesten mit Komplikationen der Anästhesie in Zusammenhang gebracht. Aufgrund des bestehenden Risikos der LSK ist es besonders für den Anästhesisten wichtig, detaillierte Kenntnisse über patho-physiologische und klinische Veränderungen während dieses Eingriffs zu besitzen.

Ziel dieser Arbeit war es, die hämodynamischen Veränderungen während der LSK unter einer intravenösen Xylazin-Ketamin-Allgemeinanästhesie beim spontan atmenden Kalb zu untersuchen. Dazu wurde ein PP mit CO₂ bei einem intraabdominalen Druck (IAP) von 3 bis 5 mmHg angelegt und die Kälber in eine Kopf-Tief-Lage von 45° gebracht. Neben diesen, durch das PP verursachten Effekten, wurden die medikamentös bedingten Veränderungen unmittelbar nach der Arzneimittelinjektion durch eine online-Datenaufzeichnung registriert. Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines Forschungsprojekts der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik der Universität Leipzig durchgeführt. Dessen Ziel war es, Verfahren zu erarbeiten, die das Generationsintervall beim Rind verkürzen und gleichzeitig die Anzahl der physiologisch limitierten Nachkommenschaft erhöhen. Durch die Etablierung von Multipler Ovulation und Embryotransfer (MOET) konnte der Anteil züchterisch wertvoller Tiere zwar erhöht werden, das Generationsintervall war dadurch jedoch nicht zu verkürzen. Durch die Entwicklung der In-vitro-Fertilisation (IVF) wurde eine Methode geschaffen, um effizienter in den Generationszyklus einzugreifen und diesen züchterisch nutzbar zu machen. Die Kombination von MOET und IVF und die Nutzung juveniler weiblicher Tiere als Donoren germinativer Zellen würde erlauben, in kürzester Zeit beliebig viele Nachkommen züchterisch wertvoller Tiere zu erzeugen. Zu diesem Zweck wurden sonographische Untersuchungen zur präpubertalen Follikeldynamik, die Gewinnung präpubertaler Cumulus-Oozyten-Komplexe (COK) in situ sowie deren In-vitro-Maturation, -Fertilisation und -Kultivierung (IVMFK) im Vergleich zu adulten COK bzw. Embryonen durchgeführt. Zur Erarbeitung von Stimulationsregimen beim Kalb wurden endokrinologische und molekularbiologische Untersuchungen begonnen. In Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Tierklinik wurde die laparoskopische Follikelpunktion und Oozytenaspiration beim Kalb zu einem praxisrelevanten Verfahren weiterentwickelt.

2. Literaturübersicht

2.1 Allgemeinanästhesie beim Rind

Laut Definition versteht man unter Allgemeinanästhesie eine reversible Ausschaltung der Empfindungs- und Sinneswahrnehmungen, die durch Bewusstlosigkeit, Analgesie und Muskelrelaxierung gekennzeichnet ist (MUIR u. HUBBELL 1988). Eine Anästhesie (Unempfindlichkeit) bedeutet eine Aufhebung von Empfindungs- und Sinneswahrnehmungen, aber keine Bewusstlosigkeit.

Die Allgemeinanästhesie ist immer mit einigen Risiken verbunden. Besonders beim Rind treten bedingt durch physiologische Besonderheiten dieser Tierart spezielle Risiken im Zusammenhang mit der Durchführung einer allgemeinen Anästhesie auf. Die beim Wiederkäuer kompliziert ausgebildete mehrhöhlige Vormagenabteilung mit der mikrobiellen Pansenfermentation beansprucht einen Großteil des Bauchraumes beim Rind. Im Zuge der mikrobiellen Umsetzung von Kohlenhydraten im Pansen kommt es zu einer erheblichen Gasbildung in den Vormägen. Dieses Gas wird beim Wiederkäuer physiologisch über den Ruktusreflex an die Außenwelt abgegeben. Wird dieser Reflex durch eine Allgemeinanästhesie oder unphysiologische Körperhaltung behindert, kommt es zu einer Pansentympanie mit Erhöhung des IAP. Bei Rindern, die älter als einen Monat sind, ist bedingt durch die erfolgte Entwicklung der mikrobiellen Fermentation im Vormagensystem mit einer Tympanie des Pansens während einer Narkose zu rechnen (DIETZ et al. 1988).

Infolge der Größe der Tiere kommt es beim Rind ähnlich wie beim Pferd in Abhängigkeit von der Lagerung während der Allgemeinanästhesie zu einer gestörten Sauerstoffaufnahme über die Lunge. Dazu trägt die schon an sich relativ geringe Lungenkapazität des Rindes bei. Ursache für die mangelhafte Oxygenation des arteriellen Blutes sind u. a. die Ausbildung von Atelektasen und der damit verbundene Rechts-Links-Shunts im Bereich der Lungen und auftretende Ventilations-Perfusionsstörungen (SCHAFFARTZIK 1994). Ventilations-Perfusionsstörungen treten in Seitenlage unter Allgemeinanästhesie bedingt durch den niedrigen Blutdruck im Lungenkreislauf auf. Unter diesen Verhältnissen werden oben liegende Lungenbereiche unzureichend durchblutet aber gut ventiliert. In den unten liegenden Lungenarealen kehren sich diese Verhältnisse um, d. h. die unten liegenden Bereiche werden gut durchblutet, aber nicht oder nur sehr schlecht belüftet.

Ein weiteres Risiko stellt der Reflux von Vormageninhalt bei stark gefüllten Vormägen und erschlaffter Kardial dar. Durch die narkosebedingte Aufhebung des Schluckreflexes kann es zur Aspiration von regurgitiertem Vormageninhalt oder Speichel kommen.

Um eine Allgemeinanästhesie zu erreichen, stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: zum einen die Durchführung einer Injektionsnarkose und zum anderen die Inhalationsnarkose. Als Injektionsnarkose bezeichnet man eine Allgemeinanästhesie, die durch intravenöse (i. v.) oder intramuskuläre (i. m.) Injektion des Anästhetikums erzeugt wird (EICHLER 1974). Die i. v. verabreichten Anästhetika haben meist eine kurze Wirkung und werden schnell metabolisiert. Beim Rind werden vor allem Chloralhydrat, ultrakurz wirkende Barbiturate und Ketamin, die zur Allgemeinanästhesie führen, parenteral verabreicht. Dabei werden diese Pharmaka nicht als Monosubstanz, sondern in Kombination miteinander oder nach sedativer Prämedikation angewendet (siehe Tabelle 1). Die Vorteile der Injektionsnarkose liegen im geringen technischen Aufwand, der praxisgerechten Durchführbarkeit und den niedrigen Kosten. Nachteile sind eine fehlende oder nur relative Steuerbarkeit der anästhetischen Wirkung und die fehlende Möglichkeit der künstlichen Beatmung ohne endotracheale Intubation. Weitere Einschränkungen bei der Wahl des Anästhetikums ergeben sich für Lebensmittel liefernde Tiere aus dem aktuellen Arzneimittelgesetz. Volatile Anästhetika sind für Lebensmittel liefernde Tiere nicht zugelassen.

Eine Inhalationsanästhesie wird durch das Einatmen von gas- oder dampfförmigen Narkotika erreicht. Das Anästhetikum gelangt dabei über die Lunge ins Blut, von dort ins Gehirn und wird auf dem gleichen Weg wieder aus dem Körper ausgeschieden. Je nach Inhalationsanästhetikum wird nur ein sehr geringer Teil in der Leber metabolisiert und über andere Wege eliminiert. Die Vorteile einer Inhalationsanästhesie liegen in der sehr guten Steuerbarkeit, der geringen Belastung des Organismus durch das Anästhetikum und der Möglichkeit des Zusatzes von Sauerstoff zur Verbesserung der Oxygenation sowie in der jederzeit möglichen künstlichen Beatmung. Nachteile sind die aufwendige Apparatur und die relativ hohen Kosten. Die Durchführung einer Inhalationsanästhesie setzt einige Erfahrung des Anästhesisten voraus. Heute werden in der Veterinärmedizin klinisch Halothan, Isofluran und Lachgas als Inhalationsnarkotika verwendet.

2.1.1 Inhalationsnarkose

Eine durch volatile Anästhetika zu erreichende allgemeine Narkose wird beim Rind relativ selten angewendet. Sie bietet zwar den Vorteil einer sehr guten Steuerbarkeit, ist aber beim Rind aufgrund der Besonderheiten des Verdauungstraktes sowie des relativ niedrigen Lungenvolumens mit besonderen Risiken verbunden (SCHNEIDER 1988).

Wirtschaftliche Aspekte und die erwähnten Gründe führten dazu, dass die Inhalationsnarkose beim Rind keine praktische Bedeutung erlangt hat (MÜLLER u. GÖTZE 1987).

2.1.2 Injektionsnarkosen beim Rind

Die Narkose umfasst beim Rind die Prämedikation, die Narkoseeinleitung, die Aufrechterhaltung der Narkose und die postnarkotische Erholungsphase.

Die Injektionsnarkose ist im Gegensatz zur Inhalationsnarkose einfacher durchführbar, aber nicht oder nur relativ steuerbar. Die Methoden der Injektionsnarkose sind als praxisgerecht einzustufen, da sie gerätetechnisch nur einen geringen Aufwand erfordern.

Chloralhydrat, Barbiturate und Ketamin kommen als Injektionsnarkotika beim Rind in Betracht (siehe Tabelle 1).

Chloralhydrat ist das älteste in der Veterinärmedizin gebräuchliche Injektionsnarkotikum bei Pferd, Rind, Schaf, Ziege und Schwein. Dabei ist Chloralhydrat als Hypnotikum zu bezeichnen, da es zwar eine Bewusstlosigkeit aber keine Analgesie und nur eine schwache Muskeler schlaffung hervorruft. Es ist in Kristallform im Handel und wird in 5 %iger und 10 %iger Lösung appliziert. Für das Kalb wird eine intravenöse Dosierung von 250 mg Chloralhydrat je kg Körpergewicht (KG) empfohlen. I. v. verabreicht kann mit Chloralhydrat eine flache Narkose erzeugt werden, wobei die Wirkung dem nach Reduktion in der Leber aus Chloralhydrat metabolisierten Trichlorethanol zugeschrieben wird. Aufgrund der kreislaufdepressiven Nebenwirkungen und des verlängerten Nachschlafs sollte die Narkose nicht durch Dosiserhöhung vertieft werden. Chloralhydrat bewirkt eine Depression der Atmung und am Herzen eine verminderte Kontraktilität und Verkürzung der Refraktärzeit (WESTHUES u. FRITSCH 1961). Nachteilig ist auch die nur unzureichende analgetische und muskelrelaxierende Wirkung des Chloralhydrats, weshalb es nicht zur Mononarkose geeignet ist. Bei der Applikation i. v. ist die starke gewebsreizende Wirkung von Chloralhydrat zu beachten (WESTHUES u. FRITSCH 1961; NOWAK 1993).

Barbiturate zählen wie das Chloralhydrat zu den Hypnotika. Die zur Anästhesie verwendeten Barbiturate sind 1. die klassischen Barbiturate wie Pentobarbital, 2. die N-Methylbarbiturate wie Methohexital, Hexobarbital und Narcobarbital und 3. die ultrakurz wirkenden Thio-

barbiturate wie Thiopental, Methitural und Thiamylal. Dabei unterscheiden sich diese drei Gruppen vor allem in ihrer Lipidlöslichkeit, die entscheidend deren Passage durch die Blut-Hirn-Schranke beeinflusst. Die ultrakurz wirkenden Barbiturate besitzen von allen Barbituraten die höchste Fettlöslichkeit und dadurch bedingt eine sehr kurze An- und Abflutungszeit sowie eine kurze Wirkung. Aufgrund dessen eignen sie sich sehr gut als Allgemeinanästhetika. Kurz wirkende Barbiturate können zur Erzielung einer Narkose beim Rind eingesetzt werden. Vor allem ultrakurz wirkende Thiobarbiturate zeichnen sich bei einmaliger Applikation durch eine kurze Wirkung von zehn bis 20 min aus, woraus sich eine relative Steuerbarkeit dieser Injektionsnarkose ergibt. Die klassischen Barbiturate werden aufgrund ihrer sehr langsamen An- und Abflutungszeit und ihrer langen Wirkungsdauer nicht als Injektionsanästhetika eingesetzt. Barbiturate besitzen eine gute anästhetische, aber eine nur geringe analgetische Potenz. Die Injektionslösungen sind lokal stark reizend. Thiobarbiturate wirken stark atemdepressiv, aber blutdrucksteigernd.

Zur Erzielung einer intravenösen Allgemeinanästhesie beim Rind eignet sich das in der Veterinärmedizin viel verwendete Ketamin. Ketamin wirkt stark analgetisch und führt zu einem Zustand, der durch einen oberflächlichen Schlaf und Katalepsie gekennzeichnet ist. Die Wirkungsweise des Ketamins unterscheidet sich stark von der klassischer Anästhetika. Bei der Allgemeinanästhesie kommt es zu einer pharmakologisch induzierten, reversiblen Ausschaltung der sensorischen Informationsverarbeitung. Unter Ketamin kommt es dagegen nicht zu einer unspezifischen Unterdrückung der sensorischen Reizaufnahme und Verarbeitung, sondern es bewirkt eine gestörte Reizbewertung in sekundären Assoziationszentren bei einer erhaltenen Reizaufnahme und -verarbeitung. Diese Entkopplung zwischen Aufnahme, Verarbeitung und Bewertung von Sinnesreizen entspricht dem Konzept einer dissoziativen Anästhesie dieser Substanz (CORSEN u. DOMINO 1966).

Weitere Pharmaka mit der gleichen Grundstruktur sind das Phencyclidin und das Tiletamin.

Guaifenesin wird als zentrales Muskelrelaxans bezeichnet, weil es über eine Dämpfung polysynaptischer Reflexbahnen im Stammhirn oder Rückenmark zu einer Erschlaffung der Skelettmuskulatur führt. Der Vorteil gegenüber den an der neuromuskulären Endplatte angreifenden peripheren Muskelrelaxantien ist die fehlende Beeinflussung der Atemmuskulatur. Neben der muskelrelaxierenden besitzt Guaifenesin auch eine sedativ hypnotische Wirkung, wobei die analgetische Komponente nur gering ist.

Guaifenesin kann allein zum medikamentösen Niederlegen beim Rind benutzt werden, mehr gebräuchlich sind aber Kombinationen mit anderen Injektionsnarkotika wie Thiopental, Ketamin-Xylazin oder Chloralhydrat.

Tabelle 1: Übersicht gebräuchlicher Injektionsanästhetika, deren Dosierung und die durchschnittliche Dauer der zu erzielenden chirurgischen Toleranz beim Rind

| Injektionsanästhetikum | intravenöse Dosierung in mg/kg KG | Dauer der chirurgischen Toleranz | Autor |
|-------------------------------|--|---|---|
| Chloralhydrat | 100 | 20-40 min | SCHNEIDER (1988) |
| Pentobarbital | 20-28 | 30 min | CLARKE u. HALL (1969) |
| Thiopental | 11 18-20 | 3-4 min 10-20 min | CLARKE u. HALL (1969) SCHNEIDER (1988) |
| Methohexital | bis 2,5 | k. A. | CLARKE u. HALL (1969) |
| Ketamin | siehe Tabelle 5 | siehe Tabelle 5 | siehe Tabelle 5 |

2.2 Pharmakologie und Wirkung des Ketamins

2.2.1 Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften

Ketamin ist ein Cyclohexanon und Derivat des Phencyclidins mit der chemischen Bezeichnung 2-(o-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexan-1on-hydrochlorid und folgender Strukturformel:

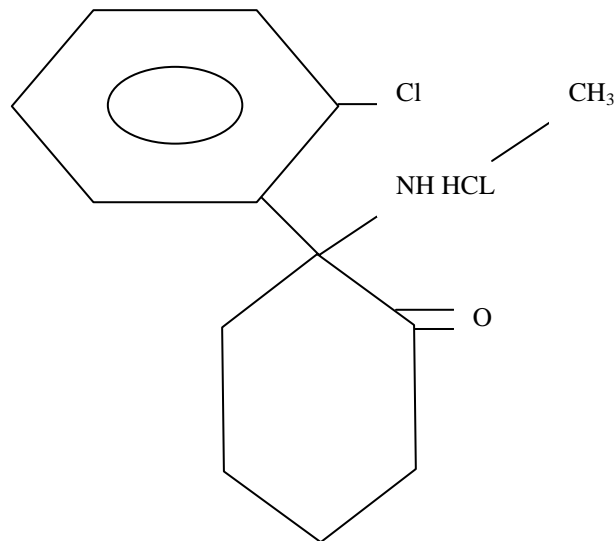


Abbildung 1: Strukturformel des Ketamins (nach CAHN et al. 1956)

Es ist eine weiße kristalline Base mit einem Molekulargewicht von 274,20. Die 10 %ige wässrige Lösung (Ursotamin[®]) hat einen pH-Wert von 3,5-5,5 (SCHMID 1980; WRIGHT 1982; SCHÄDLICH 1987).

Ketamin wurde 1963 erstmalig synthetisiert und stellt eine Weiterentwicklung des Phencyclidins dar. Dabei wurden vor allem die ungünstigen Nebenwirkungen des Phencyclidins, wie lange Nachschlafphase und postanästhetische psychomimetische Effekte, verbessert (ADAMS 1997).

Ketamin steht bislang als ein racemisches Gemisch der beiden Enantiomere (S)- und (R)-Ketamin für die klinische Anwendung zur Verfügung. Stereoisomere sind Moleküle gleicher Art und Reihenfolge der Atombindungen, die sich durch die unterschiedliche räumliche Anordnung von Molekülfragmenten unterscheiden. Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, werden als Enantiomere bezeichnet. Sie sind in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften bis auf die unterschiedliche Drehung polarisierten Lichts identisch und gelten daher als optisch aktiv (MOHR 1987; ADAMS u. WERNER 1997). Das stärker wirksame Enantiomer wird als Eutomer, der schwächere bis unwirksame Antipode als Distomer und das Gemisch als Razemat bezeichnet.

2.2.2 Wirkungsmechanismus und allgemeines pharmakologisches Profil des Ketamins

Ketamin ist ein rasch wirksames, intramuskulär und intravenös injizierbares Anästhetikum mit großer therapeutischer Breite und sehr guter Gefäß- und Gewebeverträglichkeit.

Der Wirkungsmechanismus des Ketamins weicht von dem der klassischen Narkotika ab. Deren Wirkung beruht auf einer Depression aller Funktionen des zentralen Nervensystems. Ketamin hingegen bewirkt eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Dissoziative Anästhetika unterbrechen den Informationsfluss von bewussten zu unbewussten Teilen des Gehirns, im Gegensatz zu einer völligen Depression aller Hirnzentren (WRIGHT 1982; CORSSSEN u. DOMINO 1966). Die Substanz bewirkt eine Entkopplung des thalamischen und limbischen Systems vom Neocortex. Dabei werden bestimmte Systeme im End- und Zwischenhirn gehemmt bzw. erregt. Sensorische Reize erreichen rezeptive Areale, werden jedoch nicht an die assoziativen Areale weitergeleitet (GREEN et al. 1981; WRIGHT 1982; CORSSSEN u. DOMINO 1966).

Die aufsteigenden Bahnen zur Hirnrinde (Cortex) und Teile der Sehhügelregion (Thalamus) werden durch Ketamin blockiert, was zu einer Dämpfung des Bewusstseins und zur Ausschaltung der Schmerzempfindung führt. Dabei geht die Lähmung des Thalamus, die die Analgesie hervorruft, der die Hypnose verursachenden Lähmung des Cortex voraus. Des Weiteren entfaltet Ketamin seine Wirkungen auf die Formatio reticularis im Sinne einer vegetativen Stimulation. Dafür sprechen die ketaminbedingten kardiovaskulären Nebenwirkungen, die durch Atropin antagonisierbare Salivation und durch Neuroleptika antagonisierbare psychotrope Ketaminwirkungen (SCHMID 1980).

Dem Ketamin wird ein enthemmender Effekt auf das extrapyramidale System zugeschrieben, woraus eine motorische Starre der Muskulatur (Katalepsie) resultiert.

Beim Hund können tonisch-klonische Krämpfe und epileptoide Anfälle ausgelöst werden (WRIGHT 1982). Dieser erhöhte Muskeltonus kann durch zentrale Muskelrelaxantien (Interneuronenblocker), zu denen auch die Benzodiazepinderivate und das Xylazin zählen, verhindert werden (SCHMID 1980).

Die Wirkorte und -mechanismen dieser vielschichtigen Effekte sind nicht abschließend geklärt. DOWDY und KAYA (1968) fanden, dass Ketamin über deutliche lokalanästhetische und gewisse antiarrhythmische Eigenschaften verfügt. MONTEL und STARKE (1973) stellten fest, dass Ketamin die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen hemmt und damit die periphere monoaminerge Übertragung verstärkt. Neben der peripheren wird jedoch insbesondere die zentrale monoaminerge Übertragung stimuliert (IVANKOVICH et al. 1974). Ketamin wirkt weiterhin auch auf das cholinerge System. Die ausgeprägte analgetische Wirkung des Ketamins scheint über Opiatrezeptoren vermittelt zu sein (DOWDY u. KAYA 1968).

Der wichtigste Wirkmechanismus wird jedoch über die Effekte an der Phencyclidin-Bindungsstelle des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorkomplexes des ZNS vermittelt (FORTH et al. 1996). Der NMDA-Rezeptor ist ein komplexer Subtyp des Glutamaterezeptors und verfügt über mehrere Bindungsstellen. Neben dem NMDA-Rezeptor stehen der α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-Rezeptor und der Kainat-Rezeptor unter dem erregenden Einfluss des Aminosäuretransmitters Glutamat und sie sind mitbeteiligt an der synaptischen Informationsübertragung im Nervensystem. Beim Menschen wird davon ausgegangen, dass Glutamat sowohl zur Vermittlung von Sinneswahrnehmungen beiträgt als auch zur Motorik und zu höheren Gehirnfunktionen (FORTH et al. 1996). Der NMDA-Rezeptor öffnet sich nach Aktivierung für Na^+ - und K^+ -sowie für Ca^{2+} -Ionen. Er besitzt neben einer Glycinbindungsstelle auch eine Bindungsstelle für weitere Substanzen, die alle den

Ionenkanal blockieren. Zu diesen Substanzen gehören das Ketamin, sein Vorläufer das Phencyclidin und die humanmedizinisch verwendeten Parkinsonmedikamente Amantadin und Mampantin. Ketamin führt am NMDA-Rezeptor zu einer nicht kompetitiven Hemmung der Glutamatwirkung (FORTH et al. 1996), indem es den zugehörigen Ionenkanal blockiert.

2.2.3 Resorption und Metabolismus

Ketamin ist etwa fünf- bis zehnmal stärker lipidlöslich als Thiopental, nach einmaliger intravenöser Applikation tritt die Wirkung innerhalb von einer Minute ein. Die Wirkungsdauer ist tierartlich verschieden und hängt von der Dosis, der Applikationsart und der Prämedikation ab. Der analgetische Effekt ist dabei wesentlich länger ausgeprägt als der hypnotische. Die lipophile Substanz erreicht im Gehirn etwa 6,5fach höhere Konzentrationen als im Plasma (BAGGOT u. BLAKE 1976).

Das resorbierte Ketamin wird im Organismus schnell verteilt und passiert auch die Plazentaschranke, wobei Ketamin in zwei funktionell verschiedenen Verteilungsräumen im Organismus vorliegt. In einem initial zugänglichen „zentralen Kompartiment“, das mit dem Kreislaufvolumen, gut durchbluteten Geweben und schnell erreichbaren Körperflüssigkeiten identisch ist und einem nicht unmittelbar zugänglichen sog. „Gewebekompartiment“. Das zentrale Kompartiment hat ein scheinbares Volumen von ca. 370 ml pro kg Körpermasse. Seine Verteilung im Organismus entspricht nach i. v.-Applikation einem offenen Zweikompartiment-Modell mit einer schnellen Verteilungsphase α und einer langsamen Eliminationsphase β .

Das Proteinbindungsverhalten ist beim Menschen und bei den einzelnen Tierarten unterschiedlich. Die Plasmaproteinbindung beträgt beim Menschen nur ca. 12 % und bei den meisten Tierarten liegt die Plasmaproteinbindung bei ca. 50 % (WATERMAN u. LIVINGSTON 1978 a). Eine relativ hohe Proteinbindungsrate stellten KAKA et al. (1979) bei Pferd, Hund und Katze fest. In dem zum zentralen Kompartiment zählenden Blut wird Ketamin bei den meisten Tierarten zu 53-54 % reversibel an Plasmaproteine gebunden. Beim adulten Rind und Menschen scheint die Plasmaproteinbindung von Ketamin keine Rolle zu spielen (CHANG 1965).

Im nicht unmittelbar zugänglichen sog. Gewebekompartiment werden maximale Konzentrationen erst nach einiger Zeit erreicht (β -Phase), beim Menschen zwei Stunden (h) nach parenteraler Ketaminverabreichung (CHANG 1965) und bei der Katze und beim Kalb nach 60 Minuten (HEAVNER u. BLOEDOW 1979; WATERMAN u. LIVINGSTON 1978 b). Der rasche Abfall der Ketaminkonzentration im Plasma ist auf eine schnelle Umverteilung des Ketamins aus Blut und Gehirn in andere Gewebe wie z. B. Muskel, Fett, Leber und Nieren zurückzuführen (WRIGHT 1982; LÖSCHER et al. 1991). Die Plasmakonzentrationen von Ketamin fallen nach intravenöser Applikation rasch ab, wobei dieser Abfall einen biexponentialen Verlauf nimmt. Dieser Mechanismus ist analog dem der ultrakurz wirkenden Barbiturate, bei denen die Dauer der Anästhesie bei einmaliger Applikation durch die Umverteilung und nicht durch die Elimination des Anästhetikums bestimmt wird. Bei den meisten Tierarten bestimmt die schnelle und extensive Umverteilung des Ketamins vom zentralen Kompartiment zum peripheren Kompartiment die Zeit bis zur Erholung (WATERMAN 1984). Die Dauer der Narkose wird nach einmaliger Bolusapplikation durch die α -Phase (siehe Tabelle 2) bestimmt (WRIGHT 1982; WATERMAN u. ROBERTSON 1987). Die Wiedererlangung des Bewusstseins nach intravenöser Applikation von Ketamin liegt bei den meisten Tierspezies wie beim Menschen bei Plasmakonzentrationen von über 1 $\mu\text{g/ml}$ (WATERMAN u. LIVINGSTON 1978 a, b).

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten wie α - und β -Halbwertszeit, Verteilungsvolumen und die Plasmaproteinbindung des Ketamins bei den einzelnen Spezies

| Spezies | $t_{1/2\alpha}$ in min | $t_{1/2\beta}$ in min | V_d in l/kg | Plasmaproteinbindung in % | Autor |
|---------|------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Mensch | 11-16 | 120-150 | 3 | 12 | BÜCH und BÜCH (1990) |
| Schaf | 8 | 30 | k. A. | 50 | WATERMAN und LIVINGSTON (1978 a, b) |
| Kalb | 6,9 | 60,5 | 1,21 | 50 | WATERMAN und LIVINGSTON (1978 a, b) |
| Pferd | 2,9 | 42 | 1,6 | k. A. | KAKA et al. (1979) |
| Katze | 5,2 | 60 | k. A. | k. A. | HEAVNER und BLOEDOW (1979) |

Der Abbau des Ketamins erfolgt schnell und vollständig vor allem in der Leber (CHANG 1965; WATERMAN u. LIVINGSTON 1978 a). Die Hauptmetaboliten Norketamin und Dehydro-Norketamin entstehen durch Dehydrierung und Hydroxylierung aus dem Ketamin und werden weiterhin vor der Ausscheidung glukoronidiert. Ketamin und seine Metaboliten werden hauptsächlich renal ausgeschieden. Nach WATERMAN und LIVINGSTON (1978 a) besitzt der erste Metabolit Norketamin noch 10 % und der zweite Metabolit Dehydro-Norketamin noch 1 % der Aktivität des Ketamins als Anästhetikum. Bei physiologischer Leber- und Nierenfunktion besteht gewöhnlich keine Kumulationsgefahr (SCHMID 1980; WRIGHT 1982).

2.2.4 Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Ketamin stimuliert das Herz bei klinisch gesunden Patienten. Es bewirkt eine erhöhte Herzfrequenz (HF), ein erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) und eine Steigerung des arteriellen

Blutdruckes (TREESE et al. 1973; WAXMAN et al. 1980; WRIGHT 1982). Es kommt zu einer Beeinflussung des sympathischen Nervensystems im Sinne einer Aktivierung (MONTEL u. STARKE 1973).

Die positive zirkulatorische Wirkung des Ketamins beruht vermutlich auch auf einer cocain-ähnlichen Wirkung. Hier kommt es neben einer Stimulation von Kreislaufzentren zu einer Hemmung der Inaktivierung des peripheren sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin und dadurch zu einer verstärkten Wirkung von Sympathikusimpulsen (MONTEL u. STARKE 1973). Auf peripherer Ebene ähnelt die Wirkungsweise dem des Cocains, indem Ketamin mit steigender Konzentration zu einer Verminderung der Elimination exogenen Noradrenalins mit einer zunehmenden Erhöhung der reizbedingten Noradrenalinabgabe führt. Ketamin hemmt die Wiederaufnahme von Katecholaminen an der sympathischen Endplatte, womit eine verstärkte Wirkung endogener und exogener Katecholamine erklärt werden kann (MONTEL u. STARKE 1973). Dadurch wird der wichtigste Inaktivierungsweg für das extrazelluläre aktive Noradrenalin gesperrt und seine Wirkung verstärkt und verlängert (MONTEL u. STARKE 1973; IVANKOVICH et al. 1974). Dagegen vermuten SINGBARTL et al. (1975, 1976), dass die positiven Herz-Kreislauf-Effekte von Ketamin nur durch dessen zentral stimulierende Wirkung bedingt sind. Diese Wirkung ist aber nur bei einer unbeeinflussten ZNS-Funktion ausgeprägt. SINGBARTL et al. (1975, 1976) untersuchten die Effekte von Ketamin zum einen am wachen nicht prämedizierten Patienten und zum anderen an Patienten im steady-state, einer Halothan-Kombinationsnarkose unter Spontanatmung. Bei der Narkoseeinleitung mit 1 bis 2 mg Ketamin/kg fanden diese Autoren Anstiege der HF und des arteriellen Blutdruckes zwischen 25 % und 35 %. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den von KREUSCHER (1969) erzielten Resultaten beim Menschen. Initial kam es jedoch nach der Ketaminapplikation am nicht prämedizierten Patienten zu einer Verminderung der myokardialen Kontraktilität (CHAMBERLAIN et al. 1981; CLANACHAN et al. 1976; FOLTS u. AFONSO 1975), die dann im weiteren Verlauf wieder anstieg. In diesem biphasischen Verlauf erkennen SINGBARTL et al. (1975, 1976) zwei unterschiedlich auf das Myokard einwirkende Mechanismen. Initial besteht eine kardiodepressive Eigenwirkung von Ketamin, die im weiteren Verlauf durch eine zentral bedingte stimulierende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System überdeckt wird. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen LIST u. ANTON (1973) beim Menschen. DOWDY und KAYA (1968) fanden beim Hund nach beidseitiger Vagus- und Karotisnervdurchtrennung ebenfalls eine initiale depressorische Blutdruckphase, gefolgt von einer pressorischen Blutdruckphase. Diese Untersucher führen den initialen Blutdruckabfall auf einen direkt negativ inotropen Effekt des Ketamins zurück und den folgenden Blutdruckanstieg auf eine verminderte Ansprechbarkeit von Barorezeptoren. TWEED et al. (1972) fanden nach Ketaminapplikation keine kardiodepressive Wirkungen. Nach der Gabe von Ketamin unter der Halothannarkose fanden SINGBARTL et al. (1975, 1976) keine direkt positiv inotropen Effekte, sondern nur kardiodepressive Wirkungen als Ausdruck einer verminderten Myokardkontraktilität. Auch Blutdruck und HF fallen nach der Ketaminapplikation unter der Halothannarkose ab. IVANKOVICH et al. (1974) fanden nach der Ketamingabe an unnarkotisierten Ziegen ebenfalls einen Anstieg des Blutdruckes und des HZV, wohingegen bei mit Pentobarbital narkotisierten Ziegen, die kardiostimulierenden Effekte von Ketamin nicht auftraten. Die Autoren schließen daraus, dass die kardiostimulierenden Ketaminwirkungen zentral vermittelt und nur bei einer nicht deprimierten ZNS-Funktion nachweisbar sind.

Insgesamt führt Ketamin-Razemat zu deutlichen Anstiegen der HF des arteriellen Drucks und des HZV mit Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sowie zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (KREUSCHER 1973; WHITE et al. 1982; PATSCHKE u. BRÜCKNER 1975). In höheren Konzentrationen kommt es aber zu entgegengesetzten Wirkungen (MONTEL u. STARKE 1973 ; DOWDY u. KAYA 1968). Ketamin vermindert in

höheren Konzentrationen die Kontraktionsamplitude und Schlagfrequenz am Herzen (MONTEL u. STARKE 1975; MUIR u. HUBELL 1988).

2.2.5 Wirkungen auf das respiratorische System

Ketamin führt in Abhängigkeit von der Dosis zu einer Depression der Atmung. Bei Katze, Pferd, Schaf und Kalb führt es zu einem leichten PaCO_2 -Anstieg und einem leichten PaO_2 -Abfall sowie zu arteriellem pH-Wert-Abfall (WRIGHT 1982; AOUAD et al. 1981; MUIR u. HUBELL 1988; HÖRNCHEN 1981). Viele Autoren beschreiben das Auftreten von typischen apneustischen Atemmustern unmittelbar nach der Ketaminapplikation. Dabei kommt es zu einer verlängerten keuchenden Inspiration, gefolgt von extrem kurzen ineffizienten Expirationen (PUROHIT et al. 1981).

Bei allen Spezies sind der Laryngeal-, Pharyngeal- und die meisten Schutzreflexe während der Ketaminanarkose erhalten. Trotzdem ist eine endotracheale Intubation sehr leicht möglich (SCHMIDT-OECHTERING et al. 1990).

Die Speichelsekretion wird durch Ketamin ebenfalls stimuliert und kann jedoch durch Atropin unterdrückt werden.

2.2.6 Unerwünschte Ketaminwirkungen

Unter den unerwünschten Nebenwirkungen des Ketamin-Razemates stehen die beim Menschen auftretenden psychomimetischen oder Traumreaktionen im Vordergrund. Diese treten bei Monoanästhesien regelmäßig auf und werden in etwa 80 % der Fälle als unangenehm empfunden (RUMPF 1969).

Beim Tier ist die kataleptische Wirkung des Ketamins, die sich in Muskelzittern und tonisch klonischen Krämpfen äußern kann, unerwünscht (GREEN et al. 1981).

2.2.7 Ketamin-Razemat und seine Enantiomere

Ketamin besitzt ein optisches Zentrum und deshalb existieren zwei optische Isomere oder Enantiomere. Klinisch wird Ketamin als Razemat eingesetzt.

Je nach der Drehung des polarisierten Lichts wird eine rechts- (+) und eine linksdrehende (-) Form unterschieden, wobei die räumliche Anordnung am asymmetrischen Zentrum durch die vorgesetzten Buchstaben R und S gekennzeichnet wird. Trotz der gleichen physikalisch-chemischen Eigenschaften haben die beiden Moleküle aufgrund von biologischen Wirkunterschieden verschiedene pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften. Diese Unterschiede betreffen vor allem die Rezeptoraffinität und den Metabolismus.

Das (S)-Ketamin soll eine größere anästhetische Potenz verbunden mit geringeren Nebenwirkungen, wie Erholungszeit und psychomimetische und motorische Anfälle, als die (R)-Form des Ketamins oder das Razemat besitzen. Das Verhältnis der anästhetischen Potenz von (S)-Ketamin zu (R)-Ketamin ist wie 3:1. Es wird erwartet, dass reduzierte Dosen von (S)-Ketamin zu einer kürzeren Wirkungsdauer und zu geringeren Nebenwirkungen wie respiratorische Depression, Erholungszeit und psychomimetische Anfälle führen (MUIR u. HUBELL 1988).

2.3 Pharmakologie und Wirkung des Xylazins

2.3.1 Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften

Xylazin wurde erstmalig 1962 als Versuchspräparat BAY VA 1470 während Entwicklungsarbeiten mit 1,3-Thiazinen im Institut für Pharmakologie der Farbenfabriken Bayer AG hergestellt.

Chemisch stellt das Xylazin 2-(2,6 Di-methylphenylamin)-4-H-5,6-dihydro-1,3thiazinhydrochlorid dar.

Xylazin liegt als Hydrochlorid in Form von farblosen bitter schmeckenden Kristallen vor. Die Löslichkeit in Wasser und Methanol ist gut, dagegen ist es in Chloroform und Aceton schlecht löslich.

Summenformel: $C_{12}H_{16}N_2S \times HCl$

Molekulargewicht: 256,8

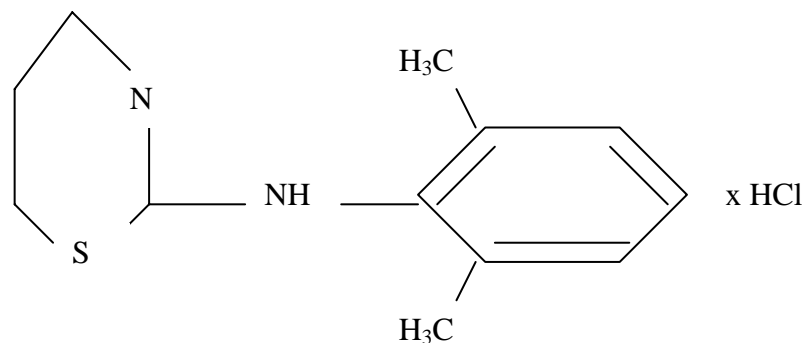


Abbildung 2: Strukturformel des Xylazins (nach SAGNER et al. 1968)

2.3.2 Wirkungsmechanismus und allgemeines pharmakologisches Profil des Xylazins

Xylazin ist ein intramuskulär und intravenös applizierbares Arzneimittel. Es wirkt mit tierartigen Unterschieden gleichzeitig sedativ-hypnotisch, analgetisch und zentral muskelrelaxierend (BOOTH 1988; LÖSCHER et al. 1991).

Die pharmakologischen Wirkungsqualitäten sind nicht einfach zuzuordnen und zu erklären (LÖSCHER et al. 1991). FREY und LÖSCHER (1996) ordnen es als adrenerge Agonisten der Gruppe der sedativ-hypnotisch wirksamen Analgetika zu.

Xylazin ist ein selektiv wirkendes α -Sympathomimetikum, wie Oxymetazolin oder Xylometazolin, hat aber im Gegensatz zu diesen Wirkstoffen zusätzlich zur peripheren Wirkung auch eine zentrale Wirkungskomponente.

Adrenorezeptoren, über welche Adrenalin, Noradrenalin und verwandte sympathomimetische Wirkstoffe ihre Wirkungen entfalten, werden aufgrund ihrer pharmakologischen Charakteristika in α - und β -Typen eingeteilt (AHLQUIST 1948). Die weitere Unterteilung der α -Rezeptoren hatte eine anatomische Grundlage. STARKE (1975) und LANGNER (1977) klassifizierten postsynaptisch gelegene α -Rezeptoren als α_1 und praesynaptisch

lokalisierte Rezeptoren als α_2 . In weiteren Untersuchungen fand u. a. DREW (1978), dass in Effektor-Organen α_2 -Rezeptoren auch postsynaptisch vorkommen. Zuletzt wurden drei pharmakologisch unterscheidbare Subtypen von α_2 -Adrenorezeptoren identifiziert: α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} (RUSKOAHO 1986). Die funktionelle Zuordnung dieser Subtypen ist aber bislang weitgehend unbekannt (BYLLUND 1988).

Die α_2 -adrenergen Rezeptoren finden sich in verschiedenen Geweben und vermitteln zusammenhängende Reaktionen (MAZE u. TRANQUILLI 1991). Im Gehirn und in peripherem Gewebe sind α_2 -Adrenorezeptoren an sympathischen Nervenendigungen lokalisiert, wo sie die Noradrenalinfreisetzung regulieren. Sie wurden auch postsynaptisch in der glatten Gefäßmuskulatur gefunden, wo sie gleich den α_1 -Adrenorezeptoren die Vasokonstriktion vermitteln (siehe Tabelle 3). Die intrazelluläre Übertragung der Wirkung der α_2 -Adrenorezeptoren basiert biochemisch auf verschiedenen second-messenger-Systemen (cAMP, G-Protein, Adenylatcyclase).

Die Wirkungen des Sympathikus sind abhängig von der Verteilung von α - und β -Adrenorezeptoren in den jeweiligen Organen.

Das 1962 entwickelte Xylazin stellt eine Weiterentwicklung des vorwiegend humanmedizinisch angewendeten Imidazolinderivats Clonidin dar. Dies ist ein Antisymphathikotonikum, penetriert ins ZNS und hat eine höhere Affinität zu prä- und postsynaptischen α_2 -Rezeptoren als zu α_1 -Rezeptoren. Antisymphathikotonika reduzieren im Gegensatz zu Adrenolytika die Aktivität des sympathischen Nervensystems nicht durch Blockade von Adrenorezeptoren, sondern durch Beeinflussung von Steuerzentren der Sympathikusaktivität innerhalb des ZNS durch Aufhebung der Speicherfähigkeit noradrenerger Varikositäten für Noradrenalin oder durch Hemmung der Noradrenalinfreisetzung aus noradrenergen Varikositäten. Antisymphathikotonika führen zu einer Senkung der Noradrenalinfreisetzung aus Varikositäten und folglich zur Reduktion der Stimulation postsynaptischer Adrenorezeptoren und so zu einem geringeren Tonus des Sympathikus.

Xylazin wirkt vor allem an präsynaptisch lokalisierten α -Rezeptoren des ZNS, wobei die Beeinflussung peripherer α -Adrenorezeptoren zum gesamten Wirkungsspektrum beiträgt. Nach neueren Erkenntnissen wird Xylazin den α_2 -Agonisten zugeordnet, wodurch dessen Wirkungen besser verständlich werden (SCHMIDT-OECHTERING 1991). Xylazin wirkt aktivierend auf die im Körper weit verbreiteten α_2 -Rezeptoren, besitzt daneben aber auch eine geringe Wirkung auf α_1 -Rezeptoren (KOBINGER u. PICHLER 1982).

Weiterhin wird eine Beeinflussung von Opioidrezeptoren angenommen (MASTRIANI 1989). Xylazin wirkt stark analgetisch (NOLAN et al. 1987; LANE 1970). Die Wirksamkeit ist dabei von der Tierspezies, Applikationsart und Dosis abhängig und vergleichbar mit der des Morphins (KRONEBERG 1967; SAGNER et al. 1968). Nach KNIGHT (1980) ist die Xylazin induzierte Analgesie vor allem im viszeralen Bereich ausgeprägt, an den Extremitäten ist sie dagegen am geringsten. Ebenso tierartspezifisch ausgeprägt ist die zentraldämpfende und hypnotische Wirkung, wobei nach SAGNER et al. (1968) höhere Tiere wie Hund und Katze wesentlich empfindlicher sind als niedere Laboratoriumstiere. Der bewirkte schlafartige Zustand der Tiere hat nach Untersuchungen von HOFFMEISTER (1968) große Ähnlichkeit mit dem natürlichen Schlaf. Es finden sich keinerlei Symptome einer Narkose.

Die muskelrelaxierende Wirkung des Xylazins beruht auf einer zentralen Hemmung der interneuronalen Erregungsübertragung (SAGNER et al. 1968). Nach KRONEBERG (1967) entfaltet Xylazin seine Wirksamkeit im ZNS, indem es die Erregungsübertragung sowohl in adrenergen als auch in cholinergen Synapsen hemmt.

Die α_2 -Rezeptoren spielen eine Rolle bei der Regulation der Blutglukosekonzentration, der Pupillenweite, des Grades des Wachseins, der Elektrolytaborption im Gastrointestinaltrakt und des Blutdruckes (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Mit α_2 -Adrenorezeptoren assoziierte physiologische Funktionen (SCHEININ u. MACDONALD 1989)

| Lokalisation | Funktion |
|--|--|
| Fettgewebe | Hemmung der Lipolyse |
| ZNS | Neurotransmission, komplexe Wirkungen |
| endokrine Organe Adenohypophyse | Stimulation der Freisetzung von Wachstumshormonen |
| Pankreas | Hemmung der Insulinfreisetzung |
| Niere | Hemmung der Reninfreisetzung |
| Auge | Verminderung des Augeninnendruckes |
| Thrombozyten | Stimulation der Plättchenaggregation |
| präsynaptische sympathische und parasymphatische Nervenendigungen | Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung |
| sympathische Ganglien | Hyperpolarisation |
| glatte Gefäßmuskulatur | Kontraktion |

Nach LANGNER (1977) kommen die α_2 -Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch vor. Die Stimulation von α_2 -Rezeptoren im zentralen Nervensystem bewirkt Sedation, eine verminderte lokomotorische Aktivität und eine Hemmung bedingter Reflexe (DOHERTY 1988).

Nach KULKA et al. (1993) und STENBERG (1989) ist die sedierende Wirkung der α_2 -Agonisten auf eine Stimulation spezifischer α -adrenerger Rezeptoren im Locus coeruleus, der am Boden des 4. Ventrikels liegt, zurückzuführen. Dieser enthält einen hohen Anteil noradrenalin-speichernder Neurone und ist für verschiedene regulatorische Prozesse, wie Aufmerksamkeit, Schlaf-Wach-Rhythmus, Orientiertheit, Lernverhalten, Gedächtnis, Stress und Schmerzwahrnehmung verantwortlich und an autonomen sowie endokrinen Prozessen beteiligt.

Die veterinärmedizinisch gebräuchlichsten α_2 -Agonisten sind das Xylazin, das Detomidin, das Medetomidin und das Romifidin. Diese Pharmaka zeigen die gleichen Hauptwirkungen und Nebenwirkungen, unterscheiden sich aber vor allem in der Wirkungsdauer, der Intensität verschiedener Nebenwirkungen und hinsichtlich der Rezeptoraffinität. Es bestehen starke Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen α_2 -Agonisten zwischen den einzelnen Tierspezies. Am empfindlichsten gegenüber der Xylazinwirkung ist das Rind, am unempfindlichsten ist das Schwein. Das Rind ist z. B. 10-mal empfindlicher gegenüber Xylazin als Pferde oder Hunde, aber etwa gleich empfindlich gegenüber Medetomidine wie

Hunde und etwa gleich empfindlich gegenüber Detomidin wie Pferde (MUIR u. HUBBELL 1988).

2.3.3 Resorption und Metabolismus

Xylazin wird nach intramuskulärer und intravenöser Applikation schnell resorbiert, über die Leber metabolisiert und ausgeschieden (GARCIA-VILLAR et al. 1981; GREENE u. THURMON 1988).

DUHM (1969) verabreichte radioaktiv markiertes Xylazin an Ratten, das zu 95 % mit einer α -Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von fünf Minuten resorbiert wurde. Bei intravenöser Verabreichung ist die Substanz nach zwei Minuten nicht mehr im Blut nachweisbar. Nach intramuskulärer Verabreichung wird Xylazin schnell absorbiert (GARCIA-VILLAR et al. 1981). Das Xylazin gelangt zuerst in das ZNS und in die Nieren, dann erfolgt innerhalb von 24 Stunden eine Umverteilung und Metabolisierung in Leber, Pankreas und Kopfdrüsen.

GARCIA-VILLAR et al. (1981) untersuchten das pharmakokinetische Verhalten von Xylazin beim Pferd, Rind, Schaf und Hund. Nach intravenöser Applikation nimmt der Plasmakonzentrationsabfall einen biphasischen Verlauf und lässt zusammen mit den pharmakokinetischen Daten auf ein offenes Zweikompartiment-Modell schließen (siehe auch Kapitel 2.2.3. und Tabelle 4).

Tabelle 4: Ausgewählte pharmakokinetische Daten des Xylazins bei den einzelnen Tierarten

| Tierart | $t_{1/2\alpha}$ in min | $t_{1/2\beta}$ in min | V_d in l/kg | Autor |
|---------|------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------------|
| Pferd | 5,9 | 49,5 | 2,45 | GARCIA-VILLAR et al. (1981) |
| Rind | 1,2 | 36,5 | 1,94 | GARCIA-VILLAR et al. (1981) |
| Schaf | 1,88 | 23,1 | 2,74 | GARCIA-VILLAR et al. (1981) |
| Hund | 2,56 | 30,1 | 2,51 | GARCIA-VILLAR et al. (1981) |

Das Rind ist gegenüber dem Xylazin wesentlich empfindlicher als andere Tierarten und benötigt zur Erzielung einer tiefen Sedation und Analgesie etwa 1/10 der Dosis, mit der beim Pferd gleiche Effekte zu erzielen sind. Diese Unterschiede in der Empfindlichkeit sind nach Meinung von GARCIA-VILLAR et al. (1981) nicht durch die Plasmakonzentration von Xylazin zu erklären, da diese beim Rind 6- bis 7-mal geringer ist als beim Pferd. Überdies sind bestimmte anhaltende Xylazineffekte beim Rind nicht mit pharmakokinetischen Daten des Xylazins bei dieser Tierart zu erklären, wie z. B. die Dauer der Hyperthermie von 18 Stunden und die Dauer der Hyperglykämie von 24 Stunden (GARCIA-VILLAR et al. 1981).

Schließlich konnten diese Untersucher nach intramuskulärer Applikation trotz eines ausgeprägten sedativen und analgetischen Effekts kein Xylazin im Plasma nachweisen. Die Autoren vermuten, dass die besondere Empfindlichkeit des Rindes eher auf den Metabolismus als auf eine spezielle Sensibilität gegenüber Xylazin zurückzuführen ist. Die schnelle Elimi-

nation ist wahrscheinlich eher auf einen intensiven Metabolismus als auf eine schnelle renale Ausscheidung von unverändertem Xylazin zurückzuführen (GARCIA-VILLAR et al. 1981). Die Ausscheidung unveränderter Substanz im Urin beträgt nach intramuskulärer Applikation beim Rind nur 1 % und ist nach sechs Stunden bereits abgeschlossen (PÜTTNER und SAGNER 1973). Dagegen weisen DUHM (1969) 8 % der applizierten Aktivität im 24-Stunden-Harn als unveränderte Substanz nach.

2.3.4 Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Die Wirkungen des Xylazins sind sehr unterschiedlich, weil sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus beeinflusst werden können (SCHMIDT-OECHTERING 1991).

Nach Xylazinapplikation kann es zu Herzrhythmusstörungen unterschiedlichen Ausmaßes kommen, die nach ca. 15 Minuten wieder zurückgehen (MUIR et al. 1977; GREEN et al. 1981; GRÄSSER et al. 1988). Die Substanz bewirkt eine Verlangsamung der HF bis hin zum partiellen AV-Block 1. Grades (SCHMIDT-OECHTERING 1991; WAGNER u. MUIR 1991).

Die Ursache dafür ist nach MUIR et al. (1977) der gesteigerte Vagotonus. Die Rhythmusstörungen treten immer zusammen mit der initialen Blutdrucksteigerung auf und verlieren sich bei dem darauf folgenden Blutdruckabfall. Das HZV kann infolge der Bradykardie und des erhöhten peripheren Widerstandes bis zu 30 % gesenkt sein.

Die meisten Autoren verzeichnen nach der Xylazinapplikation eine Abnahme der HF zwischen 30 % und 50 % gegenüber dem Ausgangswert (ROSENBERGER u. HEMPEL 1968; CLARKE u. HALL 1969; GORANOV et al. 1971; CAMPBELL et al. 1979). SAGNER et al. (1968) finden dagegen eine konstante bis leicht verminderte HF beim Rind nach intramuskulärer Applikation von 0,25mg Xylazin/kg KG.

Xylazin bewirkt in sedativen Dosen eine Verminderung des HZV (CAMPBELL et al. 1979; KUMAR u. THURMON 1976).

Das Xylazin besitzt ähnlich wie der chemisch verwandte α_2 -Agonist Clonidin, der in der Humanmedizin als Antihypertonicum eingesetzt wird, eine blutdrucksenkende Komponente. Bei vielen Spezies verursacht intravenös oder intramuskulär verabreichtes Xylazin einen kurz dauernden arteriellen Blutdruckanstieg, der von einer länger dauernden Hypotension und Bradykardie gefolgt wird (KLÖS u. GÖLTHENBOTH 1970; GARNER et al. 1971; KERR 1972; KLIDE 1975; MUIR et al. 1978; GRÄSSER et al. 1988). SAGNER et al. (1968) und GORANOV et al. (1971) stellen einen 15-20 %igen Blutdruckabfall nach einer Xylazindosierung von 0,2-0,25 mg/kg KG fest. Bei einer Dosierung von 0,05- 0,1 mg/kg KG Xylazin intramuskulär stellen GORANOV et al. (1971) beim Rind keine wesentlichen Veränderungen, in manchen Fällen sogar eine kurz dauernde Erhöhung des arteriellen Blutdruckes fest. TRACHSEL und SCHATZMANN (1984) beobachten bei den meisten Kühen einen leichten initialen Anstieg und danach einen statistisch signifikanten systolischen und diastolischen Blutdruckabfall um durchschnittlich 15-20 mmHg. CAMPBELL et al. (1979) verzeichnen beim Kalb keinen biphasischen Verlauf, jedoch einen deutlichen Blutdruckabfall. Der initiale Blutdruckanstieg wird auf eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes durch die Erregung peripherer α -Rezeptoren zurückgeführt, die folgende Bradykardie auf eine reflektorische Vagotonie (LENDER et al. 1971; MUIR u. HUBBELL 1988; LÖSCHER et al. 1991). Die folgende und länger dauernde Hypotension und Bradykardie werden scheinbar durch die zentralen α_2 -adrenergen Effekte des Xylazins bzw. durch eine zentralnervöse Senkung des Sympathikotonus hervorgerufen (CLARKE u. HALL 1969; HSU u. MCGRUDER 1985; GREENE u. THURMON 1988).

2.3.5 Wirkungen auf das respiratorische System

Die durch Xylazin verursachten respiratorischen Effekte scheinen zwischen den einzelnen Spezies zu variieren.

Unter der Xylazinwirkung kommt es beim Rind zu einer Verminderung der Atemfrequenz (AF) (AZIZ u. CARLYL 1978). Nach SAGNER et al. (1968) bedeutet die Verlangsamung der Atmung eine Einstellung auf den Ruhewert, wohingegen BOLLWAHN und VASKE (1970) dem Xylazin beim Rind eine spezifische atemdepressive Wirkung zuschreiben. Im Durchschnitt sinkt die AF beim Rind nach der Xylazinapplikation um 25-50 % (BOLLWAHN u. VASKE 1970; GORANOV et al. 1971; TRACHSEL u. SCHATZMANN 1984), was zu einem Abfall des PaO₂ führt.

Etwa 90 bis 120 Minuten post applikationem (p. appl.) kommt es meist wieder zu einem Anstieg der AF (VLACHOS et al. 1972; STEINER 1980). Nach fünf bis sechs Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht (VLACHOS et al. 1972).

Mehrere Autoren berichten über eine zunehmende Atemtiefe, ein lauterer Atmen und das Auftreten von respiratorischen Nebengeräuschen wie Stöhnen, Brummen und Schnarchen während der Xylazinwirkung (BAUMEISTER 1970; VLACHOS et al. 1972; STEINER 1980).

Nach Untersuchungsergebnissen von WITTKKE u. SCHÄFER (1971) kommt es zu einer Verminderung der Atemzug- und Atemzeitvolumina.

Beim Hund, bei der Katze und beim Pferd führen sedative Xylazindosen zwar zu einer verminderten AF aber nicht wie beim Rind zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) (MUIR et al. 1977; HSU u. MCGRUDER 1985; DUNKLE et al. 1986; RECTOR et al. 1996).

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) und der pH-Wert sind ebenfalls nur gering verändert. MCCASHIN (1975) fand bei seinen Untersuchungen beim Pferd keine signifikanten Unterschiede im pH-Wert, PaO₂, PaCO₂, Atemzug- und Atemminutenvolumina sowie in den Parametern des Säure-Basen-Haushalts.

2.3.6 Unerwünschte Xylazinwirkungen

Die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung des Xylazins besteht in der starken Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, was sich in einer Bradykardie, arterieller Hypotension und einer Verminderung des HZV niederschlägt (siehe 2.4.4).

Des Weiteren kommt es unter Xylazineinfluss, bedingt durch eine gehemmte Freisetzung von adiuretischem Hormon, zu einer gesteigerten Harnproduktion. Xylazin bewirkt eine Hyperglykämie und über eine Stimulation von α_2 -Rezeptoren beeinflusst Xylazin die glatte Muskulatur am Darm (stark verminderte Darmmotilität) und am Uterus im Sinne einer Stimulation der Uterusmuskulatur vor allem im letzten Drittel der Trächtigkeit (HSU u. HUMMEL 1981; HEMPEL 1970). Beim Wiederkäuer wird die Pansenmotilität negativ beeinflusst.

Ein weiterer Nachteil des Xylazins besteht in seiner starken Wirkungsabhängigkeit vom Erregungszustand der Tiere. Bei stark erregten Tieren bleibt die Xylazinwirkung aus oder ist stark vermindert. Ein weiterer Nachteil ist, dass die sedativ-hypnotische Wirkung durch starke äußere Reize durchbrochen werden kann (FRITSCH 1970; MCCASHIN 1975; GREEN et al. 1981).

2.3.7. Verträglichkeit und Toxizität

Die lokale und allgemeine Verträglichkeit von Xylazin nach i. m.- und i. v.-Verabreichung in den therapeutischen Dosen ist gut (SAGNER et al. 1968; ROSENBERGER u. HEMPEL 1968; GORANOV et al. 1971). Auch bei Nachdosierungen bis zu einer Gesamtdosis von 1,25 mg/kg KG stellten ROSENBERGER u. HEMPEL (1968) beim Rind weder örtliche noch bedrohliche Nebenwirkungen allgemeiner Art fest.

Nach mehrmaliger Applikation von Xylazin kam es nur während der Xylazinwirkung zu einer verminderten Futteraufnahme jedoch insgesamt zu keiner Gewichtsreduktion (SAGNER et al. 1968).

Aufgrund der lokalanästhetischen Wirkung von Xylazin werden kurze Zeit nach der Injektion von 0,5-5 %igen Lösungen keine Schmerzreaktionen beobachtet (SAGNER et al. 1968).

Bei den von SAGNER et al. (1968) durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich der chronischen Toxizität von Xylazin über zwei Wochen blieben sowohl die labordiagnostischen Leberfunktions- und Blutwerte sowie die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung ohne besonderen Befund.

2.3.8 Alpha-2-Adrenorezeptorantagonisten

Die zentralen und peripheren Wirkungen der α_2 -Agonisten lassen sich durch die Gabe von entsprechenden spezifischen Antagonisten aufheben. Dies ist von besonderem Interesse z. B. beim Wiederkäuer, bei dem ein unnötig langes Verweilen in Seitenlage schwerwiegende physiologische Auswirkungen hat.

Verwendet werden hauptsächlich das Idazoxan und das Atipamezol (HSU u. MCGRUDER 1985; DOHERTY et al. 1987; MORA 1993; SAKAGUCHI u. NISHIMURA 1996).

Bei der Antagonisierung der Wirkung von α_2 -Agonisten muss deren Pharmakokinetik beachtet werden, so dass der Antagonist nicht schneller eliminiert wird als der Agonist und es dadurch bedingt nicht zu einer Resedierung des Tieres kommt. Um die kardiovaskulären Xylazinwirkungen aufzuheben, müssen hohe Dosen der α_2 -Antagonisten appliziert werden (HSU u. MCGRUDER 1985; THOMPSON u. KERSTING 1991).

2.4 Ketamin-Xylazin-Narkose

Die intravenöse Narkose durch die Kombination von Xylazin und Ketamin ist seit einigen Jahren bekannt und wird bei einer Vielzahl von Tierarten angewendet. Ihre Vorteile sind vor allem eine hervorragende Analgesie bei geringer Kreislaufdepression, eine „weiche Narkoseeinleitung“ und eine kurze ruhige Aufwachphase (SCHMIDT-OECHTERING et al. 1990; CORSSSEN u. DOMINO 1966; HENSEL et al. 1972). Das Verfahren ist als praxisgerecht einzustufen, da für die Durchführung der Narkose gerätetechnisch ein geringer Aufwand erforderlich ist und sowohl Xylazin als auch Ketamin intramuskulär oder intravenös verabreichbar sind.

Ketamin ist in der Veterinärmedizin als Anästhetikum weit verbreitet. Verschiedene Autoren berichteten über dessen Einsatz bei der Katze (HÖRNCHEN 1981), beim Hund (KOLATA u. RAWLINGS 1982; BENSON et al. 1985; HASKINS et al. 1986), beim Schwein (TRANQUILLI u. THURMON 1983; TRIM u. GILROY 1985; THURMON u. GREENE 1986), beim Pferd (MUIR et al. 1977, 1978; SCHMIDT-OECHTERING et al. 1990; MCCARTY u. TRIM 1990), bei der Ziege (KUMAR u. THURMON 1976), beim Schaf (WATERMAN u. LIVINGSTON 1978 a, b) und beim Rind (WATERMAN 1981, 1983; RINGS u. MUIR 1982).

Um die unerwünschten Nebenwirkungen des Ketamins, wie erhöhter Muskeltonus und spontane Bewegungen während der Narkose zu vermeiden, wird es meist mit einem stark muskelrelaxierend wirkenden Arzneimittel kombiniert. Beim Rind ist hier Xylazin das Mittel der Wahl (MITCHELL 1975), dessen Auswirkungen auch beim Kalb gut untersucht sind (CAMPBELL et al. 1979).

Die alleinige Applikation der Arzneimittel führt zu den unter 2.3 und 2.4 beschriebenen hämodynamischen und respiratorischen Veränderungen. Die Kombination beider Arzneimittel zur intravenösen Anästhesie führt aufgrund der verschiedenen Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen je nach Dosierung, Tierart und Applikationsart zu anderen hämodynamischen und respiratorischen Auswirkungen als bei der Verabreichung der Monosubstanzen.

RINGS und MUIR (1982) untersuchten die Auswirkungen von intramuskulär verabreichtem Xylazin in einer Dosierung von 0,088 mg/kg KG in Kombination mit 4,4 mg Ketamin je kg KG beim Kalb (siehe Tabelle 5). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Kombination von Xylazin und Ketamin intramuskulär in der o. g. Dosierung verabreicht, zu minimalen hämodynamischen Veränderungen führt. Die Herzfrequenz, arterieller Blutdruck und das Herzzeitvolumen veränderten sich nicht. Der mittlere arterielle Blutdruck war 15 min nach der Arzneimittelapplikation erniedrigt. Dagegen kam es zu signifikanten Veränderungen respiratorischer Parameter. Die Atemfrequenz und der PaCO₂ waren signifikant erhöht, der PaO₂ war signifikant erniedrigt. Die Narkose selbst wurde als gut bis sehr gut eingeschätzt.

Die kardiovaskulären Effekte nach alleiniger Ketaminapplikation, wie erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck, sind nach Untersuchungen von WATERMAN und LIVINGSTON (1978) beim Schaf das Resultat der stimulierenden Wirkung von Ketamin auf das ZNS. Die Arbeiten von IVANKOVICH et al. (1974) zeigen ebenfalls, dass die Kardiostimulation kein Ergebnis einer Wirkung von Ketamin an Barorezeptoren ist, wie in früheren Untersuchungen von DOWDY und KAYA (1968) vermutet wurde. Gut untersucht ist die exzitatorische Wirkung von Ketamin auf das ZNS (WONG u. JENKINS 1974). Diese Theorie unterstützt auch die Beobachtung von IVANKOVICH et al. (1974), wo nach vorheriger Barbituratapplikation der kardiovaskulär stimulierende Effekt von Ketamin aufgehoben ist. Die initiale Depression des arteriellen Blutdruckes nach intravenöser Verabreichung von Ketamin ist dagegen wahrscheinlich auf einen direkten depressiven Effekt der Substanz auf das Myokard zurückzuführen. In höheren Dosierungen übersteigt die myokardial depressive Wirkung des Ketamins dessen zentral stimulierenden Effekt, wohingegen bei niedrigeren Dosierungen die myokardiale Depression weniger intensiv ist, so dass die zentrale Kardiostimulation mehr zum Tragen kommt (WATERMAN u. LIVINGSTON 1978 a; THURMON et al. 1973; MOECKE 1981).

Xylazin hingegen bewirkt in sedativen Dosen eine unmittelbare Verminderung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und der Atemfrequenz (CAMPBELL et al. 1979; KUMAR u. THURMON 1976).

Durch die Kombination von Xylazin und Ketamin werden z. T. wesentliche Wirkungen der einzelnen Arzneimittel abgeschwächt. So fanden WATERMAN (1981) und TRABER et al. (1971) bei der Anästhesie von Kälbern mit Xylazin und Ketamin, dass die xylazininduzierte Bradykardie und Verminderung des Herzzeitvolumens durch die anschließende Gabe von Ketamin mit seinem kardiostimulierenden Effekt ausgeglichen wird.

TRIM und GILROY (1985) anästhesierten Schweine mit 1 mg/kg Xylazin und 10 mg Ketamin je kg KG intravenös und fanden ein um 43 % reduziertes HZV fünf Minuten post applikationem mit einem leichten Abfall der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes. Alle anderen gemessenen Parameter wie PAP, TPR, pH und PaO₂ waren ohne signifikante Veränderungen. Im Gegensatz zu KOLATA und RAWLINGS (1982), die eine Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes (TPR) beim Hund nach intravenöser Xylazin-Ketamin-Narkose fanden, konnte diese Erhöhung beim Schwein durch TRIM und GILROY (1985)

nicht festgestellt werden. Nach einer intravenösen Infusion von Guaifenesin, Xylazin und Ketamin beim Schwein fand THURMON (1986) einen erhöhten $P_{art.}$ und systemischen Gefäßwiderstand aber eine verminderte HF. Der Herzzeitvolumenindex (CI) fiel fünf Minuten nach Beginn der Infusion signifikant ab, um anschließend wieder auf den Ausgangswert anzusteigen.

KOLATA und RAWLINGS (1982) verabreichten Hunden 0,04 mg/kg KG Atropin und 1,1 mg/kg KG Xylazin und 11 mg/kg KG Ketamin intravenös und fanden eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes, wohingegen der CI signifikant erniedrigt war. Die erhöhte Herzfrequenz führen sie auf den vagolytischen Effekt von Atropin und auf die chronotrope Wirkung von Ketamin zurück. Da es zu keiner verminderten HF kam, erklären sich die Autoren den erniedrigten CI durch den direkt myokardial depressiven Effekt von Xylazin und Ketamin.

HASKINS et al. (1986) untersuchten die Auswirkungen einer Gabe von 1 mg/kg Xylazin gefolgt von 10 mg/kg KG Ketamin intravenös ohne vorherige Atropinisierung beim Hund. Diese Untersucher fanden einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz nach Xylazingabe, wobei die folgende Ketaminapplikation zu einer Erhöhung der Herzfrequenz über die Ausgangswerte führte, die sich drei Minuten nach Ketaminapplikation wieder auf die Ausgangswerte normalisierten.

Das HZV war nach der Xylazinapplikation signifikant vermindert und erhöhte sich dann signifikant nach Ketamingabe, blieb aber insgesamt über dem Ruhewert. Der arterielle Blutdruck war nach Ketamingabe signifikant gegenüber den Ausgangswerten erhöht.

In weiteren Untersuchungen an Hunden fanden BENSON et al. (1985) nach einer Infusion von Guaifenesin, Ketamin und Xylazin als einzige signifikante kardiovaskuläre Veränderung einen erniedrigten CI um 33 %. SERTEYN (1993) fand bei Hunden nach einer Kombination von Medetomidin und Ketamin unmittelbar nach der Ketaminapplikation eine erhöhte HF, ein gestiegenes HZV und einen erhöhten mittleren arteriellen Blutdruck (MAP). Er führt das auf den erhöhten Sympathikotonus nach zentraler Stimulation durch Ketamin zurück.

MUIR et al. (1977) untersuchten die Auswirkungen einer intravenösen Gabe von 1,1 mg/kg KG Xylazin und 2,2 mg/kg KG Ketamin beim Pferd. Diese Untersucher fanden wie auch HALL und TAYLOR (1981) insgesamt stabile hämodynamische Verhältnisse in allen Versuchsgruppen. Bei allen Pferden blieb das HZV in normalen Grenzen. Auch der mittlere arterielle Blutdruck war unverändert bis leicht erhöht. Die Autoren führen das auf die dominierende sympathomimetische Wirkung des Ketamins zurück. Interessant ist das Ergebnis in Gruppe 2, in der es nach gleichzeitiger Gabe von Xylazin und Ketamin in einer Mischspritze zu keiner Verminderung der HF, AF und des HZV kam. Der Herzrhythmus war bis auf ein Pferd nicht verändert.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Untersuchungen bei der intravenösen Xylazin-Ketamin-Narkose auf insgesamt stabile hämodynamische Verhältnisse schließen. Die kardiodepressiven Eigenschaften von Xylazin und Ketamin sind vorwiegend dosisabhängig und abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit.

Tabelle 5: Dosierungen von Xylazin und Ketamin beim Wiederkäuer

| Tierart | Xylazin Dosis in mg/kg KG | Ketamin Dosis in mg/kg KG | Applikationsart | Autor |
|----------------|--|--|------------------------|--------------------------------|
| Schaf | 0,11 | 2,2; 5; 11,6; u.22 | i.v. | LIN et al. (1997) |
| | | 22-44 | i.v. | THURMON et al. (1973) |
| | | 2 | i.v. | TAYLOR u. HOPKINS (1972) |
| Ziege | 0,22 | 11 | i.m. | KUMAR u. THURMON (1976) |
| | 0,22 | 2 | i.m. | IVANKOVICH et al. (1974) |
| | 0,22 | 11 | i.m. | KELLER u. BAUMAN (1976) |
| Rind | 0,22 | 1,5-4,6 | i.v. | TADMOR et al. (1979) |
| | 0,14 (i.m.) | 2,8 | i.v. | AOUAD et al. (1981) |
| | | 5 | i.v. | PEZZOLI u. DEL BLUE (1976) |
| | 0,22 | 11 | i.v. | KUMAR u. SINGH (1979) |
| | 0,05-0,2 | | i.m, i.v. | ROSENBERGER u. HEMPEL (1968) |
| | 0,1 | 2 | i.v. | FUENTES u. TELLEZ (1976, 1974) |
| | 0,4 | | i.m. | DOCKAL et al. (1975) |
| | 0,05-0,1 | | i.v. | CLARKE u. HALL (1969) |
| | 0,2-0,3 | | i.m. | KITZMAN et al.(1982) |
| | 0,04-1,6 | | i.m, i.v. | HOPKINS (1972) |
| Kalb | 0,2 | | i.m, i.v. | DOHERTY et al.(1987) |
| | 0,05 | | i.v. | GUARD u. SCHWARK (1984) |
| | 0,1 | 2 | i.v. | FUENTES u. TELLEZ (1976) |
| | 0,2 | 5 u. 10 | i.m. | WATERMAN (1983) |
| | 0,088 | 4,4 | i.m. | RINGS u. MUIR (1982) |
| | 0,022 | | i.m. | CAMPBELL et al. (1979) |

2.5 Physiologie der Herz-Kreislauf-Funktion

Die Regulation des Blutkreislaufs wird über humorale und neurale Mechanismen realisiert. Die Gesamtsituation richtet sich dabei nach dem Bedarf der Organe in der Peripherie. Die Organdurchblutung wird vor allem durch lokalchemische Einflüsse (Metaboliten) verändert (SCHMIDT u. THEWS 1995). Das Kreislaufregulationszentrum erhält afferente Nervenimpulse von Pressorezeptoren und Chemorezeptoren und leitet diese an höhere Zentren des Zwischenhirns und des Kortex weiter. Efferente Impulse des Kreislaufregulationszentrums gelangen vorwiegend über sympathische und parasympathische Nervenfasern zu den Erfolgsorganen. Wichtige Reflexe, wie der Pressor- und Depressorreflex, der Chemorezeptorenreflex, der Bainbridge-Reflex, der Bezold-Jarisch-Reflex, der Perikardreflex und der Diurese-Reflex tragen zu einer bedarfsgerechten und effektiven Herz-Kreislaufregulation bei (HARTMANN u. MEYER 1994).

Das Herz als zentrales Kreislauforgan unterliegt zahlreichen regulativen Einflüssen und ist außerdem zur Autoregulation in der Lage.

Die wesentliche Größe zur Charakterisierung der Förderleistung des Herzens ist das Herzzeitvolumen (HZV). Als HZV gilt die Blutmenge, die das Herz pro Zeiteinheit (meist eine Minute = Herzminutenvolumen) fördert. Das HZV ist das Produkt aus Schlagvolumen und HF und schwankt sehr stark in Abhängigkeit von der körperlichen Belastung. Die Blutmenge, die in einer Herzkammer vorhanden ist, bezeichnet man als Ventrikelvolumen. Das Ventrikelvolumen kann in das enddiastolische Volumen (EDV), das Schlagvolumen (SV) und das endsystolische Volumen (ESV) unterteilt werden. Das SV ist die Blutmenge, die bei einem Herzschlag aus dem Ventrikel ausgetrieben wird. Es entspricht der Differenz zwischen EDV und ESV. Das enddiastolische Volumen ist die Blutmenge, die am Ende der Diastole im Ventrikel vorhanden ist. Das endsystolische Volumen ist die Blutmenge, die am Ende einer Systole noch im Ventrikel zurückbleibt. Das ESV kann noch in das systolische Reservevolumen und das Residualvolumen unterteilt werden, wobei das Residualvolumen die Blutmenge darstellt, die das Herz unter keinen Umständen auswerfen kann. Der Auswurf des systolischen Reservevolumens ist Voraussetzung für die schnelle Anpassung des HZV an sich ändernde Perfusionsbedingungen in der Peripherie.

Die Pumpfunktion des Herzens wird normalerweise so reguliert, dass das pro Zeiteinheit über die Aorta ausgeworfene Volumen zu jedem Zeitpunkt genau die Bedürfnisse der zu versorgenden Gewebe deckt. Die Anpassung an wechselnde Bedürfnisse kann zu einer 4-5 fachen Steigerung des HZV gegenüber dem Ruhewert führen. Die Durchblutung der Organe wird dabei deren Stoffwechsel, d. h. ihrem O₂-Verbrauch und der CO₂-Produktion angepasst. Das HZV verändert sich dabei etwa proportional mit der Sauerstoffaufnahme bzw. der Kohlendioxidabgabe.

Die Anpassung des HZV an die wechselnden Bedürfnisse des Körpers kann durch eine Änderung des SV oder der HF hervorgerufen werden. Dabei kann das SV über zwei verschiedene Wege gesteigert werden: zum einen über den Frank-Starling-Mechanismus und zum anderen über den Sympathikotonus. Der Frank-Starling-Mechanismus besagt, dass die Spannungsentwicklung des Herzmuskels entscheidend von seiner Vordehnung abhängig ist. In einem bestimmten Bereich führt eine Zunahme der Vordehnung des Muskels zu einer Steigerung der entwickelten Muskelspannung.

Ein erhöhter Blutzuffluss zum Herzen führt zu einem steigenden enddiastolischen Volumen im rechten Vorhof. Dadurch nimmt die diastolische Ventrikelfüllung und der Ventrikeldruck zu und damit die Vordehnung der Herzmuskelfasern. Ähnlich wie bei einer Volumenbelastung (gesteigerte Vorlast) führt auch eine Druckbelastung (gesteigerte Nachlast) am Herzen zu

einer stärkeren Vordehnung der Muskelfasern. Bei einer Erhöhung des diastolischen Aortendruckes öffnen sich die Aortenklappen erst bei dem erhöhten Druck und es kommt dadurch zu einem endsystolisch erhöhten Ventrikelvolumen und Ventrikeldruck. Das Herz kann so über den Frank-Starling-Mechanismus bei einem erhöhten Aortendruck ein nahezu gleiches Schlagvolumen auswerfen. Der Frank-Starling-Mechanismus ermöglicht damit langfristig eine genaue Abstimmung zwischen HZV und venösem Blutangebot.

Der zweite wichtige Mechanismus zur Steigerung des HZV ist der Herzsympathikus (GUYTON 1968). Die Zunahme der Förderleistung bei Sympathikusaktivierung wird durch dessen herzkraft- und herzfrequenzsteigernde Wirkung bedingt (positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung). Im Unterschied zum Frank-Starling-Mechanismus ist die positiv inotrope Wirkung des Sympathikus unabhängig von der Vordehnung der Herzmuskelfasern. Das HZV ist insgesamt von vier Faktoren abhängig: 1. der Vordehnung, gekennzeichnet durch den enddiastolischen Druck, 2. der Nachlast, die im Wesentlichen dem Druck in der Aorta entspricht, 3. der Herzfrequenz und 4. der Inotropie.

Die über Adrenalin und Noradrenalin weiterhin vermittelten Sympathikuseffekte bewirken eine Steigerung der Erregbarkeit der Herzmuskulatur (positiv bathmotrope Wirkung).

Die HF wird wesentlich vom Tonus des vegetativen Nervensystems beeinflusst. Eine Aktivitätssteigerung des Nervus sympathicus führt zu einer Steigerung der HF, wohingegen vermehrte Impulse des Nervus vagus das Gegenteil bewirken. Durch die Mechanismen der kardialen Autoregulation bewirkt ein gesteigerter Blutzuffluss zum Herzen ebenfalls eine Erhöhung der Herzfrequenz. Daneben wird das HZV auch durch die Effekte vieler Pharmaka direkt oder indirekt beeinflusst (STEFFEY u. HOWLAND 1979; KREUSCHER 1973).

Der Blutdruck wird definiert als Kraft pro Flächeneinheit, die das Blut auf die Gefäßwand ausübt. Er ist die Summe des hydrostatischen und hydrodynamischen Druckes in jedem Abschnitt des Gefäßsystems. Der arterielle Blutdruck ist abhängig vom Schlagvolumen, von der HF und vom peripheren Widerstand. Viele Faktoren beeinflussen den arteriellen Blutdruck. Dazu zählen die Gefäßweite, die Gefäßwandelastizität, die Blutviskosität und das Blutvolumen. Der Blutdruck unterliegt atmungsbedingten Schwankungen durch die zentrale Kopplung und die gegenseitige Beeinflussung des Atmungs- und Kreislaufzentrums. Neben dem vegetativen Nervensystem haben zahlreiche exogene und endogene Faktoren Einfluss auf den Blutdruck. Für das Rind gelten folgende Werte für die HF (Tabelle 6), HZV (Tabelle 8) und arteriellen Blutdruck (Tabelle 7) als Richtwerte:

Tabelle 6: Physiologische Werte der Herzfrequenz beim Rind

| Tierart | Herzfrequenz in min⁻¹ | Autor |
|---------------------------|---|------------------------------|
| Rind (adult) | 60-80 | KOLB (1989) |
| Kalb 3 Monate 6 Monate | 90-105 80-100 | KOLB (1989) |
| Rind (adult) | 60-68 | JAKSCH u. GLAWISCHNIG (1990) |
| Kalb (adult) | 72-92 | JAKSCH u. GLAWISCHNIG (1990) |
| Rind (adult) | 60-86 | WAGNER et al. (1990) |

Tabelle 7: Physiologische Werte des arteriellen Blutdruckes beim Rind

| Tierart | Systolischer Blutdruck in mmHg | Diastolischer Blutdruck in mmHg | Mittlerer Blutdruck in mmHg | Autor |
|-----------------|---|--|--|-------------------------------------|
| Kalb | 98-128 | 68-99 | k. A. | SCHEUNERT u. TRAUTMANN (1987) |
| Kalb | 123 | 79 | 97 | AMORY et al. (1993) |
| Kalb | 148 | 107 | k. A. | WHITTOW u. ROBERTSHAW (1965) |
| Rind (adult) | 173 | 123 | 145 | TSCHUDI u. MARTIG (1989) |
| Rind (adult) | 119 | 64 | k. A. | OLSON u. BOOTH (1972) |
| Rind (adult) | k. A. | k. A. | 150 ±27 | WAGNER et al. (1990) |

Als Pulmonalarteriendruck wird der direkt im Truncus (Arteria) pulmonalis gemessene Blutdruck bezeichnet. Für diesen gelten folgende Richtwerte:

Tabelle 8: Physiologische Werte des Pulmonalarteriendruckes beim Rind

| Tierart | Systolischer PAP in mmHg | Diastolischer PAP in mmHg | Mittlerer PAP in mmHg | Autor |
|----------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Rind | k. A. | k. A. | 36±9 | WAGNER et al. (1990) |
| Rind | 40,6 | 20,1 | 26,6 | TSCHUDI u. MARTIG (1989) |
| Kalb | 32,5 | 11,4 | 20,5 | AMORY et al. (1993) |

Tabelle 9: Werte des HZV und CI verschiedener Autoren beim unsedierten Kalb modifiziert nach AMORY et al. (1993)

| Autoren | Anzahl der untersuchten Tiere | Meßmethode | KG in kg | Alter | HZV in l/min | CI in ml/min/kg |
|-----------------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------|--------------|---------------------|------------------------|
| STOWE u. GOOD 1960 | 15 | Farbstoffverdünnung | 86 kg (57-107) | Kälber | 10,6 ±2,5 | 123 ±13 (98-152) |
| MANOHAR et al. 1982 | 9 | k. A. | 150-173 | Kälber | k. A. | 113 ±14 |
| RINGS u. MUIR 1982 | 6 | Thermodilution | 47-123 | 3Wo.-4Mo. | k. A. | 63 ±26 |
| KUHLMANN et al. 1985 | 6 | Fick'sches Prinzip | 162 ±27 | Kälber | k. A. | 100 ±19 |
| WAGNER et al. 1990 | 9 | Thermodilution | 513-573 | Adulte | k. A. | 64 ±14 |
| GROSS et al. 1981 | 6 | k. A. | 40-80 | Kälber | 7,2 ±0,5 | 102 ±8 |
| GROSS et al. 1979 | 5 | k. A. | 45-70 | Kälber | 4,1 ±0,4 | 70 ±7 |
| GREENLESS et al. 1986 | 7 | Thermodilution | k. A. | 1-2 Mo. | 6,9 ±1,2 | k. A. |
| STENMARK et al. 1987 | 9 | Farbstoffverdünnung | k. A. | 15 Tage | 6,7 ±0,8 | k. A. |

2.6 Die Laparoskopie

2.6.1 Allgemeines

Die Laparoskopie ist eine Methode der MIC, die humanmedizinisch schon seit einiger Zeit angewendet wird. In letzter Zeit setzt sich ihr routinemäßiger Einsatz auch auf weiten Gebieten der Veterinärmedizin durch.

Einsatzgebiete der MIC in der Tiermedizin sind z. B. die laparoskopische Ovariektomie der Hündin, die Kastration kryptorcher Rüden und Hengste, die Thorakoskopie, diagnostische und chirurgische Arthroskopien, laparoskopische Hernienoperationen und diagnostische laparoskopische Eingriffe. Für die Durchführung laparoskopischer Eingriffe ist eine spezielle technische Ausstattung nötig, die aus einem Endoskop mit Kamera, einer Lichtquelle, einem Lichtleitkabel und einem Monitor besteht. Um während der LSK die Bauchdecke von den intraabdominalen Organen abzuheben, wird mit einer Veress-Nadel ein PP mit einem leicht diffussiblen Gas angelegt. Im Wesentlichen werden dazu derzeit vor allem CO₂ und N₂O verwendet. Der Vorteil von CO₂ gegenüber Lachgas liegt in der besseren Blutlöslichkeit, die mit einer geringeren Gasemboliegefahr bei versehentlicher intravasaler Insufflation von CO₂ verbunden wäre (CHAMBERLAIN 1984) und einer größeren Sicherheit gegenüber Sauerstoff. Die insufflierten Gasvolumina und die dadurch erzeugten intraabdominalen Drücke (IAP) variieren speziesabhängig und individuell und liegen zwischen 5 bis 20 mmHg. Mit Hilfe von Trokaren werden gasdichte Zugänge zu der erweiterten Bauchhöhle geschaffen, so dass mit verlängerten chirurgischen Instrumenten im OP-Feld manipuliert werden kann.

Die Erhöhung des IAP führt zu Druckveränderungen sowohl im Bauch als auch im Thoraxraum, die entscheidenden Einfluss auf physiologische respiratorische und hämodynamische Regelmechanismen ausüben. Die IAP-Erhöhung ist vergleichbar mit einer Ileussituation und mit extremer Blähung der Darmschlingen (BARNES et al. 1985). Um Organe, die vor dem Beckeneingang liegen, besser sichtbar zu machen, wird eine Kopftieflage zwischen 15° und 45° angestrebt. Die bei der sog. Trendelenburglagerung auftretenden pathophysiologischen Veränderungen sind komplex (WURST u. FINSTERER 1990; REMEDIOS et al. 1996; DUKE et al. 1996; FERGUSON et al. 1995). Wird das PP mit CO₂ angelegt (Kapnoperitoneum), kommt es zu einer CO₂-Resorption über die Bauchhöhle und damit zu einer Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts.

2.6.2 Kardiovaskuläre Veränderungen während der Laparoskopie

Die hämodynamischen Veränderungen unter dem PP sind markant und wurden sowohl beim Menschen (DIMMLER 1990, FOX et al. 1993) als auch beim Hund gut untersucht. Beim Menschen kommen die einzelnen Untersucher zu verschiedenen Ergebnissen (siehe Tabelle 10).

IVANKOVICH et al. (1975) und DUKE et al. (1996) untersuchten die kardiovaskulären Effekte des PP mit CO₂ oder N₂O bei IAP von 20-40 mmHg beim Hund. Die Tiere wurden einer i. v. Allgemeinanästhesie unter kontrollierter Beatmung mit 100 % Sauerstoff unterzogen. Die Autoren fanden die gleichen kardiovaskulären Veränderungen bei CO₂- und N₂O-Insufflation, wobei es nach Anlegen eines PP mit CO₂ oder N₂O zu einer progressiven Verminderung des HZV um 57 % bzw. 66 % des SV und des Blutflusses in der hinteren Hohlvene mit ansteigendem IAP kam. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der rechte Vorhofdruck, der Femoralvenendruck, die HF und der periphere Gefäßwiderstand (TPR) stiegen mit zunehmenden IAP an. Nach der Desufflation des Gases erhöhten sich das HZV

und der Fluss in der hinteren Hohlvene, um nach Sekunden wieder die Ausgangswerte wie vor der Insufflation zu erreichen. BARNES et al. (1985) kamen zu ähnlichen Ergebnissen und fanden bei einer schrittweisen Erhöhung des IAP bis 40 mm Hg einen linearen Anstieg des Femoralvenendruckes um etwa den gleichen Betrag. Weiterhin fanden sie einen Anstieg des rechten und linken Vorhofdruckes, wobei aber der intrathorakale Druck wesentlich stärker anstieg, woraus folgt, dass die Füllungsdrücke mit steigendem IAP abnahmen.

Durch den Anstieg des IAP kommt es zunehmend zu einer Kompression der venösen Gefäße im Bauchraum und damit zur Reduktion des venösen Rückflusses in der hinteren Hohlvene zum Herzen. Dies bedingt die Verminderung der Füllungsdrücke am Herzen. Außerdem steigt durch den erhöhten Druck auf die arteriellen und venösen Gefäße im Bauchraum der periphere Gefäßwiderstand (IVANKOVICH et al. 1975; WURST u. FINSTERER 1990; CRUZ et al. 1996).

Die Reduktion des HZV bei diesen tierexperimentellen Studien ist nach WURST und FINSTERER (1990) sowohl durch eine verminderte Vorlast als auch durch eine erhöhte Nachlast am Herzen bedingt. WINDBERGER et al. (1996) untersuchten die hämodynamischen Auswirkungen eines PP beim Edelschwein während einer Ketamin-Thiopental-Piritramid-Injektionsanästhesie unter kontrollierter Beatmung ohne jegliche chirurgische Stimulation. Diese Autoren fanden signifikant erhöhte venöse Drücke und signifikant erniedrigte arterielle Drücke sowie eine erniedrigte HF und ein erhöhtes HZV während des PP. Diese Veränderungen traten etwa zehn Minuten nach Anlegen des PP auf, während sich die Werte in den ersten zehn Minuten gegenläufig veränderten. In diesen Untersuchungen kam es zu signifikanten Veränderungen des peripheren Widerstandes (siehe auch Tabelle 10). Nach Ansicht von WINDBERGER et al. (1996) führt eine intraabdominale Gasinsufflation zu zwei hämodynamischen Haupteffekten: 1. zu einem erhöhten effektiven Füllungsdruck am Herzen, wodurch ein erhöhtes HZV bedingt wird und 2. zu einem verminderten effektiven Füllungsdruck am Herzen, bedingt durch einen erhöhten peripheren Widerstand.

Ähnliche Untersuchungen beim Menschen führten entweder zu vergleichbaren Ergebnissen wie bei diesen tierexperimentellen Studien, oder sie kamen zu völlig abweichenden Resultaten. MARSHALL et al. (1972) untersuchten die kardiovaskulären Auswirkungen der Insufflation bei der Laparoskopie an spontan atmenden Patienten unter allgemeiner Anästhesie. Die Untersuchungen wurden bei einem PP mit einem IAP von 15-20 cm H₂O und einer Kopf-Tief-Lagerung von 15° durchgeführt. Es kam zu keinen signifikanten HZV-Veränderungen, aber zu statistisch signifikanten Anstiegen des P_{art.}, des Zentralvenendruckes (ZVD), der HF und des P_aCO₂. Die Untersucher vermuten, dass der P_aCO₂-Anstieg bei spontan atmenden Patienten einen positiv inotropen Effekt auf das Myokard und eine pressorische Wirkung auf die peripheren Gefäße ausübt, wahrscheinlich bedingt durch eine Freisetzung von Katecholaminen. Den gestiegenen peripheren Gefäßwiderstand erklären sie zum einen mit dieser Katecholaminfreisetzung und zum anderen mechanisch bedingt durch den erhöhten Druck auf die abdominalen Gefäße. In einer weiteren Studie untersuchten die gleichen Autoren (MARSHALL et al. 1982) die kardiovaskulären Auswirkungen eines PP mit N₂O. Die untersuchten Patienten wurden ebenfalls einer Allgemeinanästhesie unterzogen und atmeten spontan. Der IAP in dieser Studie betrug 20 mmHg und die Schräglage 15°. In der Phase des PP mit N₂O-Insufflation kam es zu einem signifikanten Abfall des HZV um 24,5 %. Der P_{art.}, ZVD, und die HF waren signifikant erhöht. Das reduzierte HZV erklären sich MARSHALL et al. (1982) als Resultat von mechanischen und humoralen Faktoren. Durch den erhöhten IAP wird der venöse Rückstrom zum Herzen vermindert und gleichzeitig der periphere Gefäßwiderstand erhöht. Eine CO₂-Retention, verursacht durch eine verminderte Ventilation und sekundär durch direkte CO₂-Resorption aus dem Abdomen, führt zu einer erhöhten sympathischen Aktivität. Schließlich kann die gesteigerte Sympathikusaktivität auch mit der chirurgischen Manipulation zusammenhängen.

Tabelle 10: Veränderungen des HZV, P_{art.}, TPR und der HF bei erhöhtem IAP und Trendelenburglagerung (15° bis 35°) verschiedener Untersucher beim Hund, Schwein (Schw.) und Menschen (Msch.)

| Autor | Spezies | HZV- Änderung in % | HZV- Änderung in % | P _{art.} | TPR | HF |
|--|---------|-------------------------------------|--|-------------------|-------|----------|
| IVANKOVICH et al. (1975) n=13 | Hund | -57 bei 20 mmHg | -66 bei 40 mmHg | ↑ | ↑ | ↑ |
| BARNES et al. (1985) | Hund | -20 bei 20 mmHg | -36 bei 40 mmHg | ↑ | ↑ | = |
| MARSHALL et al. (1972) n=7, CO ₂ -Insufflation | Msch. | - 0,7 bei 20 cm H ₂ O | k. A. | ↑ | ↑ | ↑ |
| MARSHALL et al. (1982) n=8, N ₂ O-Insufflation | Msch. | -24 bei 20 cm H ₂ O | k. A. | ↑ | ↑ | ↑ |
| MOTEW u. IVANKOVICH (1973) n = 10 | Msch. | 0 | 0 | k. A. | k. A. | k. A. |
| JOHANNSEN et al. (1989) n = 8 | Msch. | k. A. | -20 bei 2 kPa, 3-4 l CO ₂ | = | ↑ | = |
| LENZ et al. (1976) n = 15 | Msch. | k. A. | -17 4-5 l CO ₂ | ↑ | k. A. | ↑ |
| KELMAN et al. (1972) n = 18 | Msch. | +10,5 bei 20 cm H ₂ O | -8,4 bei 40 cm H ₂ O | ↑ ↓ | k. A. | ↑ |
| WINDBERGER et al. (1996) | Schw. | ↓ bei 12 mmHg | k. A. | ↓ | ↑ | ↑ |

In einer Studie von KELMAN et al. (1972) an kontrolliert beatmeten Patienten unter Allgemeinanästhesie führten intraabdominale Druckerhöhungen bis 30 cm H₂O zu einem erhöhten HZV (Farbstoffverdünnungsmethode). Bei einem IAP über 40 cm H₂O kam es dagegen zu einem Abfall des ZVD und zu einem verminderten HZV. Die Autoren vermuten, dass bis zu einem IAP von 20 -30 cm H₂O der venöse Rückstrom zum Herzen erleichtert wird und damit

der rechtsatriale Füllungsdruck, repräsentiert durch den steigenden ZVD, erhöht ist. Gemäß dem Frank-Starling-Gesetz kommt es zu einer erhöhten enddiastolischen Sarkomerlänge und damit zu einem erhöhten SV. Ein intraabdominaler Druck über 40 cm H₂O führt dagegen zu einem venösen Pooling in den Beinen und damit zu einem reduzierten venösen Rückfluss zum rechten Herzen.

LENZ et al. (1976) führten Messungen mittels der Impedanz-Kardiographie an 24 Patientinnen durch. Die Untersucher fanden bei steigendem IAP einen Abfall des HZV und des SV, wobei das HZV im Mittel 17 % und das SV im Durchschnitt um 23 % fiel.

JOHANNSEN et al. (1989) berichten über eine mittlere Abnahme des HZV (Impedanz-Kardiographie) um etwa 20 % bei einem IAP von 15 mm Hg und einer Trendelenburgposition von 30°. Sie fanden keine signifikanten Veränderungen der HF und des P_{art.} aber einen Anstieg des TPR um 50 %.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das HZV beim Menschen im Gegensatz zu dem des Hundes bei geringeren intraabdominalen Druckerhöhungen moderat bis nicht beeinflusst wird (TACHEZY u. BÜTZOW 1975; IWASE et al. 1992; REID et al. 1992; WESTERBAND et al. 1992; JORIS et al. 1993;). Vielmehr scheint es nach Untersuchungen von KELMAN et al. (1972) bei einem IAP von 10-20 cm H₂O beim Menschen zu einer positiven Beeinflussung des rechtsatrialen Füllungsdruckes und somit der Vorlast zu kommen, was sich in einem unveränderten oder sogar erhöhten HZV niederschlägt. Erst bei intraabdominalen Drücken über 40 cm H₂O kann es zu einer Reduktion des venösen Rückflusses zum Herzen mit den entsprechenden Konsequenzen kommen.

2.6.3 Respiratorische Veränderungen während der Laparoskopie

Durch die Erhöhung des IAP während der LSK erhöht sich der Druck auf das Zwerchfell und damit auf den gesamten intrathorakalen Raum. Durch das Höherentreten des Zwerchfells kommt es zur Abnahme der funktionellen Residualkapazität, zu einer Reduktion der Compliance von Lunge und Thorax (DRUMMOND u. MARTIN 1978; JOHANNSEN et al. 1989, LIN et al. 1991) und zu Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen (SCHUMANN 1988; LUIZ et al. 1992). Das insufflierte Gas zum Anlegen des PP ist leicht diffusibel, woraus sich weitere pathophysiologische Veränderungen ergeben. Das Gas folgt während der LSK dem Gradienten seines Partialdruckes ins umliegende Gewebe und diffundiert in unterschiedlichem Ausmaß weiter ins venöse Blut. Die Diffusion ist abhängig von der Durchblutung des Kapillarnetzes im Abdomen. Bei der Verwendung von Kohlendioxid müssen dessen resorbierte Volumina neben der endogen produzierten Menge an CO₂ eliminiert werden (LUIZ et al. 1992). Erfolgt keine adäquate Gegenregulation, indem das erhöhte CO₂ über eine Steigerung des Atemminutenvolumens abgeatmet wird, kommt es zu einer Störung des Säure-Basen-Haushalts (MOTEW u. IVANKOVICH 1973; BLOBNER et al. 1994). Die Einflüsse des PP während der LSK auf die Atmung werden durch eine intraoperative Tieflagerung des Kopfes noch verstärkt. Bei Spontanatmung in Allgemeinanästhesie kommt es je nach Ausmaß der CO₂-Resorption zur Hyperkapnie (GAYLORD u. BROWN 1969; HODGSON u. MCCCELLAND 1970; LEWIS et al. 1972; TOLKSDORF et al. 1992; FITZGERALD et al. 1992).

Um das Ausmaß der intraoperativen CO₂-Resorption aus dem PP abschätzen zu können, schlagen LUIZ et al. (1992) eine Bestimmung der CO₂-Abgabe (VCO₂) unter Berücksichtigung des Sauerstoffverbrauchs vor. Nach Messungen von HAUSSMANN und STOECKEL (1991) verlaufen Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidabgabe (VCO₂) intraoperativ gleichförmig. Bei ausreichender Narkosetiefe bleibt der Sauerstoffverbrauch intraoperativ unabhängig von der momentanen Schmerzintensität konstant (HAUSSMANN u. STOECKEL 1991). Im Gegensatz zur Differenz zwischen endexpiratorischem CO₂ und

arteriellem Kohlendioxidpartialdruck ($P_a\text{CO}_2$) spiegelt somit ein Anstieg des $P_a\text{CO}_2$ bei erhöhter CO_2 -Abgabe und konstantem Sauerstoffverbrauch das Ausmaß der CO_2 -Resorption aus dem PP wider.

Entsprechende Untersuchungen ergaben, dass ein Anstieg des $P_a\text{CO}_2$ und VCO_2 vor allem in der Phase während der Insufflation vor Erreichen des maximalen IAP und in der Phase nach der Desufflation des CO_2 aus dem Abdomen auftritt (SEED et al. 1970; LEWIS et al. 1972; JOHANNSEN et al. 1989). Zu bedeutenden Anstiegen dieser respiratorischen Parameter kommt es also bei verminderten IAP. Der geringe Anstieg des $P_a\text{CO}_2$ und VCO_2 während des PP lässt darauf schließen, dass während dieser Phase nur geringe Mengen des insufflierten CO_2 aus der Bauchhöhle resorbiert werden. Diese Tatsache wird damit erklärt, dass beim Vorliegen eines IAP, der den Venendruck im Abdomen übersteigt, das Kapillarbett im Bauchraum komprimiert wird (WURST u. FINSTERER 1990). Dadurch ist der venöse Blutfluss und somit auch die Resorption von CO_2 aus der Bauchhöhle eingeschränkt.

Nach Untersuchungen von TOLKSDORF et al. (1992) beim Menschen verbleiben postoperativ etwa 30 % des insufflierten Kohlendioxids in der Bauchhöhle und ca. 20 % werden über das Gewebe resorbiert. Postoperativ ergeben sich nach der LSK dadurch deutlich erhöhte endexpiratorische Kohlendioxid-Partialdrücke. Der Überhang an CO_2 wird aber bei ausreichend spontan atmenden Patienten durch eine Erhöhung des Atemminutenvolumens ausgeglichen.

2.6.4 Weitere Auswirkungen des Pneumoperitoneums

PUNNONEN und VITNAMÄKI (1982) beobachteten während des Kapnoperitoneums einen höheren Vasopressinspiegel im Plasma als vor der LSK. Sie stellten fest, dass der IAP und die Distension des Peritoneums einen direkt stimulierenden Effekt auf den Vasopressingehalt im Plasma haben und es deshalb zum Blutdruckanstieg während des Kapnoperitoneums kommen kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch FELBER et al. (1993) und AOKI et al. (1994) bei ihren Untersuchungen beim Menschen.

COOPER und SCOOGINS (1982) untersuchten das Verhalten von Glucose, freien Fettsäuren, Lactat und Wachstumshormon unter den Bedingungen der Allgemeinanästhesie, Relaxation und kontrollierten Beatmung. Sie fanden eine Hyperglykämie und einen signifikanten Anstieg von Cortisol, Prolaktin und Wachstumshormonen. Als Ursache sehen sie die Dehnung des Peritoneums durch die Insufflation. COOPER und SCOOGINS (1982) vermuten, dass die LSK mit einer Stressreaktion verbunden ist und dass die kardiovaskulären Reaktionen nicht unwesentlich mit der Distension des Peritoneums nach dem Anlegen des PP zusammenhängen.

Zu den Komplikationen, die mit der LSK verbunden sind, gehört die Gefahr der Gasembolie bei versehentlicher intravaskulärer Gasinsufflation und das mögliche Auftreten von Herzarrhythmien.

PIERRE et al. (1991) untersuchten die Auswirkungen einer i. v. Injektion und Infusion von Kohlendioxid beim Schwein unter einer Allgemeinanästhesie. Diese Untersucher fanden, dass ein CO_2 -Embolismus wie er während der Laparoskopie auftreten kann, zu einem plötzlichen endexpiratorischen CO_2 -Abfall und zu einem erhöhten Lungentotraum während der Laparoskopie führt. Dieser Totraum wird durch eine Obstruktion von kleinen Lungengefäßen durch kleine Gasblasen bedingt, die entstehen, wenn größere Mengen ($0,05 \text{ ml/kg CO}_2$) in den Blutstrom gelangen als vollständig gelöst werden können.

Die sensibelste Methode zur Erkennung einer Gasembolie ist nach den Ergebnissen von PIERRE et al. (1991) die transoesophageale Echokardiographie.

3. Tiere, Material und Methoden

3.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die Auswirkungen eines PP mit erhöhtem intraperitonealen Druck auf zentrale und periphere hämodynamische Parameter beim spontan atmenden Kalb während einer allgemeinen Injektionsanästhesie mittels Ketamin-Xylazin zu untersuchen. Weiterhin sollten durch Arzneimittel bedingte hämodynamische Veränderungen innerhalb eines Nachdosierungszeitraumes untersucht werden.

Die Untersuchungen führte ich in Zusammenarbeit mit Enrico Rohmer durch, der in seiner Arbeit die Auswirkungen eines PP mit erhöhtem intraperitonealen Druck auf wichtige respiratorische Parameter beim Kalb untersuchte.

3.2 Patientenmaterial

Für die Untersuchung wurden insgesamt 15 weibliche Kälber genutzt, die sich innerhalb eines Versuchsprojektes der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig befanden. Ziel dieses Projektes war die Kombination von MOET und IVF bei einer Nutzung juveniler weiblicher Donoren, um in kürzester Zeit beliebig viele Nachkommen züchterisch wertvoller Tiere zu erzeugen. In Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Tierklinik wurde die laparoskopische Follikelpunktion und Oozytenaspiration unter Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Das Alter der Kälber variierte von zwei bis acht Wochen. Es wurden ausschließlich klinisch gesunde Tiere der Rasse Schwarzbuntes Milchrind mit einem Gewicht von 49 kg bis 82 kg Körpermasse (im Mittel $64,9 \text{ kg} \pm 11,8$) untersucht. Die Aufstallung erfolgte in der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik auf Stroh und in Laufstallhaltung. Die Fütterung bestand aus Milchaustauscher und Heu. Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Bis zum Versuchsbeginn wurde den Tieren eine Eingewöhnungszeit von zehn Tagen gewährt. Die Kälber wurden je nach ihrer Follikeldynamik mehrmals anästhesiert, wobei zwischen zwei aufeinanderfolgenden Follikelpunktionen ein Zeitraum von mindestens einer Woche verstrich. Insgesamt konnten so 18 Versuche durchgeführt werden, bei denen auswertbare Messwerte ermittelt bzw. gespeichert werden konnten. Die Differenzen im Stichprobenumfang zwischen den gemessenen Parametern (siehe Tabelle 13) waren einerseits durch Störungen seitens der Messsysteme und in einem Fall auch durch Fehler in der Datenspeicherung bedingt.

3.3 Vorbereitung der Tiere auf die Narkose

Die Kälber wurden zwölf Stunden vor der Durchführung der Untersuchungen gefastet. Unmittelbar vor der Prämedikation von 0,1 mg Xylazin je kg KG intravenös wurden die Tiere gewogen, eine klinische Untersuchung des Kreislauf- und Atmungssystems vorgenommen, und die Ausgangswerte von Puls, Temperatur und Atmung wurden gemessen.

3.4 Versuchsdurchführung

Alle Tiere wurden auf die gleiche Art und Weise behandelt. Sie erhielten eine intravenöse Xylazin-Ketamin-Narkose in einer Dosierung von 0,1 mg Xylazin je kg KG (Xylazin 2%®, medistar) und 3 mg Ketamin je kg KG (Ursotamin®, Serum-Werk Bernburg AG) als Initialdosis. Durch die wiederholte Gabe von 0,05 mg Xylazin je kg KG und 1,5 mg Ketamin je kg KG als Erhaltungsdosis in zeitlichen Intervallen von zehn Minuten wurde die Narkose aufrecht erhalten. Diese Dosierung wurde aufgrund von Angaben in der Literatur und anhand eigener Vorversuche ermittelt. Bei der Venenpunktion für die Prämedikation wurde eine venöse Blutprobe zur Bestimmung des Hämatokrits und des Hämoglobingehalts entnommen. Ca. ein bis zwei Minuten nach der Xylazinapplikation zeigten die Kälber erste Anzeichen einer Sedation wie Tiefhaltung des Kopfes und unkoordinierte Bewegungen. In allen Fällen legten sich die Tiere anschließend spontan in Brustlage. Sobald die Kälber die Brustlage eingenommen hatten, wurden sie in Seitenlage gedreht und die oben liegende Halsseite zur Punktion mit einem intravenösen Verweilkatheter in die Vena jugularis externa vorbereitet. Das Fell wurde geschoren und rasiert, die Haut mit Alkohol entfettet und mit einer Polyvidon-Jodlösung desinfiziert. Daraufhin wurde ein Venenverweilkatheter der Größe 16G in herzwärtiger Richtung gelegt und anschließend 3 mg Ketamin je kg KG zur Narkoseeinleitung appliziert. Nach Erreichen der gewünschten Narkosetiefe wurden die Kälber unter Sicht mit Hilfe eines beleuchteten Metallspatels orotracheal intubiert.

Danach folgten die Vorbereitungen zum Einführen des Rechtsherzkatheters, der zur Bestimmung des HZV, des PAP und der Gemischt-venösen-Sauerstoffsättigung diente (Druckmessfühler und Spülsystem mit 0,9 %iger NaCl-Lösung anschließen, Baxter HZV-Computer zur Messung vorbereiten, Ballon des Katheters überprüfen, distale Katheteröffnung mit der Druckmessstrecke verbinden, System spülen und die dynamische Übertragung der Druckmessstrecke überprüfen).

Anschließend erfolgte das Einbringen des Einführsets in die vorher gelegte Flexüle in herzwärtiger Richtung mit Hilfe der Seldinger-Technik wie folgt: zuerst wurde eine Hautinzision bis zur Subcutis angelegt, um das Einführen des Dilators zu erleichtern, dann folgte das Einführen des J-förmig gebogenen Führungsdrahtes mit dem gebogenen Teil voran, danach wurde die Flexüle über den Führungsdraht entfernt und der Gefäßdilator sowie die Schleusenkanüle über den fest gehaltenen Führungsdraht geschoben, bis das distale Ende der Schleusenkanüle die Haut erreicht hatte. Anschließend wurde der Dilator und der Führungsdraht zurückgezogen und dabei die Schleusenkanüle festgehalten. Die Schleusenkanüle wurde dann mit einem Hautheft fixiert.

Nachdem der Druckwandler an die distale Katheteröffnung angeschlossen war, wurde die Schutzmanschette über den Katheter geschoben und dann der Katheter am Rückschlagventil vorbei intravasal vorgeschoben. Sobald das Katheterende in den Thorax eingedrungen war, wurde der Ballon an der Katheterspitze aufgeblasen und der Katheter bei aufgeblasenem Ballon unter Beachtung der Form der Druckkurve (sogenanntes Einschwemmen, bis die Einklemmposition in der Pulmonalarterie erreicht ist) weiter vorgeschoben. Nach dem Erreichen der Position in der Pulmonalarterie wurde die Schutzmanschette am Rückschlagventil angeschraubt, der Ballon abgelassen und der Katheter fixiert. Die korrekte Lage der Katheterspitze in einer Pulmonalarterie wurde vor allem zu Beginn der Versuche durch eine laterolaterale Röntgenaufnahme des Thoraxes kontrolliert (siehe Bild 1 und 2).

Nach erfolgter Platzierung des Rechtsherzkatheters wurde das Kalb in Rückenlage auf dem OP-Tisch fixiert und die verschiedenen Messsensoren angebracht: ein Messsensor für die Pulsoxymetrie an einer Ohrmuschel, drei Klemmelektroden zur bipolaren Brustwandableitung eines EKG-Signals und ein Sensor zur Seitstromspirometrie.

Danach erfolgte die Vorbereitung einer Arteria femoralis medial am Oberschenkel zur invasiven Messung des arteriellen Blutdruckes. Das Fell über der tastbaren Arteria femoralis

wurde geschoren und rasiert, mit Alkohol entfettet und mit Polyvidon-Jodlösung desinfiziert. Über eine ca. 1 cm lange Hautinzision wurde die Arterie freipräpariert und dann mit einer Flexüle der Größe 18G unter Sicht kanüliert. Nach erfolgter intravasaler Platzierung der Flexüle wurde diese mit einem Hautheft fixiert und mit der Druckmessstrecke verbunden. Dieser arterielle Zugang diente neben der Blutdruckmessung auch der Entnahme arteriellen Blutes zur Blutgasanalyse während der einzelnen Narkosephasen. Um den arteriellen Zugang durchgängig zu halten, wurde er diskontinuierlich mit einer heparinisierten 0,9 %-NaCl-Lösung gespült.

Im Durchschnitt nahmen diese Vorbereitungen etwa 20 Minuten in Anspruch.

Sämtliche Messdaten wurden von einem Critikon-Dinamap-Multifunktionsmonitor kontinuierlich erfasst und über ein spezielles Programm auf einen Computer übertragen und alle zehn Sekunden gespeichert.

Nachdem die Messwerte für die Narkose in Rückenlage erfasst waren, wurden die Kälber in eine Schräglage von etwa 45° mit Kopftieflage gebracht und mit Hilfe einer Verres-Nadel ein Kapnoperitoneum angelegt. Der Insufflator wurde dazu auf einen Flow von 5 l/min eingestellt. Im Durchschnitt wurden 4-5 l CO₂ insuffliert, um einen IAP von 3-5 mmHg zu erreichen.

Die Narkose wurde dann in drei Versuchsphasen unterteilt. Die 1. Versuchsphase entspricht der Rückenlage ohne IAP, die 2. Versuchsphase entspricht der Kopftieflage von ca. 45° Schräglage und einem IAP von 3 bis 5 mmHg. In dieser Phase erfolgte der endoskopische Eingriff mit dem Ziel einer Follikelpunktion. In der 3. Versuchsphase wurde das Kalb wieder zurück in die Horizontallage gebracht und das Abdomen desuffliert.

Tabelle 11: Zeitplan des Narkoseablaufs

| Zeit in Minuten | -20 | -10 | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 |
|---|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|
| HZV, PAP, P _{art.} , HF | - | - | + | + | + | + | + | + | - | - |
| Versuchsabschnitt | | | 1.1. | 1.2. | 2.1. | 2.2. | 3.1. | 3.2. | | |
| Versuchsphase | | | 1 | | 2 | | 3 | | | |
| Beginn bzw. Ende der Anästhetikaapplikation | ↑ | | | | | | ↑ | | | |

+ = durchgeführte Messungen, - = nicht durchgeführte Messung, ↑ = Beginn bzw. ↓ = Ende der Anästhetikaapplikation

Versuchsphase 1 = Rückenlage ohne PP

Versuchsphase 2 = Trendelenburglagerung mit angelegtem PP

Versuchsphase 3 = Rückenlage nach Desufflation

Um die einzelnen Phasen besser vergleichen zu können, wurden feste Zeitabstände für die Nachdosierung gewählt. Die Dosierung, welche zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden

Narkosetiefe für einen Zeitraum von zehn Minuten notwendig war, wurde aus den Angaben in der Literatur und anhand eigener Vorversuche ermittelt.

Der Zeitraum von zehn Minuten entspricht einem Versuchsabschnitt. Die Registrierung der Werte des PAP, P_{art.} und der HF erfolgten alle zehn Sekunden. Daraus ergeben sich für jeden Messwert in jedem Versuchsabschnitt 60 Messpunkte (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Messzeitpunkte der einzelnen Parameter innerhalb eines Versuchsabschnitts

| Zeit in Minuten | 1 | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-----------------------------|------------------------------|---|---|---|---|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Meßpunkte | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | wie 1 | wie 1 | wie 1 | wie 1 | wie 1 | wie 1 | wie 1 | wie 1 | wie 1 |
| PAP, P _{art.} , HF | + kontinuierlich alle 10 sec | | | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| HZV-Messung | | | | | | | | | | | | ↑ | ↑ | | |

+ bzw. ↑ durchgeführte Messung

Die Messung des HZV nach der Thermodilutionsmethode wurde jeweils kurz vor der nächsten Nachdosierung vorgenommen, als die medikamentbedingten kardiovaskulären und respiratorischen Veränderungen am geringsten waren. Die Dauer der einzelnen Versuchsphasen ergab sich dann wie folgt: für die Ermittlung der Ausgangswerte in Rückenlage wurden zwei HZV-Messungen in 10-minütlichem Abstand durchgeführt, woraus sich die Dauer für die 1. Phase mit 20 Minuten ergibt. Die 2. Phase, die Phase des endoskopischen Eingriffs, dauerte je nach Anzahl der zu punktierenden Follikel 20-30 Minuten, wobei in dieser Versuchsphase auch zwei HZV-Messungen durchgeführt wurden. In der 3. Versuchsphase nach Desufflation des CO₂ und in Horizontallage der Kälber wurden zwei HZV-Messungen durchgeführt. Somit ergibt sich im Durchschnitt eine Gesamtnarkoselänge von 60-70 Minuten.

Die Phase der Narkoseausleitung verlief in allen Fällen unproblematisch. Nach Beendigung der Messungen wurden sämtliche Messsensoren entfernt, die Hautinzisionen über der Vena jugularis externa und der Arteria femoralis wurden mit Hautklammern verschlossen und die Tiere in eine Box zum Aufwachen gebracht. Während der Aufwachphase wurde die Einatemluft der Kälber mit O₂ angereichert. Nach ca. 20-30 min nahmen die Kälber die Brustlage ein und konnten extubiert werden. Die Stehfähigkeit war im Durchschnitt nach 40-50 Minuten wieder erreicht.

3.5 Injektionslösungen und Dosierungen

Alle Tiere, die untersucht wurden, erhielten eine intravenöse Xylazin-Ketamin-Allgemeinanästhesie.

Zur Prämedikation erhielten die Kälber Xylazinhydrochlorid (Xylazin 2 %[®], medistar Arzneimittel-Vertrieb) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg KG i. v. verabreicht. Nach dem Einsetzen der sedierenden Wirkung erfolgte die Narkoseeinleitung mit Ketaminhydrochlorid (Ursotamin[®], Serum-Werk Bernburg AG) in einer Dosierung von 3 mg/kg KG i. v.

Die Aufrechterhaltung der Narkose wurde durch die Nachdosierung jeweils der Hälfte der Initialdosis von Xylazin und Ketamin in 10-minütlichem Abstand als Mischspritze erreicht. Zur Durchführung der HZV-Messung wurde eisgekühlte 0,9 %ige Kochsalzlösung (0,9 %ige NaCl-Spüllösung, Firma Braun) verwendet.

3.6 Untersuchte Parameter

3.6.1 Gemessene Parameter

Die Tabelle 13 zeigt die in den Versuchen gemessenen Parameter, die Art und Weise der Messung und die dazugehörige Maßeinheit.

Tabelle 13: Gemessene Parameter

| Parameter | Symbol | wie gemessen | Stichprobenumfang | Einheit |
|-------------------------------------|-----------------------|--|-------------------|-------------------|
| Herzfrequenz | HF | abgeleitet aus dem EKG-Signal | 18 | min ⁻¹ |
| mittlerer arterieller Blutdruck | P _{mittl.} | invasiv über Druckmessstrecke | 16 | mmHg |
| systolischer arterieller Blutdruck | P _{sys.} | invasiv über Druckmessstrecke | 16 | mmHg |
| diastolischer arterieller Blutdruck | P _{diast.} | invasiv über Druckmessstrecke | 16 | mmHg |
| mittlerer Pulmonalarteriendruck | PAP _{mittl.} | Invasiv über Druckmessstrecke | 17 | mmHg |
| systolischer Pulmonalarteriendruck | PAP _{sys.} | Invasiv über Druckmessstrecke | 17 | mmHg |
| diastolischer Pulmonalarteriendruck | PAP _{diast.} | Invasiv über Druckmessstrecke | 17 | mmHg |
| Herzzeitvolumen | HZV | aus der Thermodilutionskurve durch Integration | 16 | l/min |

3.6.2 Berechnete Parameter

Tabelle 14: Berechnete Parameter

| Parameter | Symbol | wie berechnet | Einheit |
|----------------------|--------|------------------------------|-----------|
| Herzzeitvolumenindex | CI | $\frac{HZV}{kg \cdot KG}$ | ml/kg/min |
| Schlagvolumen | SV | $\frac{1000 \times HZV}{HF}$ | ml |

3.7 Messmethoden

3.7.1 Herzfrequenzbestimmung

Alle Parameter der peripheren Hämodynamik wurden mit Hilfe des Dinamap[®] Plus Multifunktionsmonitors 8722 (Critikon, Firma Johnson & Johnson) erfasst und über einen PC-Anschluss direkt im Computer mit einer passenden Software im Abstand von zehn Sekunden gespeichert.

Dabei wurden die einzelnen Parameter auf der Grundlage der in den Abschnitten beschriebenen Messverfahren ermittelt.

Die HF wurde aus der EKG-Ableitung aufgezeichnet.

3.7.2 Arterieller Blutdruck

Der Dinamap[®] Plus Multifunktionsmonitor verfügt über zwei Messkanäle zur direkten Blutdruckmessung. Von direkter Blutdruckmessung spricht man, wenn das Manometer mit dem Messort in offener Verbindung steht (JESCH u. PETER 1982; MORR-STRATHMANN u. TILLMANN 1984). Sie wird auch als invasive Methode bezeichnet, da die Messung erst nach dem Einführen eines Katheters in die Blutbahn vollzogen werden kann. Zur Messung wurde die gut tastbare Arteria femoralis medial am Oberschenkel freipräpariert und mit einer 18G großen Flexüle entgegen dem Blutstrom kanüliert. Mit Hilfe eines Druckwandlers (DT-xx Infusionsgerät mit Mikrotropfenkammer, Firma Ohmeda GmbH, Erlangen) und nach Installation eines Spülsystems mit Intraflo-Dauerspüleinrichtung unter aseptischen Kriterien wurden auf dem Monitor die invasiv gemessene Blutdruckkurve und der systolische, diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck angezeigt. Intravasale Drücke werden mit Membrandruckwandlern, die nach dem Prinzip der Wheatstone-Messbrücke aufgebaut sind, gemessen. Die druckbedingte Verbiegung der Druckwandlormembran verändert dabei proportional einen Widerstand im Schaltkreis, so dass die am Vorverstärker anliegende Spannung eine direkte Funktion des intravasalen Druckes ist. Dieses Messprinzip setzt voraus, dass die Messbrücke zunächst im unbelasteten Zustand (Luftdruck) ausgeglichen wird (BUCHBINDER u. GANZ 1976). Intravasale Drücke werden relativ zum jeweils herrschenden Luft- bzw. Barometerdruck angegeben, wobei die Kraft, die auf die Membran eines zur Atmosphäre hin geöffneten Druckwandlers lastet, als Nullpunkt definiert wird. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde der Nullabgleich mit dem atmosphärischen Druck auf Höhe des Articulatio humeri vorgenommen.

Die Eigenfrequenz und Dämpfungseigenschaften eines Übertragungssystems beeinflussen bei der Messung des invasiven arteriellen Blutdruck wesentlich die Reproduzierbarkeit der gewonnenen Messergebnisse. Bei den von der Firma Ohmeda kommerziell vertriebenen Übertragungssystemen zur Blutdruckmessung kann davon ausgegangen werden, dass diese hinsichtlich ihrer Eigenfrequenz und Dämpfungseigenschaften optimal abgestimmt sind. In den Versuchen wurde der mittlere arterielle Blutdruck zur Auswertung herangezogen. Der mittlere Druck in den großen Arterien fällt von der Aorta zu den peripheren Arterien bei Fehlen von Gefäßstenosen nur um wenige mmHg ab, so dass eine periphere invasive arterielle Blutdruckmessung den aortalen Mitteldruck in aller Regel gut repräsentiert (LARSEN 1995). Im Gegensatz zum Mitteldruck unterscheiden sich systolische und diastolische Drücke in den einzelnen Arterien auch beim Gesunden nicht unerheblich von den jeweiligen Drücken in der Aorta, bedingt durch die Fortleitung und Reflektion der arteriellen Pulswelle sowie unterschiedlichen Dehnungseigenschaften von Aorta und peripheren Arterien. Dadurch erhöht sich von zentral nach peripher der systolische Druck, während der diastolische Blutdruck abfällt und sich die Blutdruckamplitude somit vergrößert (KLINKE u. SILBERNAGL 1994).

3.7.3 Pulmonalarteriendruck

Der Pulmonalarteriendruck wurde direkt über die distale Katheteröffnung des Rechtsherzkatheters gemessen. Dabei ist zu beachten, dass der Rechtsherzkatheter als mehrlumiger Katheter die dynamische Registriergenauigkeit des Druckmesssystems sehr stark beeinflusst. Alle mehrlumigen pulmonalarteriellen Katheter besitzen eine niedrige Eigenfrequenz und können damit eine naturgetreue Registrierung nicht unter allen Bedingungen gewährleisten. Es ist deshalb sinnvoll, bei entsprechenden Messungen vorzugsweise den mittleren Pulmonalarteriendruck als den pathophysiologisch wesentlichen und verlässlich messbaren klinischen Parameter zu betrachten (LIST et al. 1994).



Abbildung 3: Kalb 18, Röntgenaufnahme vom Thorax, Ende des Pulmonalarterienkatheters im rechten Atrium



Abbildung 4: Kalb 18, Röntgenaufnahme vom Thorax, Ende des Pulmonalarterienkatheters im rechten Ventrikel



Abbildung 5: Kalb 18, Röntgenaufnahme vom Thorax, Ende des Pulmonalarterienkatheters mit aufgeblasenem Ballon in einer Arteria pulmonalis

3.7.4 Bestimmung des Herzzeitvolumens

Herzzeitvolumenbestimmungen werden in der Veterinärmedizin vor allem zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen durchgeführt und sind auch beim Rind und beim Pferd etabliert (DUNLOP et al. 1991; FISHER u. DALTON 1961).

Das HZV wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode, welche ein Verfahren der Indikatorverdünnungsmethode ist, ermittelt. Dieses Verfahren wurde von GANZ und SWAN (1972) im Jahr 1970 entwickelt. Das Grundprinzip der Indikatormethoden besteht darin, dem strömenden Blut an einer Stelle eine definierte Indikatormenge zuzugeben und stromabwärts den zeitlichen Konzentrationsverlauf des Indikators zu bestimmen (SANMARCO et al. 1971; MIZUNO u. AIDA 1994; RUNCIMAN et al. 1981). Als Indikatoren finden Kälte, Wärme, Gase, farbige, radioaktive sowie die Leitfähigkeit ändernde Stoffe Verwendung. Aufgrund der Eigenschaften des Indikators, des Gefäßsystems und der Blutströmung ergeben sich unterschiedliche Ankunftszeiten der einzelnen Indikatorpartikel am Messort. Hieraus resultiert stromabwärts eine zunehmende Verdünnung und zeitliche Dispersion des Indikators, die zu den typischen Indikatorverdünnungskurven mit asymmetrischer Form führt. Die Flussmessung basiert auf dem Prinzip der Massenerhaltung. Man geht davon aus, dass eine Indikatormenge (m_0), die als Bolus in den Blutstrom appliziert wird, mengenmäßig stromabwärts wieder erscheinen muss. Am Messort ergibt sich eine Konzentrationszeitkurve, die in der Regel eine typisch linksschiefe Glockenform hat. Der Fluss berechnet sich danach aus dem Verhältnis der applizierten Indikatormenge zur Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve. Diese Methode wird als Henriques-Stewart-Hamilton-Verfahren bezeichnet (BOLDT u. HAMMERMANN 1993). Bei den Messungen wurde die Thermodilution als Indikatorverdünnungsverfahren gewählt (SPRUNG 1989). Dabei dient Kälte als Indikator und die Erfassung des Indikatorsignals erfolgt als intravasale Temperaturmessung. Es wird ein Bolus eines kalten Indikators, in unserem Falle 10 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung, zentralvenös injiziert und stromabwärts die Temperatur mittels eines in der Katheterspitze befindlichen Thermistors gemessen. Verwendet wurde ein Balloneinschwemmkatheter nach Swan-Ganz. Es handelt sich um mehrlumige Katheter, die an ihrer Spitze einen Thermistor, ein fiberoptisches Element und einen aufblasbaren endständigen Ballon besitzen. Diese Katheter werden mit speziellen Schleusenpunktkanülen von einem venösen Zugang aus platziert. Nach dem Einführen der Schleusenkanüle in Seldinger-Technik (PERRET u. TAGAN 1994) wird der Katheter zunächst zentralvenös vorgeschoben und der Ballon mit Luft gefüllt. Beim weiteren Vorschieben des Katheters „schwimmt“ dieser mit dem Blutstrom in die Arteria pulmonalis. Der Weg des Katheters ist anhand der charakteristischen Veränderungen der Druckkurve bei der Passage des rechten Vorhofs, des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie zu erkennen. Am Ende wird dann mit aufgeblasenem Ballon eine Einklemmposition („Wedge-Position“) in einer Bronchialarterie erreicht. Nach Entleeren des Ballons ist dann wieder die typische pulmonal-arterielle Druckkurve zu erkennen. Die Swan-Ganz-Katheter besitzen drei Lumina: eine proximale Infusionsöffnung, eine proximale Injektatöffnung und eine distale Öffnung zur Messung des PAP. Es wurde ein Katheter Modell 93A-754-7,5F G (Firma Baxter Healthcare Corporation, Unterschleissheim) mit einer Länge von 110 cm benutzt, welcher zwei Punktelektroden zur intrakardialen EKG-Ableitung, einen Thermistoranschluss und ein fiberoptisches Element zur SvO₂-Bestimmung besitzt.

Die Berechnung des HZV erfolgt bei allen Thermodilutionskurven nach dem Henriques-Stewart-Hamilton-Verfahren. Die applizierte Kältemenge (m_0) berechnet sich aus dem Injektatvolumen (V_{inj}), der Differenzen von Bluttemperatur und Injektattemperatur ($T_{blut}-T_{inj}$)

sowie einem Koeffizienten, der die Unterschiede der spezifischen Wärme und des spezifischen Gewichts von Blut und Injektat kompensiert (K_{spez}):

$$m_0 = (T_{\text{blut}} - T_{\text{inj}}) \cdot V_{\text{inj}} \cdot K_{\text{spez}}$$

Bei einem Hämatokrit von 40 % liegt K_{spez} für 0,9 %ige Kochsalzlösung bei 1,102. Das HZV ergibt sich dann aus der Formel :

$$\text{HZV} = \frac{m_0}{\int -\Delta T(t) dt}$$

Das HZV hängt vor allem von Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht, Stoffwechsellage und der Körperposition ab. Um den Einfluss von Gewicht und Größe zu eliminieren, verwendet man deshalb den Wert des CI, der das Verhältnis von HZV zur Körperoberfläche bzw. KG angibt.

3.7.4.1 Fehlerquellen bei der HZV-Bestimmung

Zu den Ursachen, die zu fehlerhaften HZV-Messungen führen, gehören extrakorporale Indikatorverluste, die vor allem durch die Aufwärmung des Injektats vor der Injektion entstehen (PEARL et al. 1986). Moderne HZV-Computer sind aber in der Lage, die Injektattemperatur direkt am Katheter mit Hilfe eines „Inline-Sensors“ zu messen, wodurch diese Fehleinschätzung vermieden wird. Abweichungen in der Bestimmung des HZV, die durch respiratorische Schwankungen und eine mangelhafte Durchmischung des Indikators während der einzelnen Messungen bedingt sind, werden durch Mehrfachmessungen ausgeglichen, wobei dann der Mittelwert aus drei oder vier Messungen gebildet wird. Um respiratorische Schwankungen bei der HZV-Bestimmung zu minimieren wurde versucht, die Injektionen immer in der Mitte der expiratorischen Pause zu beginnen.

Weitere Fehlerquellen bei der HZV-Bestimmung sind Fehlkalibrationen der Katheter oder Geräte oder eine Temperaturdrift während der Messung (PERRET u. TAGAN 1994).

3.8 Statistik

Zur deskriptiven Statistik wurden die Werte für die Standardabweichung (SD) und die Mittelwerte (\bar{x}) berechnet. Die statistische Auswertung der aufgezeichneten Messwerte wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS durchgeführt. Für die Daten, die im Abstand von zehn Sekunden registriert wurden, beschränkt sich die tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik aufgrund der Datenfülle auf markante Kurvenabschnitte innerhalb eines Versuchsabschnittes. Bei den Werten des HZV, CI und des SV wurden die einzelnen Versuchsphasen jeweils als eine Gruppe betrachtet. Mit Hilfe des T-Tests für gepaarte Stichproben wurde geprüft, ob sich diese im Mittel voneinander unterscheiden. Die kontinuierlich aufgezeichneten Messwerte des P_{art} , PAP und der HF in den einzelnen Versuchsphasen wurden hinsichtlich ihres Kurvenverlaufs und ihres Kurvenniveaus (maximal und minimal erreichte Amplitude) verglichen. Dazu wurden die Mittelwerte in den einzelnen Versuchsphasen gebildet. Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurde der Verlauf zweier Kurven verglichen. Es wurden für jeden Parameter die Mittelwerte zu dem jeweiligen Zeitpunkt zwischen den Versuchsphasen verglichen. Die Unterschiede im Kurvenniveau wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse zu den hämodynamischen Parametern HZV, CI und SV erfolgt anhand einer tabellarischen Übersicht mit messphasenbezogener Angabe der Mittelwerte, der SD und statistischer Signifikanzprüfung mit dem t-Test (t). Die Ergebnisse werden mit Darstellung der Mittelwerte und der SD zu den entsprechenden Messphasen dargestellt.

Bei den Messwerten für die HF, den P_{art} und den PAP werden aufgrund der Fülle der Daten nur auszugsweise die Werte für die maximale und minimale Amplitude der jeweiligen Kurve in tabellarischer Form und die Kurvenverläufe grafisch dargestellt.

4.1 Herzfrequenz

Es kam während der Narkose zu Schwankungen der HF innerhalb eines Versuchsabschnittes und zu Unterschieden in der HF zwischen den einzelnen Versuchsphasen.

Unmittelbar nach einer Nachdosierung kam es innerhalb einer Versuchsphase zu einem leichten HF-Abfall um etwa 6-10 % von durchschnittlich $66 (\pm 7,3)$ auf $61 (\pm 8,8)$ Schläge in der Minute. Die mittlere niedrigste HF wurde im Durchschnitt 40 bis 70 Sekunden nach der Arzneimittelinjektion erreicht. Anschließend stieg die HF wieder an, um nach 3,5 bis 4 Minuten ihren Maximalwert zu erreichen. Die höchste HF lag im Mittel bei etwa $83 (\pm 9,1)$ Schlägen pro Minute, das entspricht einer Steigerung gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt der Nachdosierung um 25 %. Danach fiel die HF wieder ab und erreichte kurz vor der nächsten Nachdosierung wieder das Ausgangsniveau (siehe Tabelle 13 und Diagramm 1).

Der Verlauf der Kurve war in allen Versuchsabschnitten nahezu identisch. Es kam jedoch in Abhängigkeit von der Versuchsphase zu Niveauunterschieden.

Der Verlauf der HF ergab einen leichten Abfall derselben in der Phase der Trendelenburglagerung (Versuchsphase 2) mit angelegtem PP gegenüber der Horizontallage vor dem Anlegen des PP (Versuchsphase 1). Die niedrigste ermittelte HF im Versuchsabschnitt 1.1. fiel im Vergleich zur niedrigsten HF im Versuchsabschnitt 2.1. zum gleichen Zeitpunkt von $60/\text{min} (\pm 8,8)$ auf $56/\text{min} (\pm 8,8)$ bzw. zwischen Versuchsabschnitt 1.2. und 2.2. von $62/\text{min} (\pm 11,6)$ auf $57/\text{min} (\pm 11,3)$. Dies entspricht einem Abfall der HF von 6 % bzw. 8 %. Dieser Abfall der mittleren HF ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die höchste ermittelte HF im Versuchsabschnitt 1.1. fiel im Vergleich zur höchsten HF im Versuchsabschnitt 2.1. zum gleichen Zeitpunkt von $83/\text{min} (\pm 9,1)$ auf $79/\text{min} (\pm 8,1)$ bzw. zwischen Versuchsabschnitt 1.2. und 2.2. von ebenfalls $83/\text{min} (\pm 8,2)$ auf $77/\text{min} (\pm 6,3)$. Dies entspricht einem Abfall der HF von 5 bzw. 7 %. Dieser Abfall der mittleren HF ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Nach der Desufflation des CO_2 und Rückverlagerung der Kälber in die Horizontallage (Versuchsphase 3) veränderte sich die HF im Vergleich zur Versuchsphase mit PP und Trendelenburglagerung (Versuchsphase 2) nicht. Der Vergleich der mittleren niedrigsten HF zwischen den Versuchsabschnitten 2.1. und 3.1. bzw. 2.2. und 3.2. ergab keine Unterschiede in den mittleren minimalen bzw. maximalen Werten. So lagen die mittleren Werte für die niedrigste HF 40 bis 70 Sekunden nach der Nachdosierung etwa auf gleichem Niveau bei $55 (\pm 10,5)$ bzw. $57/\text{min} (\pm 10,6)$ und für die höchste HF nach 3,5 bis 4 Minuten bei $79 (\pm 7,4)$ bzw. $78/\text{min} (\pm 6,0)$.

Tabelle 15: Mittlere Werte der HF in min und Standardabweichung (SD) zu den einzelnen Messpunkten der Versuchsabschnitte (n=18)

| Versuchsphase | Messpunkt 1 | SD | Messpunkt 4-6 | SD | Messpunkt 20-24 | SD | Messpunkt 60 | SD |
|---------------|-------------|-----|---------------|------|-----------------|-----|--------------|-----|
| 1.1. | 66 | 7,3 | 59,6 | 8,8 | 83 | 9,1 | 65 | 7,6 |
| 1.2. | 65,5 | 7,6 | 62 | 11,6 | 82,8 | 8,2 | 63 | 8,9 |
| 2.1. | 63,3 | 9,2 | 56,4 | 8,8 | 79,4 | 8,1 | 60,6 | 9,9 |
| 2.2. | 62,2 | 8,4 | 57,2 | 11,3 | 77,2 | 6,3 | 61,6 | 9,4 |
| 3.1. | 61,6 | 7,4 | 55 | 10,5 | 79,4 | 7,4 | 62,8 | 9,5 |
| 3.2. | 62,8 | 9,8 | 57,2 | 10,6 | 78,4 | 6,0 | 61,2 | 7,3 |

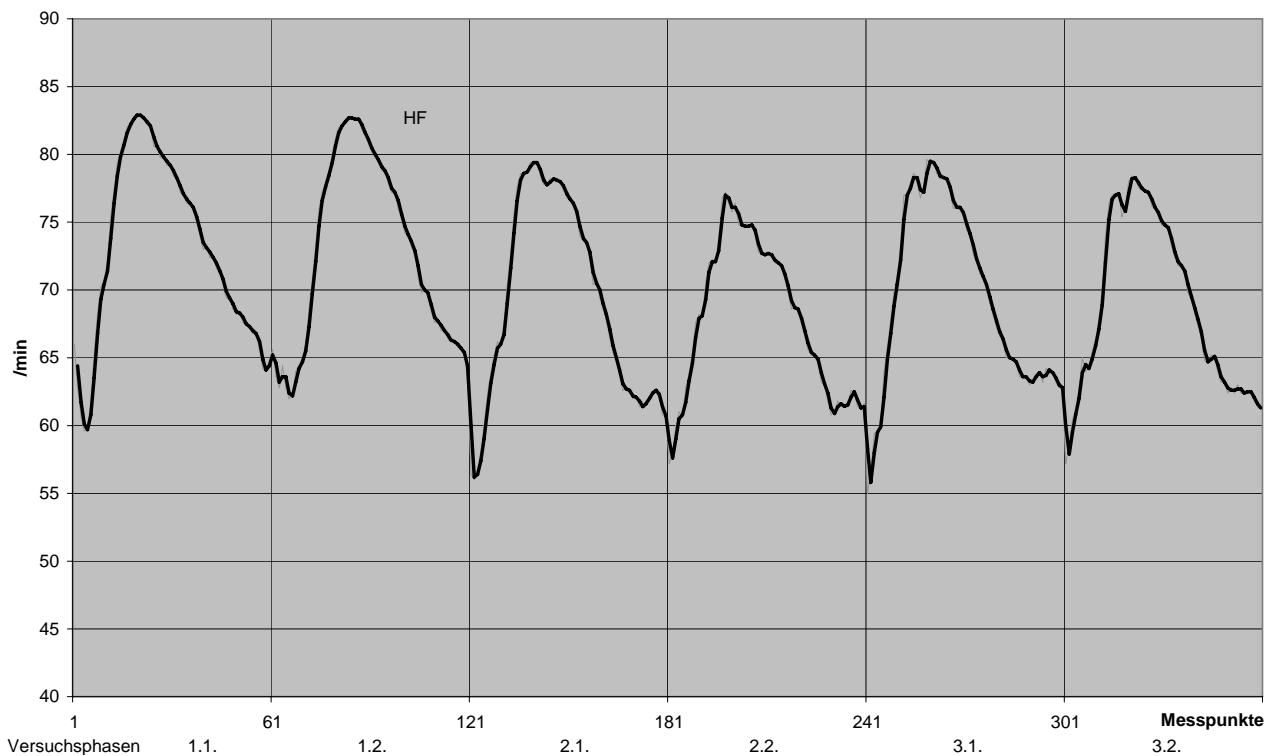


Abbildung 6: Mittlere Herzfrequenz während der einzelnen Versuchsphasen

Versuchsphase 1 = Rückenlage

Versuchsphase 2 = Trendelenburglagerung + PP

Versuchsphase 3 = Rückenlage nach Desufflation des CO₂

Die vertikal verlaufenden Linien kennzeichnen die Anästhetikaapplikation im zeitlichen Abstand von zehn Minuten (1 Messpunkt entspricht zehn Sekunden, 60 Messpunkte = zehn Minuten)

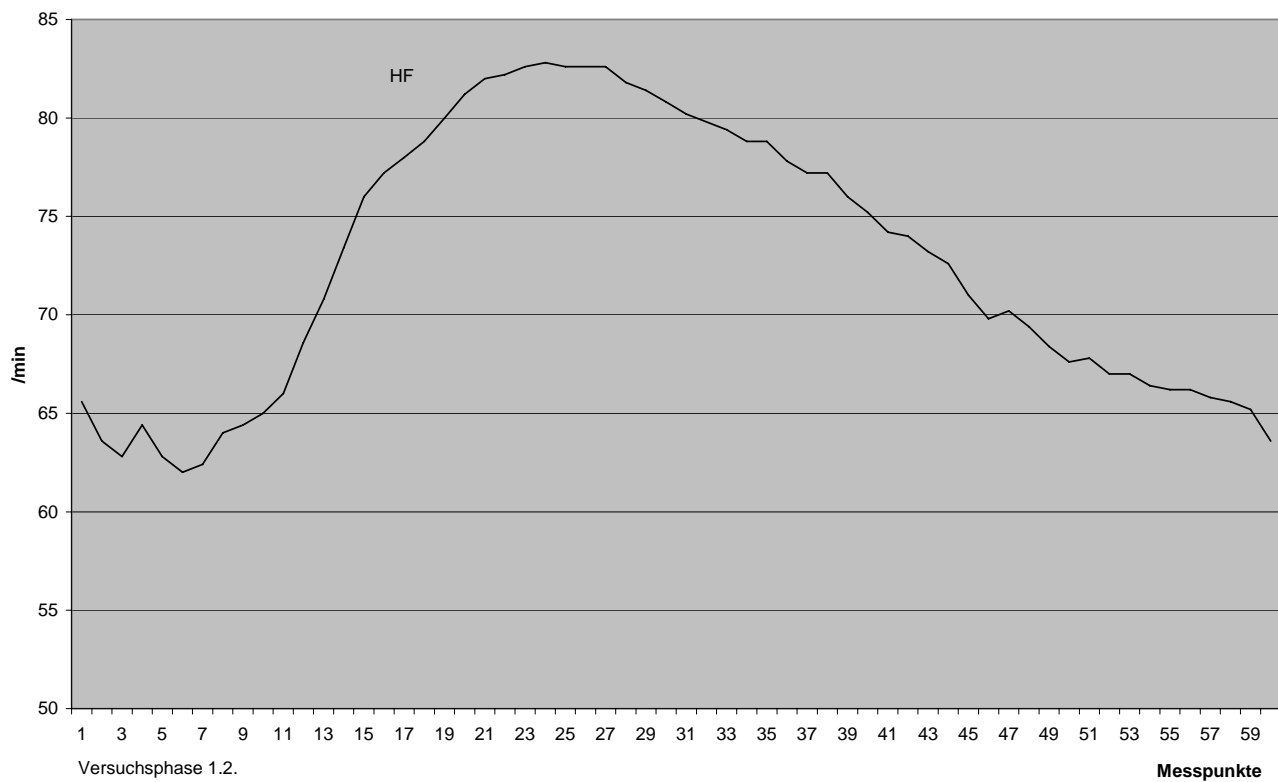


Abbildung 7: Verlauf der mittleren Herzfrequenz in Versuchsabschnitt 1.2., Zeitdauer = zehn Minuten, Nachdosierung bei Punkt 1

(1 Messpunkt entspricht zehn Sekunden, 60 Messpunkte = zehn Minuten)

4.2 Arterieller Blutdruck

Die Kurven des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes zeigten innerhalb eines Versuchsabschnittes und zwischen den Versuchsphasen identische Verläufe. Deshalb und aufgrund der Datenfülle wird nur auf die Auswertung des mittleren arteriellen Blutdruckes Bezug genommen.

Unmittelbar nach einer Nachdosierung kam es zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes gegenüber dem Ausgangswert vor einer Nachdosierung. Der höchste Wert wurde etwa 90 bis 100 Sekunden nach einer Arzneimittelinjektion erreicht und betrug im Mittel etwa 78 mmHg ($\pm 7,3$) bzw. 82 mmHg ($\pm 7,9$) gegenüber einem Ausgangswert von im Mittel 60 mmHg ($\pm 5,1$) bzw. 61 mmHg ($\pm 5,3$). Dies entspricht einer Steigerung um durchschnittlich 35 %. Danach folgte ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes, um nach ca. vier bis fünf Minuten post applicationem wieder das Ausgangsniveau von 61 mmHg ($\pm 5,3$) zu erreichen. Bis zur folgenden Nachdosierung verblieb der $P_{\text{mittl.}}$ auf diesem Niveau.

Es kam jedoch in Abhängigkeit von der Versuchsphase zu Niveauunterschieden.

Der Verlauf des Blutdruckes ergab einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes in der Phase der Trendelenburglagerung mit angelegtem Pneumoperitoneum (Versuchsphase 2) gegenüber der Horizontallage vor dem Anlegen des PP (Versuchsphase 1). Die höchste erreichte Blutdruckamplitude im Versuchsabschnitt 1.1. stieg im Vergleich zur höchsten Blutdruckamplitude im Versuchsabschnitt 2.1. zum gleichen Zeitpunkt von durchschnittlich 78 mmHg ($\pm 7,3$) auf 110 mmHg ($\pm 7,9$) bzw. zwischen Versuchsabschnitt 1.2. und 2.2. durchschnittlich 82 mmHg ($\pm 7,9$) auf 108 mmHg ($\pm 8,9$). Dies entspricht einem Anstieg von 40 % bzw. 30 %. Dieser Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Nach der Desufflation des CO_2 und Rückverlagerung der Kälber in die Horizontallage verminderte sich die maximale Blutdruckamplitude im Vergleich zur Versuchsphase mit PP und Trendelenburglagerung wieder. Der Vergleich der mittleren höchsten Werte der Blutdruckkurve zwischen dem Versuchsabschnitt 2.1. und 3.1. bzw. 2.2. und 3.2. ergibt eine Verminderung des mittleren arteriellen Blutdruckes um jeweils 22 %. So lagen die mittleren Werte für den höchsten Blutdruck 90 bis 100 Sekunden nach der Nachdosierung in der 3. Versuchsphase etwa auf dem gleichen Niveau bei jeweils 85 mmHg ($\pm 13,3$). Dieser Blutdruckabfall in der 3. Versuchsphase im Vergleich mit der 2. Versuchsphase ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 16: Mittlere Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes zu den einzelnen Messpunkten der Versuchsphasen in mmHg (n=16)

| Versuchsphase | Messpunkt 1 | SD | Messpunkt 10 | SD | Messpunkt 24-30 | SD | Messpunkt 60 | SD |
|---------------|-------------|------|--------------|------|-----------------|------|--------------|------|
| 1.1. | 60 | 5,1 | 77,8 | 7,3 | 48,5 | 14,7 | 62,8 | 2,7 |
| 1.2. | 61,5 | 5,3 | 82,3 | 7,9 | 51 | 16,1 | 58 | 5,2 |
| 2.1. | 62,5 | 4,7 | 109,6 | 7,9 | 81,5 | 14,6 | 88,6 | 9,1 |
| 2.2. | 89,3 | 11,2 | 107,8 | 8,9 | 85 | 13,6 | 73,3 | 10,5 |
| 3.1. | 74,3 | 12,7 | 85 | 13,3 | 72 | 11,8 | 77,3 | 13,9 |
| 3.2. | 76 | 14,5 | 84,6 | 12,1 | 64,5 | 16,2 | 80 | 14,7 |

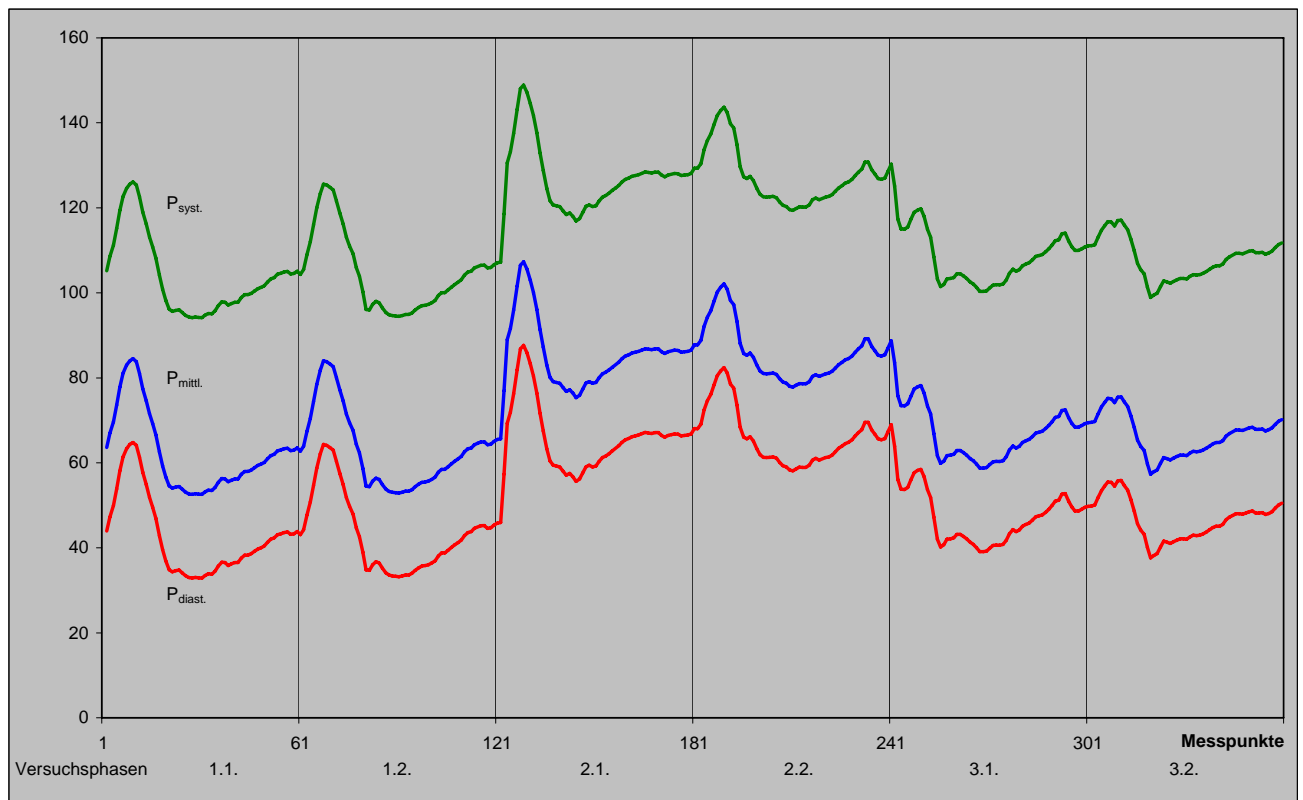


Abbildung 8: Verlauf des systolischen (grüne Kurve), des diastolischen (rote Kurve) und mittleren arteriellen Blutdruckes (blaue Kurve) in mmHg in den einzelnen Versuchsphasen

- Versuchsphase 1 = Rückenlage
- Versuchsphase 2 = Trendelenburglagerung + PP
- Versuchsphase 3 = Rückenlage nach Desufflation des CO₂

Die vertikal verlaufenden Linien kennzeichnen die Anästhetikaapplikation im zeitlichen Abstand von zehn Minuten (ein Messpunkt entspricht zehn Sekunden, 60 Messpunkte = zehn Minuten)

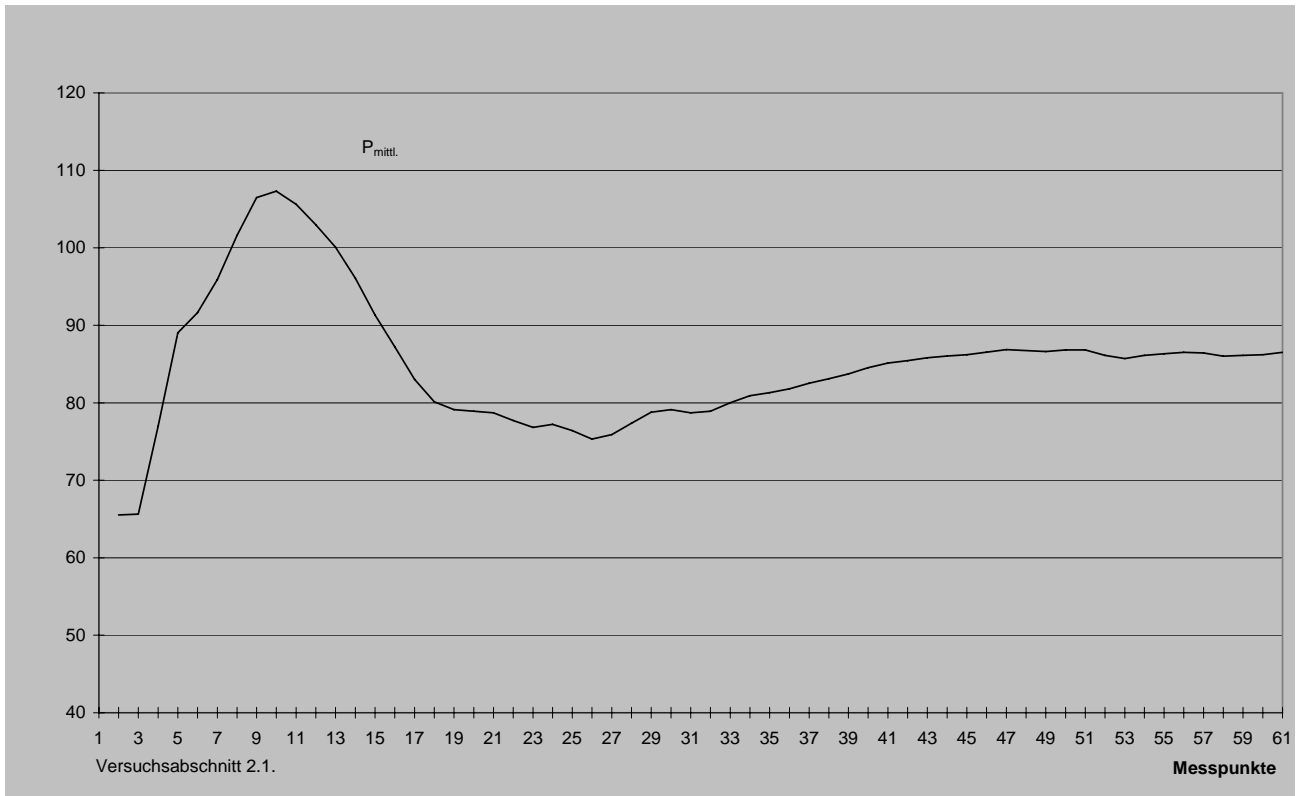


Abbildung 9: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes in mmHg in der Versuchsphase 2.1.,
 Zeitdauer = zehn Minuten, Nachdosierung bei Punkt 1

(ein Messpunkt entspricht zehn Sekunden, 60 Messpunkte = zehn Minuten)

4.3 Pulmonalarteriendruck

Die Kurven des mittleren, systolischen und diastolischen pulmonalarteriellen Blutdruckes zeigten innerhalb eines Versuchsabschnitts und zwischen den Versuchsphasen identische Verläufe. Deshalb und aufgrund der Datenfülle wird nur auf den mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck Bezug genommen.

Unmittelbar nach einer Nachdosierung kam es zu einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes gegenüber dem Ausgangswert vor einer Nachdosierung. Der höchste Wert wurde etwa 3 bis 3,5 Minuten nach einer Arzneimittelinjektion erreicht und betrug im ersten Versuchsabschnitt im Mittel etwa 24 mmHg ($\pm 1,5$) gegenüber einem Ausgangswert von im Mittel 12 mmHg ($\pm 5,1$). Dies entspricht einer Steigerung um durchschnittlich 100 %. Danach folgte ein Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes, um ca. acht Minuten post applicationem wieder das Ausgangsniveau von 12 mmHg ($\pm 3,2$) zu erreichen. Bis zur folgenden Nachdosierung verblieb der PAP auf diesem Niveau.

Der Verlauf der Kurve ist innerhalb eines Versuchsabschnittes während der gesamten Narkosedauer identisch.

Im weiteren Verlauf der Narkose kam es zu einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes in der Phase der Trendelenburglagerung mit angelegtem Pneumoperitoneum (Versuchsphase 2) gegenüber der Horizontallage vor dem Anlegen des PP (Versuchsphase 1). Die höchste erreichte Blutdruckamplitude im Versuchsabschnitt 1.1. stieg im Vergleich zur höchsten Blutdruckamplitude im Versuchsabschnitt 2.1. zum gleichen Zeitpunkt von im Mittel 24 mmHg ($\pm 1,5$) auf im Mittel 30 mmHg ($\pm 9,2$) bzw. zwischen Versuchsabschnitt 1.2. und 2.2. von im Mittel 24 mmHg ($\pm 3,9$) auf 33 mmHg ($\pm 7,5$). Dies entspricht einem Anstieg von 25 % bzw. 37 %. Dieser Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Nach der Desufflation des CO₂ und Rückverlagerung der Kälber in die Horizontallage (Versuchsphase 3) veränderte sich die maximale Blutdruckamplitude im Vergleich zur Versuchsphase mit PP und Trendelenburglagerung (Versuchsphase 2) nicht. Der Vergleich der mittleren höchsten Werte der Blutdruckkurve zwischen dem Versuchsabschnitt 2.1. und 3.1. bzw. 2.2. und 3.2. ergab keine Unterschiede. So lagen die mittleren Werte für den höchsten mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck 3 bis 3,5 Minuten nach der Nachdosierung in Versuchsphase 3 etwa auf gleichem Niveau bei 34 mmHg ($\pm 10,2$) bzw. 33 mmHg ($\pm 8,5$). Der Abfall nach dem Erreichen der maximalen Blutdruckamplitude war jedoch im 3. Versuchsabschnitt nicht so stark ausgeprägt, so dass sich das Ausgangsniveau vor dem Blutdruckanstieg leicht auf 24 mmHg ($\pm 6,8$) bzw. 26 mmHg ($\pm 14,1$) erhöhte.

Tabelle 17: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck zu den einzelnen Messpunkten der Versuchsphasen in mmHg (n=17)

| Versuchsphase | Messpunkt 1 | SD | Messpunkt 20 | SD | Messpunkt 50 | SD | Messpunkt 60 | SD |
|---------------|-------------|-----|--------------|------|--------------|-----|--------------|-----|
| 1.1. | 11,6 | 5,1 | 22,8 | 1,5 | 9,6 | 3,2 | 7,6 | 1,6 |
| 1.2. | 9,4 | 1,5 | 24,3 | 3,9 | 10,6 | 2,9 | 9,9 | 4,5 |
| 2.1. | 12,4 | 4,4 | 30,7 | 9,2 | 20,3 | 8,8 | 18,0 | 9,3 |
| 2.2. | 18,6 | 9,4 | 33,9 | 7,5 | 22,7 | 9,3 | 19,4 | 4,7 |
| 3.1. | 19,0 | 5,5 | 36,6 | 10,2 | 24,3 | 7,6 | 23,5 | 6,7 |
| 3.2. | 23,8 | 6,9 | 32,8 | 8,5 | 27,8 | 9,5 | 27,7 | 9,6 |

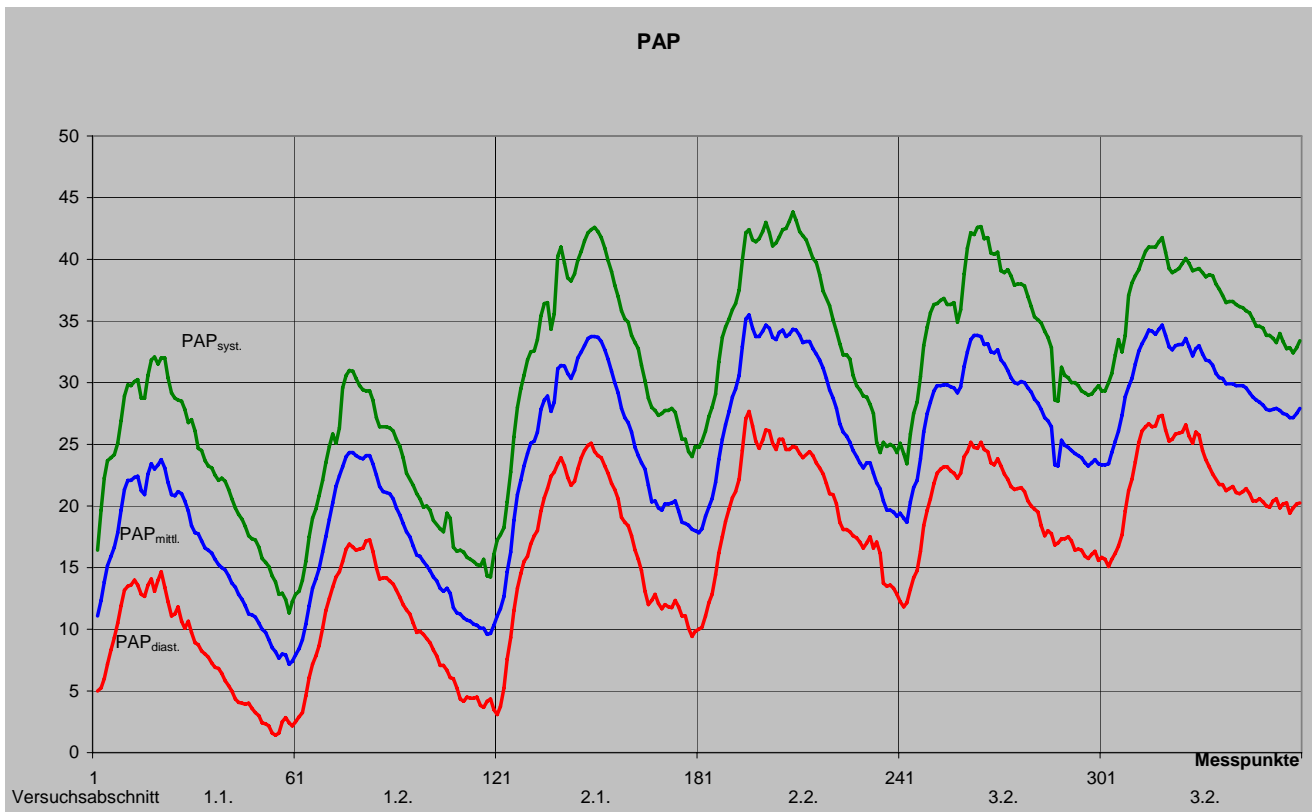


Abbildung 10: systolischer (grüne Kurve), diastolischer (rote Kurve) und mittlerer Pulmonalarteriendruck (blaue Kurve) in mmHg während der einzelnen Versuchsphasen

- Versuchsphase 1 = Rückenlage
- Versuchsphase 2 = Trendelenburglagerung + PP
- Versuchsphase 3 = Rückenlage nach Desufflation des CO₂

Die vertikal verlaufenden Linien kennzeichnen die Anästhetikaapplikation im zeitlichen Abstand von zehn Minuten (ein Messpunkt entspricht zehn Sekunden, 60 Messpunkte = zehn Minuten)

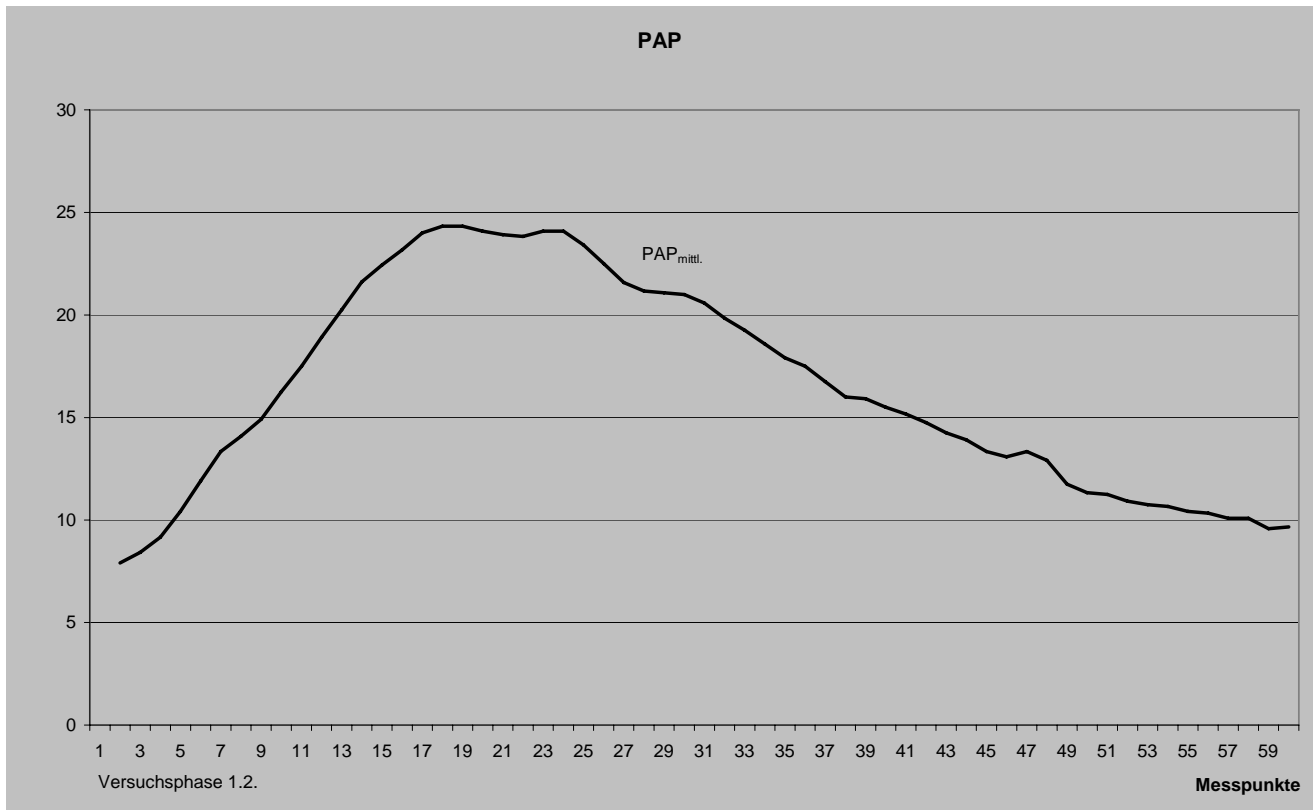


Abbildung 11: Verlauf des PAP_{mittl.} in mmHg im Versuchsabschnitt 1.2., Zeitdauer = zehn Minuten, Nachdosierung bei Punkt 1

(ein Messpunkt entspricht zehn Sekunden, 60 Messpunkte = zehn Minuten)

4.4 Herzzeitvolumen in l/min

In Horizontallage wurde im Mittel ein HZV von 7,1 l/min ($\pm 0,42$) gemessen. Dieses reduzierte sich nach Anlegen des PP und intraoperativem Lagewechsel in die Trendelenburglagerung um 20 % auf 5,967 l/min ($\pm 0,43$). Dieser Abfall ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Nach Desufflation des Gases und Rückverlagerung in die Horizontale (Versuchsphase 3) kam es zu einem weiteren geringradigen Abfall des HZV um 1,3 % auf 5,8 l/min ($\pm 0,68$), der jedoch statistisch nicht gesichert ist ($p > 0,05$).

Tabelle 18: Herzzeitvolumen in l/min, 1 = Horizontallage, 2 = Trendelenburglagerung + IAP, 3 = Horizontallage nach Desufflation

| Versuchsphase | n | x | SD | p |
|---------------|----|--------|-------|-------|
| 1 | 16 | 7,1055 | 0,429 | |
| | | | | 0,001 |
| 2 | 16 | 5,967 | 0,430 | |
| | | | | 0,701 |
| 3 | 16 | 5,889 | 0,679 | |

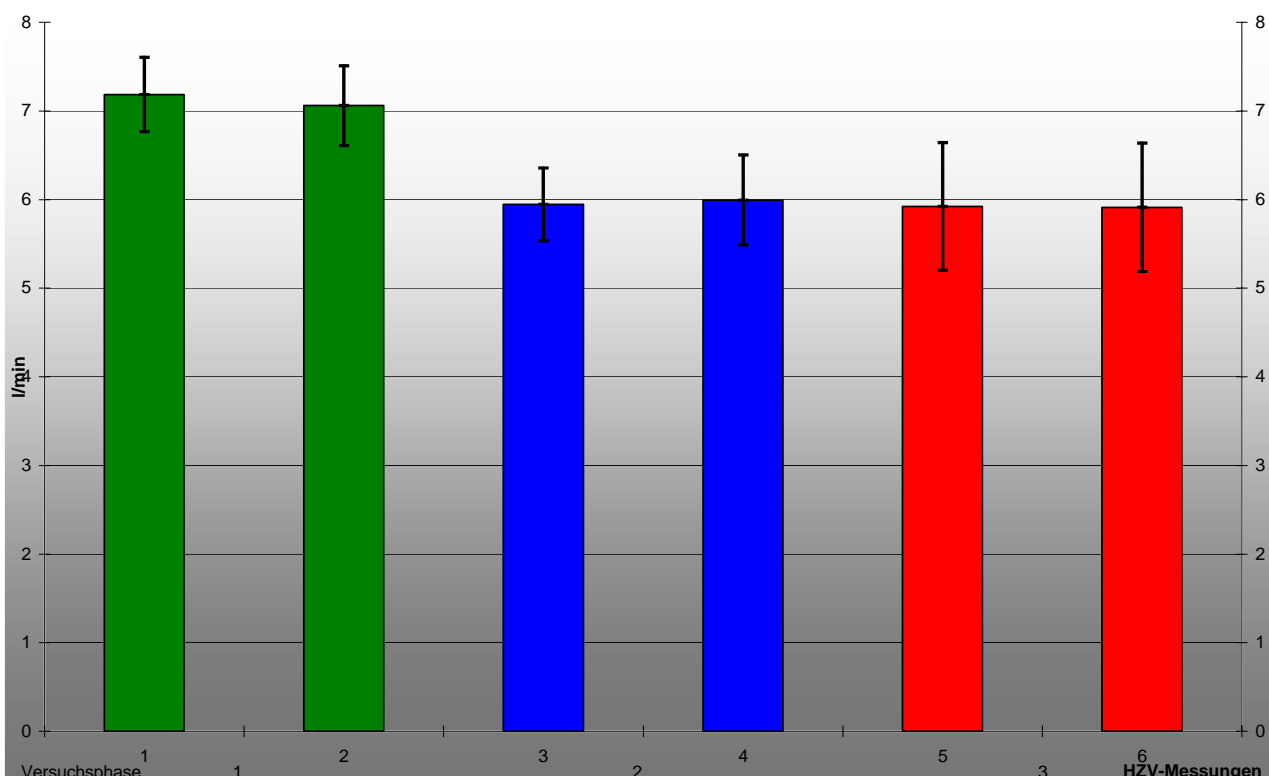


Abbildung 12: Mittelwerte des Herzzeitvolumens mit Standardabweichung in den Versuchsphasen, grün = Rückenlage, blau = Trendelenburglagerung+IAP, rot = Rückenlage nach Desufflation (n=16)

4.5 Herzzeitvolumenindex

In Horizontallage wurde im Mittel ein Herzzeitvolumenindex von 88,3 ml/kg/min ($\pm 11,3$) gemessen. Dieses reduzierte sich nach Anlegen des PP und intraoperativem Lagewechsel in die Trendelenburglagerung (Versuchsphase 2) um 15,5 % auf 74,6 ml/kg/min ($\pm 12,6$). Dieser Abfall ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Nach Desufflation des Gases und Rückverlagerung in die Horizontale (Versuchsphase 3) kam es zu einem weiteren leichten Abfall des Herzzeitvolumenindex um 1,9 % auf 73,1 ml/kg/min ($\pm 9,7$), der jedoch statistisch nicht gesichert ist ($p > 0,05$).

Tabelle 19 : Herzzeitvolumenindexberechnung in ml/kg/min, 1 = Horizontallage, 2 = Trendelenburglagerung + IAP, 3 = Horizontallage nach Desufflation

| Versuchsphase | n | x | SD | p |
|---------------|----|--------|--------|-------|
| 1 | 16 | 88,328 | 11,329 | |
| | | | | 0,001 |
| 2 | 16 | 74,604 | 12,643 | |
| | | | | 0,568 |
| 3 | 16 | 73,149 | 9,758 | |

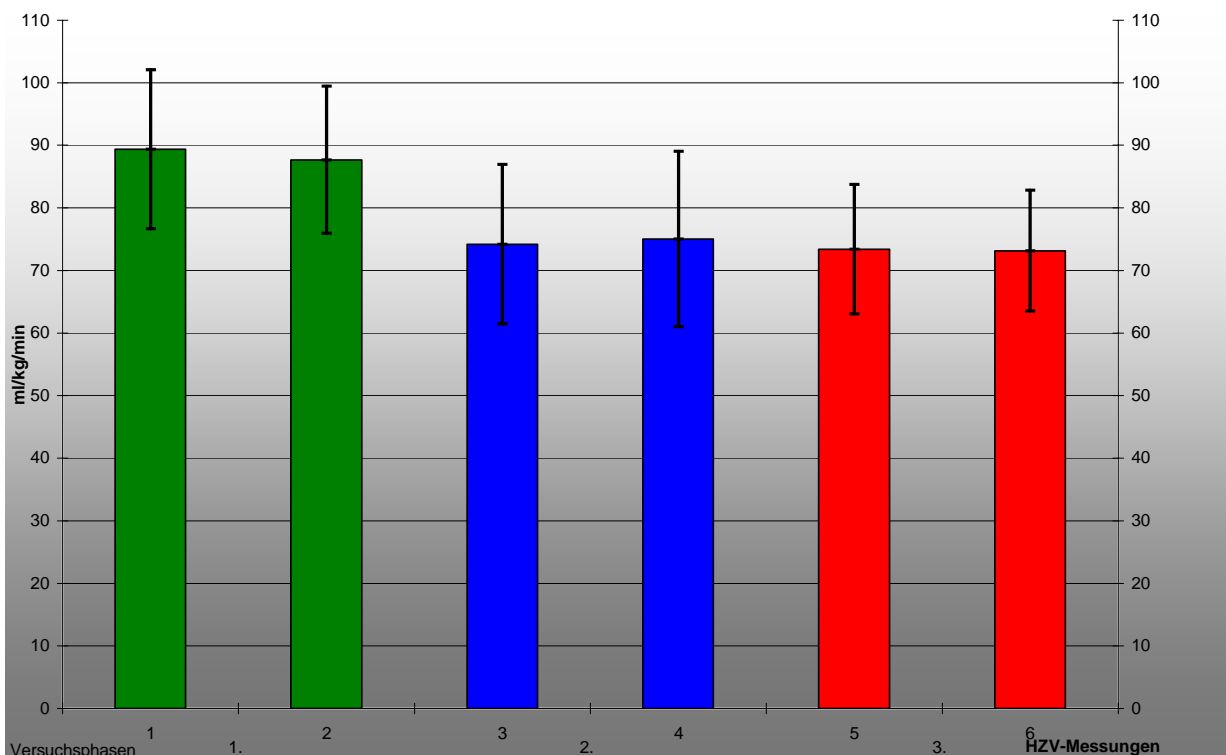


Abbildung 13: Mittelwerte des Herzzeitvolumenindex mit Standardabweichung in den Versuchsphasen, grün = Rückenlage, blau = Trendelenburglagerung+IAP, rot = Rückenlage nach Desufflation (n = 16)

4.6 Schlagvolumen

In Horizontallage betrug das mittlere Schlagvolumen 110 ml ($\pm 16,8$). Dieses verminderte sich nach Anlegen des PP und intraoperativem Lagewechsel in die Trendelenburglagerung (Versuchsphase 2) um 12 % auf 96,84 ml ($\pm 10,8$). Dieser Abfall ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Nach Desufflation des Gases und Rückverlagerung in die Horizontale (Versuchsphase 3) blieb das mittlere SV etwa auf dem gleichem Niveau wie in der 2. Versuchsphase bei 97,34 ml ($\pm 14,8$).

Tabelle 20: mittleres Schlagvolumen in ml während der einzelnen Versuchsphasen, 1 = Horizontallage, 2 = Trendelenburglagerung + IAP, 3 = Horizontallage nach Desufflation

| Versuchsphase | n | x | SD | p |
|---------------|----|--------|-------|--------|
| 1 | 16 | 110,23 | 16,84 | |
| | | | | < 0,05 |
| 2 | 16 | 96,84 | 10,88 | |
| | | | | > 0,05 |
| 3 | 16 | 97,34 | 14,8 | |

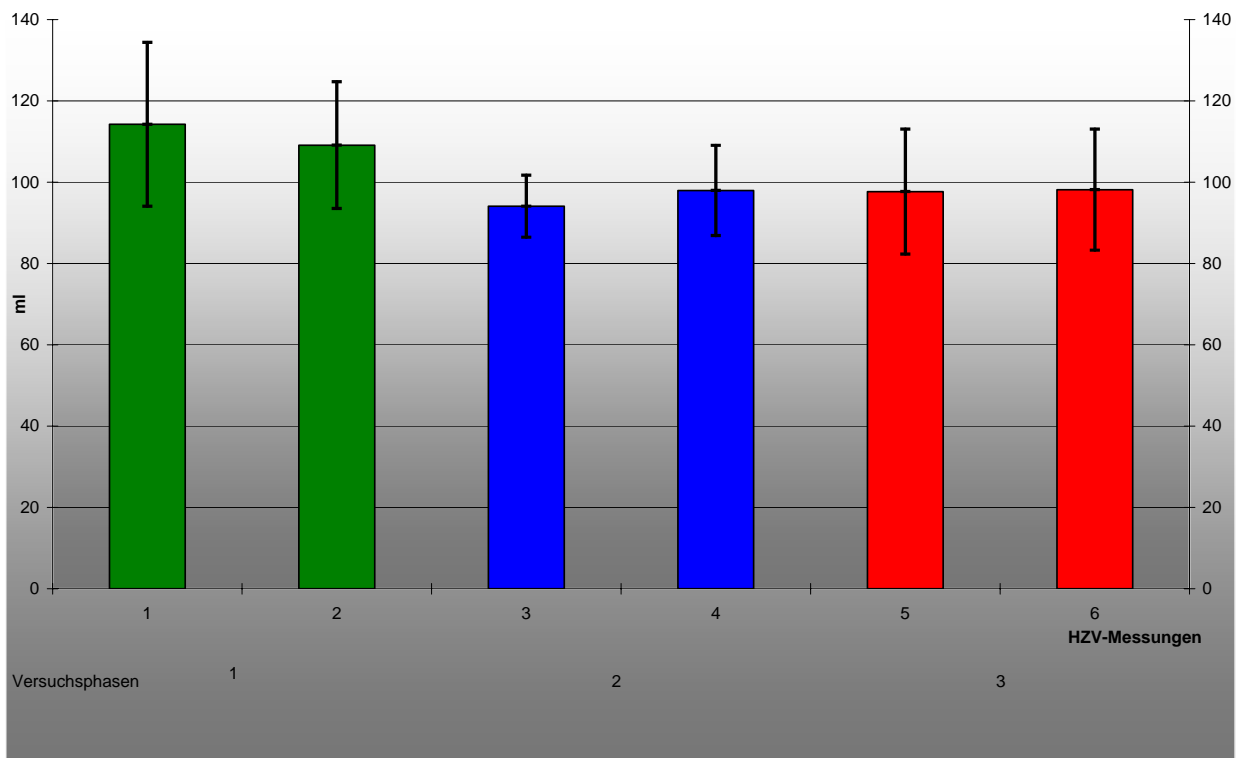


Abbildung 14: Mittelwerte des Schlagvolumens mit Standardabweichung in den Versuchsphasen, grün = Rückenlage, blau = Trendelenburglagerung+IAP, rot = Rückenlage nach Desufflation (n = 16)

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen der Schräglagerung und des Pneumoperitoneums während der Laparoskopie unter einer repetitiv verlängerten Ketamin-Xylazin-Injektionsnarkose beim Kalb untersucht. Die Untersuchungen bezogen sich auf wichtige Parameter der zentralen und peripheren Hämodynamik beim spontan atmenden Kalb.

5.1 Diskussion methodischer Aspekte

Um die tatsächlichen Auswirkungen des Pneumoperitoneums während der Trendelenburglagerung auf die zentrale Hämodynamik sowie eventuell auftretende medikamentös bedingte Veränderungen der respiratorischen Parameter bestimmen zu können, wurde in den Untersuchungen auf eine kontrollierte Beatmung mit einem positiv endexpiratorischen Druck während der Allgemeinanästhesie verzichtet. Durch die mit der kontrollierten Beatmung verbundenen Druckschwankungen im Thorax wird der venöse Rückfluss zum Herzen nicht unwesentlich beeinflusst (SCHATZMANN 1995; EKMAN et al. 1988). Dadurch werden das HZV und die Druckverhältnisse am Herzen und im Lungenkreislauf verändert.

Unter Allgemeinanästhesie mit Spontanatmung kommt es nach Untersuchungen von LEWIS et al. (1972) beim Menschen unter der LSK mit Kapnoperitoneum zu markanten P_aCO_2 -Anstiegen über 75 mmHg. Diese hohen Kohlendioxidpartialdrücke treten vor allen in der Phase nach der Desufflation und in der postoperativen Aufwachphase auf. Im Gegensatz zu anderen Autoren wie LUIZ et al. (1992), BLOBNER et al. (1993) und GAYLORD und BROWN (1969), die ein erhöhtes Atemminutenvolumen, gewährleistet durch kontrollierte Beatmung, zur Aufrechterhaltung der Normokapnie für unabdingbar halten, sehen diese Autoren in der kontrollierten Beatmung keine Vorteile gegenüber spontan atmenden Patienten. Der Haupteffekt der kontrollierten Beatmung kommt nach Meinung von LEWIS et al. (1972) vor allem während der Phase des PP mit maximalem IAP zum Tragen, wenn nach den Untersuchungen dieser Autoren die P_aCO_2 -Werte nicht ungewöhnlich hoch sind. Die höchsten P_aCO_2 -Werte treten in der Phase der Desufflation und nach Beendigung der Anästhesie auf, wenn die kontrollierte Beatmung keinen Vorteil bietet. Auch die in den durchgeführten Versuchen ermittelten respiratorischen Parameter zeigten diesen Trend. Für den P_aCO_2 wurde ein Mittelwert $8,13 \pm 0,73$ kPa in der 1. Versuchsphase und $8,53 \pm 0,84$ kPa in der 2. Versuchsphase gemessen. Dieser Wert des P_aCO_2 stieg in der 3. Versuchsphase auf $8,86 \pm 0,83$ kPa (laut persönlicher Mitteilung von Herrn E. ROHMER, Leipzig, 18.12.1999) an. Die für die arterielle Sauerstoffsättigung ermittelten Werte lagen in der 1. Versuchsphase im Mittel bei 78,8 %, in der 2. Versuchsphase in Trendelenburglagerung mit angelegtem Pneumoperitoneum bei 71,1 % und in der 3. Versuchsphase nach Desufflation und Rücklagerung in eine liegende Position im Mittel bei 67,3 % (laut persönlicher Mitteilung von Herrn E. ROHMER, Leipzig, 18.12.1999). Das heißt, dass die respiratorischen Parameter ihre stärksten Veränderungen nach der Rücklagerung aus der Trendelenburglagerung und Desufflation des CO_2 zeigten.

Eine kontrollierte Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) und erhöhten intraabdominalem Druck führt nach Untersuchungsergebnissen von IVANKOVICH et al. (1975) beim Hund und SNYDER und POWNER (1982) beim Menschen zu erheblichen kardiovaskulären Auswirkungen mit einer Abnahme des zentralvenösen Druckes (ZVD) bis 60 %.

Der Grad der Schräglage wurde in den durchgeführten Untersuchungen sehr steil gewählt (45°), da die Sichtverhältnisse im Abdomen des Wiederkäuers durch die mehrhöhlige Vormagenabteilung schwierig sind. Mit Beginn der Rauhfutteraufnahme im Alter von etwa zwei bis sechs Wochen und der damit verbundenen mikrobiellen Verdauung in den Vormägen steigt das Volumen dieser Abschnitte des Verdauungskanals beim Wiederkäuer im Verhältnis zum übrigen Magen-Darm-Trakt an. Hinzu kommt unserer Ansicht nach die palpatorisch erfasste höhere physiologische Bauchdeckenspannung beim Rind im Vergleich zum Pferd oder Hund. Diese höhere Bauchdeckenspannung erschwert eine Insufflation größerer Gasvolumina zur Erzeugung eines Pneumoperitoneums beim Rind. Wir insufflierten im Mittel 3-5 l CO₂ über eine Veress-Nadel bei intraabdominalen Drücken von 3-5 mmHg. Dieser IAP ist verglichen mit intraabdominalen Druckverhältnissen laparoskopischer Operationen anderer Tierarten gering (siehe Kapitel 2.6.2, Tabelle 10). Dieser Druck war nach unseren Erfahrungen für eine gute Sicht während der laparoskopischen Manipulation beim Kalb ausreichend.

Die beschriebene Kanülierung der Arteria femoralis zur arteriellen Blutdruckmessung und zur Gewinnung arterieller Blutproben erwies sich als gute Methode zur kontinuierlichen invasiven Blutdrucküberwachung beim allgemeinanesthetisierten Kalb. Durch die Rückenlagerung der Tiere ist die Arteria femoralis gut zugänglich. Da das Gefäß im Canalis femoralis von Weichteilgewebe umgeben ist, gestaltet sich dessen perkutane Punktion schwierig. Hinzu kommt die Gefahr der versehentlichen Penetration der Gefäßrückwand bzw. das Herausziehen des arteriellen Zugangs bei intraoperativen Lagewechseln, wie in den vorliegenden Untersuchungen durchgeführt. Durch die beschriebene Kanülierung unter Sicht nach dem Freipräparieren des Gefäßes und der Fixation der Flexüle mit einem Hautheft war eine sichere intravasale Lage des Katheters in jeder Versuchsphase gewährleistet.

Der Zeitpunkt für die Durchführung der Herzzeitvolumenmessung wurde in das letzte Drittel innerhalb eines Versuchsabschnittes gelegt. Ziel war es, diese Messung dann durchzuführen, wenn die medikamentös verursachten Effekte unmittelbar nach einer Anästhetikaapplikation weitgehend abgeklungen waren. Bei der Berechnung des Herzzeitvolumenindex wurde nicht wie in der Humanmedizin auf die Körperoberfläche, sondern auf die Körpermasse Bezug genommen (STEFFEY u. HOWLAND 1979; WAGNER et al. 1990).

Das Ketamin wurde als Anästhetikum gewählt, da es das einzig bekannte Anästhetikum ohne kreislaufdepressive Nebenwirkungen ist und die Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie insgesamt zu stabilen hämodynamischen Verhältnissen führt (MUIR et al. 1977). Dagegen bewirken alle in der Veterinärmedizin eingesetzten volatilen Anästhetika, außer dem heute nicht mehr gebräuchlichem Ether, eine Bradykardie sowie eine Verminderung des arteriellen Blutdruckes und des Herzzeitvolumens in Abhängigkeit von der Dosis und der Dauer der Applikation (TARNOW 1982). Ziel dieser Versuche war es, die Einflüsse der Trendelenburglagerung mit einem erhöhten intraabdominalen Druck auf wichtige hämodynamische Parameter beim Kalb zu untersuchen. Deshalb war eine möglichst geringe Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems durch die zur Anästhesie verwendeten Pharmaka gewünscht. Des Weiteren ist zu bedenken, dass zurzeit kein Inhalationsanästhetikum für die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren arzneimittelrechtlich zugelassen ist.

Um einen steady-state-Zustand während einer Injektionsnarkose zu erreichen, besteht die Möglichkeit der Applikation der zur Anästhesie verwendeten Arzneimittel im Dauertropf statt als Bolusinjektion (BENSON et al. 1985; THURMON 1986; THURMON u. GREENE 1986; LIN u. TYLER 1993). Dieses Verfahren bietet den Vorteil einer gleichmäßigen und kontinuierlichen Arzneimittelzufuhr und dadurch bedingt die Aufrechterhaltung gleichmäßiger Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe. Wirkungen der Pharmaka, die auf einer schnellen Applikation als Bolus und damit auftretenden kurzzeitigen hohen Plasmakonzentrationen beruhen, können bei dieser Applikationsform weitgehend ausgeschlossen werden. Ein wesentlicher Nachteil einer Dauertropfinfusion gerade bei der

Verwendung von Ketamin und Xylazin besteht in der Gefahr der versehentlichen Überdosierung der Anästhetika. Da während einer Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie alle Schutzreflexe erhalten sind, ist die Einschätzung der Narkosetiefe schwierig.

Bei häufigen Nachdosierungen besteht die Gefahr der Arzneimittelkumulation. Da in den vorliegenden Untersuchungen die Aufwachphase kurz und komplikationslos verlief, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keiner wesentlichen Anästhetikaakkumulation kam.

Um die Veränderungen der gemessenen Parameter zeitlich exakt dem Versuchsabschnitt zuzuordnen, wurden diese kontinuierlich gemessen und alle zehn Sekunden über einen Computer aufgezeichnet. Dadurch war es möglich, eventuell auftretende Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Parameter und medikamentös bedingten Einflüssen zu erkennen.

5.2 Verlauf der Narkose

Vom klinischen Verlauf her kann die in den vorliegenden Untersuchungen durchgeführte Xylazin-Ketamin-Narkose als gut eingeschätzt werden. Die erzielte chirurgische Toleranz war bei allen Kälbern gut. Bei einigen Kälbern kam es während des Narkoseverlaufs zu spontanen Gliedmaßenbewegungen. Diese traten jedoch unabhängig von der chirurgischen Manipulation auf und führten nicht zu Veränderungen der kontinuierlich gemessenen hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz und arterieller Blutdruck. Wir schließen daraus auf eine gute Analgesie während der Allgemeinanästhesie.

Die Aufwachphase war in allen Fällen kurz und komplikationslos. Nach durchschnittlich $32 \pm 5,80$ Minuten nahmen die Kälber eine Brustlage ein.

5.3 Diskussion der Versuchsergebnisse

5.3.1 Herzfrequenz

Die gemessenen Herzfrequenzen bewegen sich im Mittel zwischen 55/min und 83/min in Abhängigkeit von der Versuchsphase und vom Messzeitpunkt innerhalb eines Versuchsabschnitts. Diese Werte liegen deutlich unter den in der Literatur angegebenen mittleren Ruhewerten der Herzfrequenzen für Kälber (KOLB 1989), liegen aber in Bereichen, die den von STEFFEY et al. (1990) und STEFFEY und HOWLAND (1979) ermittelten Werten bei Kälbern in einer Halothannarkose entsprechen. Als Ursache für das Absinken der HF kommen lagerungsbedingte Einflüsse, medikamentelle Einflüsse der verwendeten Anästhetika oder die spezifischen Auswirkungen eines erhöhten IAP in Betracht.

WAGNER et al. (1990) untersuchten wichtige Kreislaufparameter beim Rind in Abhängigkeit von der Körperposition der Tiere. Im Ergebnis dieser Untersuchung stellten die Autoren fest, dass keine lagerungsbedingten Veränderungen der HF beim Rind auftraten. Die Auswirkungen der intraoperativen Lagewechsel auf die HF der Kälber von den Effekten der zur Anästhesie verwendeten Arzneimittel zu trennen ist schwierig. Bis auf MOTEW und IVANKOVICH (1973), BARNES et al. (1985) und JOHANNSEN et al. (1989) fanden die meisten Untersucher (siehe Tabelle 10) beim Hund und Menschen nach Anlegen eines PP und Verbringen des Patienten in eine Kopf-Tief-Lagerung einen Anstieg der HF. In den vorliegenden Untersuchungen kam es dagegen in der 2. Versuchsphase mit PP und Kopf-Tief-Lagerung zu einem leichten Abfall der HF im Vergleich zu den Versuchsphasen 1 und 3 in Horizontallage ohne IAP. Da dieser Abfall statistisch nicht gesichert ist besteht die Möglichkeit, dass diese Schwankung zufällig auftrat.

Die in der 2. Versuchsphase um 6 bis 8 % reduzierte HF gegenüber der Horizontallage ohne CO₂-Insufflation hat einen Anteil am reduzierten HZV. Der nicht signifikante Herzfrequenzabfall in der 2. Versuchsphase könnte reflektorisch durch den signifikant höheren arteriellen Blutdruck in dieser Versuchsphase bedingt sein.

Nicht unerheblich ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Beeinflussung der HF durch die zur Allgemeinanästhesie verwendeten Arzneimittel. Ein Einfluss ist der bradykarden Wirkung des Xylazins zuzuschreiben.

Unmittelbar nach einer Nachdosierung sinkt die mittlere HF im Durchschnitt um 6 bis 10 %, wobei die niedrigste HF innerhalb eines Versuchsabschnittes ca. 40-60 Sekunden post applikationem gemessen wurde. Der anschließende Anstieg der mittleren HF über den Ausgangswert unmittelbar vor einer Nachdosierung entspricht einer Herzfrequenzzunahme um 25 %. Die maximale HF innerhalb eines Versuchsabschnittes wird etwa 200-240 sec p. appl. gemessen. Eine quantitative Wertung der gemessenen Parameterschwankungen ist aufgrund fehlender Vergleichswerte in der Literatur nicht möglich.

Da diese Veränderungen der HF in jedem Versuchsabschnitt gleich verliefen, kann vermutet werden, dass diese medikamentell bedingt sind und unabhängig vom IAP und intraoperativen Lageveränderungen oder einer chirurgischen Stimulation auftreten. Der Herzfrequenzabfall muss mit hoher Wahrscheinlichkeit der α_2 -agonistischen Wirkung des Xylazins zugeschrieben werden. Nach alleiniger Xylazinapplikation wurde von CAMPBELL et al. (1979) ein Abfall der Herzfrequenz beim Rind registriert, so dass der gemessene Herzfrequenzanstieg der von MONTEL u. STARKE (1973) und IVANKOVICH et al. (1974) nachgewiesenen sympathomimetischen Wirkung des Ketamins zuzuschreiben ist.

Die im Kapitel 2.6.4 beschriebenen Auswirkungen einer Dehnung des Peritoneums mit folgendem Vasopressinanstieg im Plasma (PUNNONEN u. VITNAMÄKI 1982) bzw. der

Stimulation der Ausschüttung von Stresshormonen (COOPER u. SCOOGINS 1982) ist unwahrscheinlich, da diese HF-Schwankungen in jeder Versuchsphase gleich auftraten.

5.3.2 Arterieller Blutdruck

Die in den vorliegenden Versuchen während einer Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie gemessenen Werte für den arteriellen Blutdruck liegen etwa 35 % unter den für Kälber physiologisch angegebenen Werten (AMORY et al. 1993, 1994; WHITTOW u. ROBERTSHAW 1965). Dabei muss beachtet werden, dass nach Meinung von MÜLLER und GOETZE (1987) ein Vergleich zwischen den an verschiedenen Messorten ermittelten Normalwerten für den Blutdruck beim Rind schwierig ist. So sind sicher auch die z. T. stark differierenden Angaben über Normalwerte des $P_{art.}$ beim Rind in der Literatur zu erklären. MÜLLER und GOETZE (1987) empfehlen deshalb eine Erarbeitung eigener Standards für den entsprechenden Messort.

Der kontinuierlich registrierte $P_{art.}$ zeigte Schwankungen innerhalb eines Versuchsabschnittes sowie Unterschiede beim Vergleich der einzelnen Versuchsphasen untereinander. Dabei muss zum einen der Einfluss der Allgemeinanästhesie sowie die unphysiologische Lagerung der Tiere und der erhöhte IAP während der Laparoskopie beachtet werden. Die Körperhaltung hat einen erheblichen Einfluss auf den $P_{art.}$ der untersuchten Tiere. So fanden THIELSCHER et al. (1980) beim liegenden Rind höhere Werte des $P_{art.}$ im Vergleich zu stehenden Tieren. Die Autoren erklären diese Druckerhöhung mit erhöhten intrathorakalen Drücken als Folge der Verlagerung des Zwerchfells nach kranial durch die Vormagenabteilung im Liegen. WAGNER et al. (1990) fanden dagegen bei medikamentell unbeeinflussten Rindern in Seitenlage und in Rückenlage einen signifikanten Abfall des $P_{art.}$ im Vergleich zu den Ausgangswerten am stehenden Rind.

Der medikamentöse Einfluss der zur Allgemeinanästhesie verwendeten Anästhetika ist mit hoher Wahrscheinlichkeit für die relativ niedrigen Werte des $P_{art.}$ im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Normalwerten verantwortlich. Welchen Einfluss die negativ inotrope und hypotensive Wirkung des Xylazins hat, kann nicht mit Sicherheit geklärt werden. Berücksichtigt werden muss jedoch die besondere Empfindlichkeit des Rindes gegenüber dem Xylazin.

Der mittlere arterielle Blutdruck steigt in jedem Versuchsabschnitt jeweils unmittelbar nach einer intravenösen Anästhetikaapplikation peakförmig an, um dann allmählich wieder auf sein Ausgangsniveau zurückzukehren. Der systolische, diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck weisen ein annähernd gleichsinniges Verhalten auf. Die höchsten Werte werden in allen Versuchsabschnitten etwa 90-100 Sekunden post injectionem gemessen. Dies entspricht in etwa dem Zeitpunkt der niedrigsten gemessenen HF in den einzelnen Versuchsabschnitten. Das heißt, dass Herzfrequenzabfall und Blutdruckanstieg nahezu parallel verlaufen. Der zeitliche Verlauf und die Art und Weise dieser Veränderungen stimmen mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen nach alleiniger Xylazinapplikation überein. Möglich ist, dass durch die Aufzeichnung der Blutdruckwerte im Zeitabstand von zehn Sekunden bestimmte Abweichungen im Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdruckes voneinander nicht registriert werden konnten, weil dieser Zeitabstand zu groß war. Um zu klären, ob initial zuerst der diastolische oder systolische Blutdruck ansteigt wäre es notwendig, kürzere Zeitintervalle für die Datenaufzeichnung zu wählen. Dadurch können keine Schlussfolgerungen gezogen werden, ob der Blutdruck primär durch eine Erhöhung des peripheren Widerstands oder durch eine gestiegene Inotropie am Herzen verursacht wurde. Beim Vergleich des Blutdruckes zwischen den einzelnen Versuchsphasen fällt der erhöhte Blutdruck in der Phase des laparoskopischen Eingriffs (Versuchsphase 2) auf. Erstaunlich ist,

dass der $P_{art.}$ trotz des gesunkenen HZV und gesunkener HF um etwa 30-40 % gegenüber dem $P_{art.}$ in der Versuchsphase 1 ansteigt. Diese Ergebnisse stimmen jedoch mit den Ergebnissen von IVANKOVICH et al. (1975) und BARNES et al. (1985) beim Hund überein (siehe Kapitel 2.6.2, Tabelle 10). Der arterielle Blutdruck unterliegt neben HZV-Veränderungen noch zahlreichen regulativen Veränderungen durch das autonome Nervensystem und lokalen metabolischen Faktoren. Wesentlich wird der Blutdruck jedoch vom peripheren Widerstand und vom HZV beeinflusst. Aufgrund des erhöhten $P_{art.}$ bei gesunkenem HZV und gesunkener HF in Versuchsphase 2 kann vermutet werden, dass der periphere Gefäßwiderstand in dieser Versuchsphase stark erhöht war.

Der Verlauf des Blutdruckes könnte zum einen durch die Xylazinwirkung auf den peripheren Widerstand und zum anderen durch die sympathomimetischen Effekte des Ketamins bedingt sein.

Ursache dieses erhöhten TPR könnten auch eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen infolge einer Stressreaktion (COOPER u. SCOOGINS 1982) oder ein erhöhter Vasopressingehalt im Plasma (PUNNONEN u. VITNAMÄKI 1982) durch die Dehnung des Peritoneums in der 2. Versuchsphase sein.

Die Erhöhung des $PaCO_2$ von $8,13 \pm 0,73$ kPa in der 1. Versuchsphase auf $8,53 \pm 0,84$ kPa in der 2. und $8,86 \pm 0,83$ kPa in der 3. Versuchsphase (laut persönlicher Mitteilung von Herrn E. ROHMER, Leipzig 18.12.1999) unserer Untersuchungen hat sicher einen wesentlichen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Eine Hyperkapnie verursacht Vasodilatation und Bradykardie über lokale Mechanismen, während eine gleichzeitige Aktivierung zentraler nervaler Mechanismen scheinbar das Gegenteil bewirkt (PRICE 1960). MARSHALL et al. (1972) verglichen die Auswirkungen eines erhöhten IAP durch die Insufflation von CO_2 und N_2O und fanden eine gleichförmige Erhöhung des $P_{art.}$, der HF und des TPR (siehe Tabelle 10) in beiden Untersuchungen. Dies lässt darauf schließen, dass der erhöhte IAP und nicht das resorbierte CO_2 wesentlichen Anteil an den Ursachen der hämodynamischen Veränderungen hat.

Ebenso spielt sicher die chirurgische Manipulation als Grund für einen gestiegenen arteriellen Blutdruck eine wichtige Rolle. WINDBERGER et al. (1996) fanden in ihrer Studie an Schweinen unter einer Allgemeinanästhesie ohne jegliche chirurgische Stimulation nach Anlegen des Pneumoperitoneums ohne Trendelenburglagerung einen 10 minütigen Blutdruckanstieg. Zehn Minuten nach Anlegen des Pneumoperitoneums verminderte sich der $P_{art.}$ wieder auf das Ausgangsniveau. In früheren Untersuchungen dieser Autoren (WINDBERGER et al. 1992) an Schweinen mit chirurgischer Manipulation (Colonresektion) kam es hingegen zu einem kontinuierlichen Anstieg des $P_{art.}$ in der Phase des Pneumoperitoneums.

5.3.3 Pulmonalarteriendruck

Der in unseren Versuchen gemessene PAP in Rückenlage stimmt gut mit den von WAGNER et al. (1990) ermittelten Werten des PAP für wache Rinder in Rückenlage überein ($PAP_{mittl.} = 14 \pm 5$ mmHg), liegt aber etwas unter den Normalwerten, die AMORY et al. (1993) für Kälber mit einer Körpermasse von 50 kg feststellten. Die Ergebnisse liegen jedoch deutlich unter den in Seitenlage ermittelten Werten des PAP beim wachen Rind ($PAP_{mittl.} = 22 \pm 5$ mmHg, WAGNER et al. 1990) und beim Kalb während einer Halothannarkose in Seitenlage kontrolliert beatmet ($PAP_{mittl.} = 21 \pm 5$ mmHg, STEFFEY u. HOWLAND 1979) bzw. unter Spontanatmung ($PAP_{mittl.} = 27 \pm 2$ mmHg, STEFFEY u. HOWLAND 1979).

Die über den Pulmonalarterienkatheter gemessenen pulmonalen Drücke werden beim Menschen zur Beurteilung der zentralen Hämodynamik des Patienten herangezogen (MORRSTRATHMANN u. TILLMANN 1984). So gilt der pulmonale Kapillardruck beim Menschen

als Maß für den linksventrikulären Füllungsdruck, da er eng mit dem Druck im linken Vorhof korreliert (LAPPAS u. LELL 1973). Weiterhin lässt der PAP beim Menschen Rückschlüsse auf das Ausmaß einer Stauung vor dem linken Herzen zu, da über ihn die Höhe des pulmonalen kapillaren hydrostatischen Druckes abschätzbar wird (TARNOW 1982; YANG u. BERTIVOGLIO 1988). Diese Beziehungen gelten jedoch nur bei normaler Funktion des linken Ventrikels und der Mitralklappe.

Fraglich ist, ob der PAP eher von der linksventrikulären Situation abhängig ist oder mehr durch Änderungen der Körperlage beeinflusst wird. Zur Beurteilung der linksventrikulären Situation kann nach LARSEN (1995) der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) anstelle des linken Vorhofdruckes verwendet werden. Nach SKARVAN und ROMPPAINEN (1981) erwies sich der PCWP beim Menschen im Bereich von 4 bis 15 mmHg als zuverlässiger Indikator für den linksatrialen Druck. Der pulmonale Gefäßwiderstand beim Gesunden ist im Gegensatz zum systemischen Gefäßwiderstand so gering, dass selbst Steigerungen des HZV um ein Vielfaches nicht zu nennenswerten Veränderungen des mittleren pulmonalarteriellen Druckes führen. Demzufolge wird bei kardiopulmonal Gesunden der PAP nicht durch den Fluss, sondern durch die Füllung des Pulmonalkreislaufs mit Blut, also durch das intrapulmonale Blutvolumen, bestimmt. Insofern beeinflussen Änderungen der Blutvolumenverteilung im Körper (Vasokonstriktion, Vasodilatation) neben dem ZVD auch den PAP und den PCWP. Nach LARSEN (1995) und SOLD (1990) kann anstelle des pulmonalen Verschlussdruckes der pulmonalarterielle enddiastolische Druck zur Beurteilung der linksventrikulären Situation verwendet werden, weil am Ende der Diastole bei geschlossener Pulmonalklappe und noch offener Mitralklappe und sistierendem Blutfluss der diastolische Druck in der Pulmonalarterie dem linken Vorhofdruck entspricht. Nach Untersuchungen von BUCHBINDER und GANZ (1976) liegt der enddiastolische PAP bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen nur etwas höher (1-3 mmHg) als der mittlere pulmonalarterielle Verschlussdruck und kann deshalb als Indikator für die linksventrikuläre Füllung gelten. Inwieweit diese Beziehungen, die für den Menschen gelten, zur Interpretation der beim Kalb gewonnenen Resultate übertragbar sind, bleibt fraglich.

WAGNER et al. (1990) fanden in ihren Studien an unseidierten wachen Rindern in verschiedenen Körperlagen einen leichten Abfall des PAP_{mittl.} in linker oder rechter Seitenlage und einen signifikanten Abfall des PAP_{mittl.} in Rückenlage im Vergleich zum stehenden Rind. Bei der Registrierung des PAP_{mittl.} in den Versuchen kam es in der Phase mit IAP und in Trendelenburglagerung zu einer Verdopplung des PAP_{mittl.} gegenüber dem Ausgangswert in der Horizontallage ohne intraabdominale Druckerhöhung. Dieser erhöhte PAP blieb auch nach der Desufflation des CO₂ aus der Bauchhöhle und Lagerung der Kälber in der Horizontalen erhalten.

Die Ursachen der Veränderungen des pulmonalarteriellen Druckes können nicht vollständig geklärt werden, da in unserer Untersuchung der linksatriale Druck nicht gemessen wurde und somit der pulmonale Gefäßwiderstand nicht errechnet werden konnte. Da der PAP_{mittl.} deutlich stärker während der 2. Versuchsphase anstieg, scheint der pulmonale Gefäßwiderstand während des PP mit Kopf-Tief-Lage erhöht. Eine gerade in der 2. Versuchsphase zu erwartende Hypoxie (siehe Kapitel 5.1) ist eine andere mögliche Ursache für einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand, der zu einer hypoxischen pulmonalen Hypertension führt (RUIZ 1973; BISGARD 1975; BUSS 1977). RUIZ (1973) untersuchte die Auswirkungen einer Hypoxie beim Kalb auf den PAP_{mittl.} und fand einen Anstieg des PAP_{mittl.} von 26 mmHg unter normoxischen Bedingungen auf 63 und 74 mmHg unter hypoxischen Bedingungen sowie einen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Medikamentös bedingte Effekte können ebenfalls bei der Beeinflussung des PAP_{mittl.} eine Rolle spielen. So fanden GASSNER et al. (1974), dass nach einer intravenösen Verabreichung von 2 mg Ketamin pro kg KG an Hunde der PAP_{mittl.} um 5,5 mmHg anstieg. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg des HZV.

Da es in der 3. Versuchsphase nicht zu einer Normalisierung des PAP kommt, sondern dieser auf dem Niveau der 2. Versuchsphase bleibt, müssen andere als die rein lagerungsbedingten bzw. mit einem erhöhten IAP verbundenen Auswirkungen auf den PAP diskutiert werden. Zum einen ist zu beachten, dass nach Beendigung eines laparoskopischen Eingriffs etwa 30 % des insufflierten CO₂ in der Bauchhöhle verbleiben (TOLKSDORF et al. 1992). Zum anderen wäre zu diskutieren, ob es durch die Nachdosierungen der verwendeten Anästhetika zu gewissen kumulativen Effekten kommt, die zwar keine Auswirkungen auf den Verlauf der Narkose und den postanästhetischen Nachschlaf hatten, jedoch bestimmte depressive kardiovaskuläre Effekte aufrechterhielten. In Frage kommen hier die sympathomimetischen Ketamineffekte und die peripher α -mimetische Wirkung des Xylazins. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang auch das pharmakokinetische Verhalten der Anästhetika, deren Eliminationsverhalten pharmakologisch durch ein Zwei-Phasen-Kompartimentmodell erklärt wird.

Aufgrund der physiologischen Gesetzmäßigkeiten im kleinen Kreislauf, den Ergebnissen unserer Untersuchungen und den in der Literatur mitgeteilten Resultaten kann vermutet werden, dass Änderungen der Körperlage einen starken Einfluss auf die Verteilung des Blutvolumens im Körper und damit einen stärkeren Einfluss auf den PAP_{mittl.} haben als die medikamentös bedingten Effekte. Daneben kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass das HZV den Druck in der Arteria pulmonalis beeinflusst. In der 2. Versuchsphase ist das HZV im Vergleich zur 1. Versuchsphase verringert, der PAP_{mittl.} jedoch auf das doppelte des Ausgangswertes in Rückenlage angestiegen.

5.3.4 Herzzeitvolumen, Herzzeitvolumenindex und Schlagvolumen

Die intraabdominalen Druckveränderungen und die Kopf-Tief-Lagerung von 45° resultierten in den Versuchen in einer signifikanten Verminderung des HZV, des CI und des SV in der 2. Versuchsphase. Das mittlere HZV sank in der Phase mit IAP und in Trendelenburglagerung um 20 % gegenüber dem Ausgangswert in der Horizontallage ohne intraabdominale Druckerhöhung. Das SV sank um 12 % gegenüber dem Ausgangswert.

Beim Vergleich der ermittelten Werte für die zentrale Hämodynamik beim Kalb findet sich eine gute Übereinstimmung mit den aus der Literatur mitgeteilten Werten für Kälber unter einer allgemeinen Anästhesie. So ermittelten STEFFEY und HOWLAND (1979) für Kälber während einer Halothannarkose unter kontrollierter Beatmung einen Herzzeitvolumenindex (CI) von 74 ± 7 ml/kg/min und während einer Halothannarkose unter Spontanatmung einen CI von 96 ± 12 ml/kg/min. SEMRAD und TRIM (1986) ermittelten für Kälber während einer Guaifenesin-Thiopental-Halothannarkose in Seitenlage einen CI von 65 ± 6 ml/kg/min. Dabei müssen die unterschiedlichen Messmethoden und Versuchsbedingungen bei der Ermittlung der jeweiligen Werte berücksichtigt werden. Die Bestimmung des HZV wurde in unserer Studie am nicht narkotisierten Kalb nicht durchgeführt. Deshalb ist ein direkter Vergleich der unter der Ketamin-Xylazin-Narkose gewonnenen Werte mit den Ruhewerten am unbedienten Kalb nicht möglich. Welchen Einfluss die Ketamin-Xylazin-Narkose auf das HZV beim Kalb hat, kann deshalb durch die Untersuchung nicht beantwortet werden.

Einen erheblichen Einfluss auf die zentrale Hämodynamik hat die Körperlage der Tiere während der Allgemeinanästhesie. Es ist schwierig, die lagerungsbedingten Auswirkungen auf die kardiale Funktion von den durch die zur Allgemeinanästhesie verwendeten Arzneimittel bedingten Einflüsse zu trennen. WAGNER et al. (1990) untersuchten die Veränderungen der zentralen Hämodynamik an wachen unbedienten Rindern in verschiedenen Körperpositionen. Diese Autoren fanden einen signifikant verminderten CI (CI = 48 ± 12 ml/kg/min) in Rückenlage und einen tendentiell niedrigeren CI in rechter oder linker Seitenlage (CI = 60 ± 16 ml/kg/min, WAGNER et al. 1990) gegenüber dem Ausgangswert am

stehenden Rind ($CI = 64 \pm 14$ ml/kg/min). Die Autoren vermuten einen verminderten venösen Rückstrom als Ursache für das verminderte HZV besonders in Rückenlage beim Rind.

Ursache des reduzierten HZV können nach BARNES et al. (1985) mechanische, hormonelle oder neurale Einflüsse sein.

Nach BRAUNWALD (1971) ist das HZV direkt proportional der Herzfrequenz, dem diastolischen Füllungsdruck (Vorlast) und der Nachlast, welche in enger Beziehung zum kontraktile Status des Myokards in der Systole stehen. Umgekehrt proportional verhält sich das HZV zum peripheren Gefäßwiderstand.

Die in der 2. Versuchsphase um 6 bis 8 % reduzierte HF gegenüber der Horizontallage ohne CO₂-Insufflation hat ebenfalls einen Anteil am reduzierten HZV.

Die Myokardkontraktilität bezieht sich auf eine Änderung der Geschwindigkeit der Muskelverkürzung bei Nulllast. Eine Änderung der Inotropie erfolgt ohne Änderung der Faserlänge und unabhängig von Vor- und Nachlast. Die intraabdominale Druckerhöhung in Verbindung mit der Trendelenburglagerung ist mit einer Hyperkapnie, bedingt durch die Beeinträchtigung der Atmung sowie sekundär durch die CO₂-Resorption aus der Bauchhöhle, verbunden (HAHN et al. 1997; EKMAN et al. 1988; laut persönlicher Mitteilung von Herrn E. ROHMER, Leipzig 18.12.1999). Nach LARSEN (1995) bewirkt eine Hyperkapnie durch die Abnahme der Kontraktionskraft des Herzens eine Verminderung des HZV. Auch die Inotropie herabsetzende Zustände wie Azidose oder Hypoxie führen zu Veränderungen der Myokardkontraktilität. Durch den P_aCO₂-Anstieg kommt es zu einer Erhöhung der HF, des ZVD und zur Freisetzung von Katecholaminen. So fand RUIZ (1973) in seinen Untersuchungen an Kälbern unter hypoxischen Bedingungen einen verminderten CI und Schlagvolumenindex bei einer unveränderten HF. Die intraabdominale Druckerhöhung und Trendelenburglagerung führten nicht nur zu einer Druckbelastung der Arterien, Venen und Organe in der Bauchhöhle, sondern auch zu veränderten Druckverhältnissen im Thorax und in den Hintergliedmaßen. Die Verlagerung des Zwerchfells in eine mehr expiratorische Stellung und die Druckbelastung durch den erhöhten IAP und die verlagerten Darmkonvolute führen zu einer höheren Druckbelastung der Brusthöhle. Nach BARNES et al. (1985) werden 20 % des IAP durch die Verlagerung des Diaphragmas direkt auf die Brusthöhle übertragen. Die Folge ist ein erhöhter intrathorakaler und interpleuraler Druck, welcher zu einer Kompression des Herzens, der Lunge und der großen Gefäße im Thorax führt. Obwohl der rechte und linke Vorhofdruck während der abdominalen Druckerhöhung steigen, steigt der intrathorakale Druck in einem stärkeren Ausmaß. Das Ergebnis ist, dass der transmurale Vorhofdruck gegenüber dem Vorhof- und Ventrikeldruck reduziert ist (BARNES et al. 1985; IVANKOVICH et al. 1975). Deshalb schlagen IVANKOVICH et al. (1975) den transmuralen rechten Vorhofdruck und nicht den direkt gemessenen Vorhofdruck als klinischen Indikator für den venösen Rückfluß zum rechten Herzen vor. Der transmurale rechte Vorhofdruck ergibt sich aus dem Druck im rechten Atrium minus dem umgebenden Pleuraldruck. Die geringere Vordehnung der Herzkammern und damit die reduzierte Myokardkontraktilität, bedingt durch die veränderten intrathorakalen Druckverhältnisse, fällt zusammen mit einem verminderten venösen Rückfluss. So konnten IVANKOVICH et al. (1975) und BARNES et al. (1985) nach der Erhöhung des IAP einen verminderten Blutfluss in der hinteren Hohlvene und einen erhöhten venösen Druck in der Vena femoralis beim Hund feststellen.

Da in unseren Versuchen weder der rechte Vorhofdruck noch der Interpleuraldruck gemessen wurden, lässt sich über das Zutreffen dieser pathophysiologischen Vorgänge auf die intraabdominale Druckerhöhung beim Kalb nur spekulieren. Die Übereinstimmung der in den Versuchen gemessenen Parameter mit den von IVANKOVICH et al. (1975) und BARNES et al. (1985) beim Hund gefundenen hämodynamischen Veränderungen lässt darauf schließen, dass pathophysiologische Verhältnisse beim Hund und Kalb wahrscheinlich gleich sind. So kann vermutet werden, dass ein verminderter transmuraler rechter Vorhofdruck und ein verminderter venöser Rückfluss zum Abfall des HZV und des SV während der

Trendelenburglagerung mit erhöhtem IAP beigetragen haben. Des Weiteren führen die Veränderungen der respiratorischen Parameter arterielle Sauerstoffsättigung und arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Kapitel 5.1) mit Sicherheit zu einer starken kardiovaskulären Beeinflussung.

Nach WURST und FINSTERER (1990) ist die Abnahme des HZV nach Erhöhung des IAP nicht nur durch eine Reduktion des Preloads am Herzen, sondern gleichzeitig durch eine erhöhte Nachlast bedingt. Die Nachlast wird durch die der Herzentleerung entgegenwirkenden Kräfte während der Systole bestimmt und kann vereinfacht als die Ventrikelspannung während der Systole definiert werden. Zur Einschätzung der Nachlast werden im Wesentlichen der $P_{art.}$, der Druck in der Arteria pulmonalis und der periphere Gefäßwiderstand (TPR) verwendet. Der TPR ist ein Indikator für die ventrikuläre Nachlast und beeinflusst die ventrikuläre Wandspannung. Nach SOLD (1990) kennzeichnet der endsystolische „Wall Stress“ die Nachlast des Herzens. Dieser ist gekennzeichnet durch den Druck, Ventrikeldurchmesser und die Wanddicke.

Da der mittlere arterielle Blutdruck in der Phase der CO₂-Insufflation mit Trendelenburglagerung (2. Versuchsphase) anstieg und das HZV gesunken ist, kam es zu einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes gegenüber der Ausgangslage in Rückenlage. Ursache für den erhöhten TPR können mechanische, neurale, hormonelle oder intrinsische Faktoren sein (BARNES et al. 1985).

Durch die Erhöhung des IAP kommt es möglicherweise zur Kompression der arteriellen und venösen Gefäße in der Bauchhöhle und dadurch zu einem erhöhten peripheren Widerstand (WURST u. FINSTERER 1990). BARNES et al. (1985) fanden in ihren Untersuchungen an Hunden einen um 40 % reduzierten Blutfluss in den renalen und mesenterialen Gefäßen und einen Abfall des Femoralvenendruckes um 65 % nach Erhöhung des intraabdominalen Druckes. Die Autoren vermuten, dass die von ihnen beobachtete Hypoxämie nach der IAP-Erhöhung möglicherweise zur Vasokonstriktion der abdominalen Gefäße beigetragen hat. Die reduzierte Nierendurchblutung kann durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zur Vasokonstriktion der Gefäße beitragen. Diese Autoren vermuten weiterhin, dass auch ein verminderter transmuraler Vorhofdruck atriale Rezeptoren anspricht, die eine Freisetzung von Vasopressin stimulieren. Nach PUNNONEN und VITNAMÄKI (1982) kommt es auch durch die Dehnung des Peritoneums zu erhöhten Vasopressingehalten im Plasma, was dann zu einem Blutdruckanstieg beiträgt.

Eine Kontraktion der Arteriolen aufgrund einer erhöhten Sympathikusaktivität oder ein erhöhter venöser Widerstand können nach JOHANNSEN et al. (1989) Ursachen eines gestiegenen peripheren Gefäßwiderstandes sein. Inwieweit die allgemein anerkannt sympathomimetische Wirkung des Ketamins bzw. die peripher α -mimetische Wirkung des Xylazins für diese Effekte verantwortlich zu machen sind, kann nicht mit Sicherheit geschlussfolgert werden. Eine weitere Ursache einer erhöhten Sympathikusaktivität kann neben einer Hyperkapnie und der Dehnung des Peritoneums durch das PP die chirurgische Manipulation in der 2. Versuchsphase sein.

Eine Erhöhung der Nachlast zieht eine Abnahme des Schlagvolumens und einen Anstieg des endsystolischen intraventrikulären Restvolumens nach sich. Ursache ist eine geringere Faserverkürzung der Herzmuskelzellen bei ansteigender Nachlast.

In der 3. Versuchsphase verbleiben die Werte des HZV, des CI und des SV auf dem Niveau der für die 2. Versuchsphase ermittelten Werte. Hier wäre zu diskutieren, ob es durch die Nachdosierungen der verwendeten Anästhetika zu gewissen kumulativen Effekten kommt, die zwar keine Auswirkungen auf den Verlauf der Narkose und den postanästhetischen Nachschlaf hatten, jedoch bestimmte depressive kardiovaskuläre Effekte aufrechterhalten.

Die Ergebnisse dieser Versuche ergaben, dass längere Perioden der intraabdominalen Insufflation von CO₂ bei anästhesierten Kälbern unter Spontanatmung zu signifikanten Anstiegen des $P_{art.}$, PAP und zu signifikanten Abfällen des HZV, des CI und des SV führen.

Die Ergebnisse stimmen mit denen von IVANKOVICH et al. (1975) und BARNES et al. (1985) beim Hund nach Erhöhung des IAP gewonnenen Resultaten überein. IVANKOVICH et al. (1975) untersuchten die kardiovaskulären Auswirkungen bei intraabdominalen Drücken von 0, 20, 30 und 40 mmHg und fanden in ihrer Studie einen progressiven Abfall des mittleren HZV, des SV und des Blutflusses in der unteren Hohlvene mit zunehmendem intraabdominalen Druck. Der Abfall des mittleren HZV betrug in dieser Studie bei einem IAP von 20 mmHg 40 % gegenüber dem Ausgangswert und bei einem IAP von 40 mmHg 66 % gegenüber dem Ausgangswert.

BARNES et al. (1985) fanden in einer vergleichbaren Untersuchung ebenfalls beim Hund eine Verminderung des mittleren HZV bei einem IAP von 20 mmHg um 20 % und bei einem IAP von 40 mmHg um 36 % gegenüber dem Ausgangswert. Dagegen kamen WINDBERGER et al. (1996) zu anderen Ergebnissen. Diese Autoren untersuchten wichtige hämodynamische Parameter während der Laparoskopie beim Schwein ohne chirurgische Manipulation. Bei den Untersuchungen von WINDBERGER et al. (1996) kam es in den ersten zehn Minuten nach Anlegen des PP zu einem Anstieg des HZV. Nach zehn Minuten fiel dann das HZV unter den Ausgangswert vor Anlegen des Pneumoperitoneums. Nach Ansicht von WINDBERGER et al. (1996) führt eine intraabdominale Druckerhöhung, wenn man den venösen Rückfluss und die Füllung des Herzens betrachtet, zu zwei gegensätzlichen Effekten. Erstens kommt es zu einem Anstieg des effektiven Füllungsdruckes am Herzen, was zu einem vermehrten HZV führt, und zweitens vermindert sich der effektive Füllungsdruck am Herzen durch einen gestiegenen peripheren Widerstand und venösen Druck.

Bei der Auswertung der Kurven der hämodynamischen Parameter HF, P_{art} und des PAP fällt auf, dass diese ähnliche Verläufe beschreiben. Unmittelbar nach einer Anästhetikaapplikation kommt es zu einem Anstieg des jeweiligen Parameters mit einem folgenden Abfall auf den Ausgangswert. Lediglich bei der Kurve der HF fällt auf, dass es vor dem beschriebenen Anstieg zu einem kurzzeitigen Herzfrequenzabfall kommt und die Kurve des PAP in der 3. Versuchsphase auf einem relativ hohem Niveau verbleibt. Die maximal gemessenen Werte der einzelnen Parameter (maximale Amplituden) treten dabei im zeitlichen Abstand von zwei bis vier Minuten p. appl. auf. Diese Effekte einem der zur Anästhesie verwendeten Wirkstoffe zuzuschreiben, ist nicht möglich. Zum einen können die direkten Kreislaufeffekte nicht sicher von indirekten getrennt bzw. indirekte Kreislaufeffekte nicht ausgeschlossen werden zum anderen kommt es durch die Kombination von Ketamin und Xylazin zu Arzneimittelwechselwirkungen. Um die beschriebenen Effekte sicher einem Wirkstoff zuzuordnen wäre es interessant, die Veränderungen hämodynamischer Parameter jeweils nach der Applikation der Monosubstanz zu bestimmen.

6. Zusammenfassung

Untersuchungen zur Auswirkung der Schräglagerung und des Kapnoperitoneums auf wichtige hämodynamische Parameter während der Laparoskopie beim spontan atmenden Kalb unter einer Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie

Thomas Gödicke

Aus der Chirurgischen Tierklinik und der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

(Dissertation: 68 Seiten, 14 Abbildungen, 20 Tabellen, 227 Lit.)

In einer Studie an 15 weiblichen Kälbern im Alter von zwei bis acht Wochen wurde in Zusammenarbeit mit der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik die laparoskopische Oozytenaspiration zu einem praxisrelevanten Verfahren weiterentwickelt. Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Untersuchung der Auswirkungen einer Kopf-Tief-Lagerung mit angelegtem Pneumoperitoneum auf wichtige hämodynamische Parameter während einer intravenösen Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie. Des Weiteren wurden über eine online-Datenaufzeichnung die medikamentös bedingten Veränderungen der gemessenen Parameter Herzfrequenz, arterieller Blutdruck und Pulmonalarteriendruck unmittelbar nach einer Anästhetikaapplikation registriert. Mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters wurde das Herzzeitvolumen über die Thermodilutionsmethode bestimmt.

Die Tiere wurden nach einer intravenösen Prämedikation mit 0,1 mg Xylazin je kg Körpermasse durch die intravenöse Applikation von 3 mg Ketamin je kg Körpermasse in eine chirurgische Toleranz gebracht. Die Allgemeinanästhesie wurde durch die wiederholte Gabe von 0,05 mg Xylazin und 1,5 mg Ketamin je kg Körpermasse als Erhaltungsdosis in zeitlichen Intervallen von zehn Minuten aufrechterhalten.

Die Gesamtnarkosedauer wurde in drei Versuchsphasen mit je zwei Versuchsabschnitten von zehn Minuten Dauer unterteilt. Die 1. Versuchsphase entsprach der Rückenlage, die 2. Versuchsphase der Trendelenburglagerung mit angelegtem Pneumoperitoneum und die 3. Versuchsphase der Rückenlage nach Desufflation des CO₂.

Über einen Pulmonalarterienkatheter wurde in jedem Versuchsabschnitt eine Herzzeitvolumenmessung durchgeführt. Die Werte der Parameter Herzfrequenz, arterieller Blutdruck und Pulmonalarteriendruck wurden kontinuierlich ermittelt und die Versuchsphasen untereinander verglichen.

Eine 60- bis 70-minütige intravenöse Allgemeinanästhesie durch die Kombination von Ketamin und Xylazin eignet sich zur Durchführung der laparoskopischen Oozytenaspiration beim spontan atmenden Kalb.

In der 1. Versuchsphase lagen die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen während der Allgemeinanästhesie im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte beim Kalb.

In der 2. Versuchsphase kam es zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes und Pulmonalarteriendruckes, aber zu einer signifikanten Reduktion des Herzzeitvolumens, des Herzzeitvolumenindex und des Schlagvolumens im Vergleich zur 1. Versuchsphase. Die Herzfrequenz verminderte sich nicht signifikant im Vergleich zur 1. Versuchsphase.

In der 3. Versuchsphase normalisierten sich die Werte des arteriellen Blutdruckes wieder. Der Pulmonalarteriendruck blieb dagegen auf dem hohen Niveau der 2. Versuchsphase. Das

Herzzeitvolumen, der Herzzeitvolumenindex und das Schlagvolumen erholten sich nach der Desufflation des CO₂ in der 3. Versuchsphase nicht.

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen und der Literatur lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

Die intravenöse Ketamin-Xylazin-Allgemeinanästhesie beim spontan atmenden Kalb erwies sich als gut steuerbare und einfach durchzuführende Anästhesieform. Bei allen Kälbern wurde eine chirurgische Toleranz erreicht.

Die Kombinationsnarkose mit Ketamin-Xylazin eignet sich beim Kalb zur Durchführung laparoskopischer Eingriffe. Aufgrund des klinischen Verlaufs, der erreichten guten Analgesie, der Muskelrelaxation und der relativ kurzen Aufwachphase ist das durchgeführte Verfahren als gut verträglich einzuschätzen.

Die Untersuchung hämodynamischer Parameter ergab, dass es zu keinen lebensbedrohlichen Beeinträchtigungen während der Trendelenburglagerung mit erhöhtem intraabdominalen Druck während dieser Anästhesieform kam.

Die aufgetretenen kardiodepressiven Wirkungen (verminderte Herzfrequenz und reduziertes Herzzeitvolumen) sind im Ausmaß mit den von anderen Untersuchern beschriebenen Auswirkungen vergleichbar.

Periodische Schwankungen der Kreislaufparameter wurden mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Schwankungen der Anästhetikakonzentrationen verursacht.

Eine differenzierte Bewertung der pharmakologischen Wirkung der eingesetzten Anästhetika war durch die Versuchsdurchführung nicht möglich.

Um die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf die Hämodynamik möglichst gering zu halten, sollte die Dauer des Pneumoperitoneums möglichst kurz und die Höhe des intraabdominalen Druckes auf dem operationstechnisch niedrigsten Niveau gehalten werden.

7. Summary

Investigations about the effects of a supine position and the pneumoperitoneum on hemodynamic parameters while laparoscopic surgery under ketamine/xylazine general anesthesia in spontaneous breathing calves

Thomas Gödicke

Large Animal Clinic for Surgery and the Large Animal Clinic for Theriogenology and Ambulatory Services, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

(68 pages, 14 figures, 20 tables, 227 references)

A study in 15 female calves, aged 2 to 8 weeks, was undertaken for the practical relevance of laparoscopic reproduction applications (laparoscopic aspiration of oocytes). The study was realized in cooperation with the large animal clinic of theriogenology and ambulatory services of the university of Leipzig.

The goal of this work was to determine the effect of head down position with abdominal insufflation on important hemodynamic parameters during xylazine ketamine general anesthesia. Heart rate, arterial blood pressure and pulmonary arterial blood pressure were measured using an online data recording system to investigate the drug associated changes immediately after their Administration. A pulmonary arterial catheter was used to determine cardiac output with the thermodilution method.

The animals were administered intravenous 0,1 mg xylazine/kg body weight followed by 3 mg ketamine/kg body weight to achieve surgical plane of anesthesia. The general anesthesia would wane, and a further 0,05 mg xylazine/kg body weight and 1,5 mg ketamine/kg body weight was given every 10 minutes.

The project was performed in 3 phases each having 2 sections, each lasting 10 minutes. The first part corresponded to supine position, second to Trendelenburg with measured pneumoperitoneum and the third, supine position after desufflation of CO₂.

A pulmonary arterial catheter was passed to measure cardiac output in each section of the project. The heart rate, arterial blood pressure and pulmonary arterial blood pressure were continuously determined and the results from the 3 phases compared.

At 60-70 minutes, intravenous xylazine-ketamine general anesthesia was necessary to carry out the procedure of the laparoscopic aspiration of oocytes in spontaneous breathing calves.

Phase 1: The heart rate, arterial blood pressure and cardiac output, remained within values reported in the literature for cattle during the general anesthesia.

Phase 2: A significant climb in arterial blood pressure and pulmonary arterial blood pressure, but a significant reduction in cardiac output, cardiac index and stroke volume compared to phase 1. The heart rate decrease was not as significant as phase 1.

Phase 3: Arterial blood pressure returned to normal values. The pulmonary arterial blood pressure remained as high as it was in phase 2. The cardiac output, cardiac index and stroke volume did not recover after desufflation of CO₂.

These results and the literature produce the following conclusions:

Xylazine/ketamine general anesthesia in spontaneous breathing calves in our opinion, is a simple and effective anaesthetic regime. All calves tolerated surgery.

The xylazine/ketamine combination is suitable in calves for laparoscopic interventions and provides good analgesia, muscle relaxation and relatively short recovery period.

The hemodynamic findings are not life-threatening during the Trendelenburg position with increased intra-abdominal pressure, under this anesthetic regime.

The cardiodepressive effects (heart rate and cardiac output) are comparable with other studies. Periodic deviations of circulatory parameters are most likely a result of variations in anesthetic drug concentration. A different evaluation of the pharmacologic effects of the anesthetic through the experimental study was not possible.

The consequences of pneumoperitoneum on hemodynamics in calves can be minimized when the duration of pneumoperitoneum is short and the intra-abdominal pressure kept at a low level.

8. Literaturverzeichnis

ADAMS, H. A. (1997)

S-(+)-Ketamin

Anaesthesist 46, 1081-1087

ADAMS, H. A. u. C. WERNER (1997)

Vom Razemat zum Eutomer(S)-Ketamin

Anaesthesist 46, 1026-1042

AHLQUIST, R. P. (1948)

A study of adrenotropic receptors

Am. J. Physiol. 153, 586-600

AMORY, H., D. DESMECHT, A. S. LINDEN, K. MCENTEE, F. A. ROLLIN, J. M. BEDUIN u. P. M. LEKEUX (1993)

Growth-induced haemodynamic changes in healthy Friesian calves

Vet. Rec. 132, 426-434

AMORY, H., D. DESMECHT, A. S. LINDEN, K. MCENTEE, F. A. ROLLIN, J. L. BEDUIN, B. C. GENICOT, V. D'ORIO u. P. M. LEKEUX (1994)

Comparison of cardiac function in double-muscled calves and in calves with conventional muscular conformation

Am. J. Vet. Res. 55, 561-566

AOKI, L. G., M. TANI, K. TAKAHASHI, T. TATEDA u. A. MIYAZAWA (1994)

Cardiovascular changes and plasma catecholamines levels during laparoscopic surgery

Anesth. Analg. 78, 58-64

AOUAD, J., E. M. WRIGHT u. T. W. SHANER (1981)

Anaesthesia evaluation of ketamine and xylazine in calves

Bov. Pract. 2, 22-23

AZIZ, M. A. u. S. S. CARLYL (1978)

Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep

Zentralbl. Veterinärmed. A. 25, 173-180

BAGGOT, J. D. u. J. W. BLAKE (1976)

Disposition kinetics of ketamine in the domestic cat

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 220, 115-124

BARNES, G. E., G. A. LAINE, P. Y. GIAM, E. E. SMITH u. H. J. GRANGER (1985)

Cardiovascular responses to elevation of intraabdominal hydrostatic pressure

Am. J. Physiol. 248, 208-213

BAUMEISTER, M. (1970)

Untersuchungen über die Verträglichkeit, Wirkung und Anwendungsmöglichkeiten von Rompun
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BENSON, G. J., J. C. THURMON, W. J. TRANQUILLI u. C. W. SMITH (1985)

Cardiopulmonary effects of an intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in dogs
Am. J. Vet. Res. 46, 1896-1898

BISGARD, G. E. (1975)

Hypoxic pulmonary hypertension in the pony
Am. J. Vet. Res. 36, 49-52

BLOBNER, M., A. R. FELBER, S. GÖGLER, H. FEUSSNER, E. M. WEIGL, G. JELEN u. S. JELEN-ESSELBORN (1993)

Zur Resorption von Kohlendioxid aus dem Pneumoperitoneum bei laparoskopischen Cholezystektomien
Anaesthesist 42, 288-294

BLOBNER, M., A. R. FELBER, P. HÖSL, S. GÖGLER, H. J. SCHNECK u. S. JELEN-ESSELBORN (1994)

Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf den postoperativen Kohlendioxidhaushalt
Anaesthesist 43, 718-722

BOLDT, J. u. H. HAMMERMANN (1993)

Der Pulmonalarterienkatheter
Anaesthesist 42, 733-752

BOLLWAHN, W. u. T. VASKE (1970)

Use of xylazine in general anaesthesia in cattle
Vet. Med. Rev. 131, 1-70

BOOTH, N. H. (1988)

Drugs acting on the central nervous system
In Hrsg. Booth, McDonald, Vet. Pharmacol. Therap.
Iowa State University Press, 153-396

BRAUNWALD, E. (1971)

On the difference between the heart's output and its contractile state
Circ. Res. 43, 171-174

BUCHBINDER, N. u. W. GANZ (1976)

Hemodynamic Monitoring
Anesthesiology 45, 146-152

BÜCH, H. P. u. U. BÜCH (1990)

Injektionsnarkotica. aus: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg.: Forth F, Henscheler D., Rummel W.
BI Wissenschaftsverlag Mannheim/Wien/Zürich

BUSS, D. D. (1977)

Hemodynamics and myocardial function during acute hypoxia in the pony
Am. J. Vet. Res. 38, 365-371

BYLLUND, D. B. (1988)

Alpha-2A and alpha-2B adrenergic receptor subtypes: Antagonist binding in tissues and cell lines containing only one subtype
J. Pharmacol. Exp. Therap. 245, 600-607

CAHN, R. S., C. K. INGOLD u. V. PRELOG (1956)

The specification of asymmetric configuration in organic chemistry
Experientia (Basel) 12, 81-94

CAMPBELL, K. B., P. A. KLAVANO, P. RICHARDSON u. J. E. ALEXANDER (1979)

Hemodynamic effects of xylazine in the calf
Am. J. Vet. Res. 40, 1777-1780

CHAMBERLAIN, G. (1984)

The recovery of gases insufflated at laparoscopy
Br. J. Obstet. Gynecol. 91, 367-371

CHAMBERLAIN, J. H., R. G. SEED u. N. UNDRE (1981)

Myocardial depression by ketamine
Anaesthesia 36, 366-370

CHANG, P. (1965)

Metabolic disposition of 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone (CI 581) in laboratory animals and man
Br. J. Anaesth. 37, 391

CLANACHAN, A. S., J. C. MCGRATH u. J. E. MACKENZIE (1976)

Cardiovascular effects of ketamine in the pithed rat, rabbit and cat
Br. J. Anaesth. 48, 935-939

CLARKE, K. W. u. L. W. HALL (1969)

Xylazine - a new sedative for horses and cattle
Vet. Rec. 85, 512-517

COOPER, G.M. u. A. SCOOGINS (1982)

Laparoscopy - a stressful procedure
Anaesthesia 37, 266-269

CORSSEN, G. u. E. F. DOMINO (1966)

Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI 581
Anesth. Analg. 45, 29-42

CRUZ, A. M., L.C. SOUTHERLAND, T. DUKE, H.G. TOWNSEND, J.G. FERGUSON u. L.L. CRONE (1996)

Intraabdominal CO₂ - insufflation in the pregnant ewe uterine blood flow, intraamniotic pressure and cardiopulmonary effects
Anesthesiology 85, 1395-1402

DIETZ, O., F. SCHAETZ, H. SCHLEITER u. R. TEUSCHER (1988)

Anästhesie und Operationen bei Groß -und Kleintieren
Gustav Fischer Verlag 4. Aufl., S.116-118

DIMMLER, H. (1990)

Hämodynamische Veränderungen in den verschiedenen Phasen der Laparoskopie
Essen, Univ. med., Diss.

DOCKAL, K., R. HAIS, K. HOSEK, J. KADERA u. P. KALAB (1975)

Xylazine anaesthesia in cattle
Acta vet. Brno 44, 59-67

DOHERTY, D. J. (1988)

Physiologic effects of α_2 -adrenergic-receptors
J. Am.Vet. Med. Assoc. 192, 1612-1617

DOHERTY, D. J., J. A. BALLINGER, D. N. MCDONELL, P. J. PASCOE u. A. E. VALLIANT (1987)

Antagonism of xylazine induced sedation by idazoxan in calves
Can. J. Vet. Res. 51, 244-248

DOWDY, E. G. u. K. KAYA (1968)

Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581
Anesthesiology 29, 931-942

DREW, G. M. (1978)

Pharmacological characterization of the presynaptic α adrenoceptors regulating cholinergic activity in the guinea pig ileum
Br. J. Pharmacol. 64, 293-300

DRUMMOND, G. B. u. L. V. MARTIN (1978)

Pressure-volume relationships in the lung during laparoscopy
Br. J. Anesth. 50, 261

DUHM, B. (1969)

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Bay Va 1470 an Ratten
Berl. Münch.Tierärztl. Wschr. 82, 104-109

DUKE, T., S. L. STEINACHER u. A. M. REMEDIOS (1996)

The cardiopulmonary effects of using carbon dioxide for laparoscopic surgery in dogs
Vet. Surg. 25 (1), 77-82

DUNKLE, N., S. MOISE, J. SCARLETT-KRANZ u. C. H. SHORT (1986)
Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine and glycopyrrolate :
Echocardiographic evaluations
Am. J. Vet. Res. 47, 2212-2216

**DUNLOP, C. I., D. S. HODGSON, P. L. CHAPMAN, J. L. GRANDY u.
R. D. WALDRON (1991)**
Thermodilution estimation of cardiac output at high flows in anesthetized horses
Am. J. Vet. Res. 52, 1893-1897

EICHLER, J. (1974)
Kompendium der Anaesthesiologie
Gustav Fischer Verlag, S. 61

**EKMAN, L. G., J. ABRAHAMSSON, B. BIBER, L. FORSSMAN, U. MILSOM u.
B. A. SJÖQVIST (1988)**
Hemodynamic changes during laparoscopy with positive end-expiratory pressure ventilation
Acta Anaesth. Scand. 32, 447-453

**FELBER, A. R., M. BLOBNER, S. GOEGLER, R. SENEKOWITSCH u.
S. JELENESSELBORN (1993)**
Plasma vasopressin in laparoscopic cholecystectomy
Anesthesiology 79, 32-36

FERGUSON, J. G., M. MUEHLBAUER, D. LITWIN u. U. LOSERT (1995)
Experimental laparoscopic and thoracoscopic procedures in the pig: A pilot study involving
intervertebral disk removal, spinal interbody fusion with carbon fiber cage, iliac bone graft,
plates and screws
Proc Vet Orthop Soc 22nd Annu Conf: 6, 1995

FISHER, E. W. u. R. G. DALTON (1961)
Determination of the cardiac output of cattle and horses by the injection method
Br. Vet. J. 118, 143-152

**FITZGERALD, S. D., C. H. ANDRUS, L. J. BAUDENTISTEL, T. E. DAHMS u.
D. L. KAMINSKI (1992)**
Hypercarbia during carbon dioxide pneumoperitoneum
Am. J. Surg. 163, 186-190

FOLTS, J. D. u. S. AFONSO (1975)
Systemic and coronary haemodynamic effects of ketamine in intact anaesthetized and
unanaesthetized dogs
Br. J. Anaesth. 47, 686-693

FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL u. K. STARKE (1996)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin

FOX, L.G., H. A. T. HEIN, B. J. GAWEY, C. L. HELLMANN u. M. A. E. RAMSAY (1993)

Physiological alterations during laparoscopic cholecystectomy in ASA 3 and ASA 4 patients
Anesthesiology 79, A 55, 132-142

FREY, H. H. u. W. LÖSCHER (1996)

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin
Verlag F. Enke, Stuttgart

FRITSCH, R. (1970)

Zur Narkose beim Kleintier
Prakt. Tierarzt 13, 626-629

FUENTES, V. O. u. E. TELLEZ (1974)

Ketamine dissociative analgesia in the cow
Vet. Rec. 94, 482-485

FUENTES, V. O., u. E. TELLEZ (1976)

Midline caesarian section in a cow using ketamine anaesthesia
Vet. Rec. 99, 338-339

GANZ, W. u. H. J. C. SWAN (1972)

Measurement of blood flow by thermodilution
Am. J. Cardiol. 29, 241-246

GARCIA-VILLAR, R., P. L. TOUTAIN, M. ALVINERIE u. Y. RUCKEBUSH (1981)

The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study
J. Vet. Pharmacol. Therap. 4, 87-92

GARNER, H. E., J. F. AMEND u. J. P. ROSBOROUGH (1971)

Effects of BAY VA 1470 on cardiovascular parameters in ponies
Vet. Med. Small Anim. Clin. 68, 1016-1021

GASSNER, S., M. COHEN, M. AYGEN, E. LEVY, E. VENTURA u. J. SHASHDI (1974)

The effect of ketamine on pulmonary artery pressure
Anaesthesia 29, 141-146

GAYLORD, D. A. u. E. M. BROWN (1969)

Physiologic alterations during pelvic laparoscopy
Am. J. Obstet. Gynecol. 105, 1078-1081

GORANOV, S., O. NEJTSHEV u. K. KOITSHEV (1971)

Experimentelle und klinische Untersuchung der Wirkung des Präperates Rompun® beim Rind
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 78, 485-508

GRÄSSER, F., K. BONATH u. J. AMELANG (1988)

Xylazin-Antagonisation durch Tolazolin beim Hund. Teil 2: Kardiale und zirkulatorische Effekte der Xylazin-Anästhesie und deren Beeinflussung durch Tolazolin
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 101, 271-277

GREEN, C. J., J. KNIGHT u. S. PRECIOUS (1981)

Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience

Lab. Anim. 15, 163-170

GREENE, S. A. u. J. C. THURMON (1988)

Xylazine-a review of its pharmacology and use in veterinary medicine

J. Vet. Pharmacol Therap. 11, 295-313

GUARD, C. L. u. W. S. SCHWARK (1984)

Influence of yohimbine on xylazine-induced depression of central nervous, gastrointestinal and cardiovascular function in the calf

Cornell Vet. 74, 312-321

GUYTON, A. C. (1968)

Regulation of cardiac output

Anesthesiology 29, 314-326

HAHN, K., I. B. BRUNE, R. HESEMANN, CH. OBERLÄNDER, J. HENKE u. W. ERHARDT (1997)

Probleme bei der Laparoskopie unter Kapnoperitoneum: kontrollierte Beatmung, Kreislauf, Blutgase und Körpertemperatur

Tierärztl. Prax. 25, 192-197

HALL, L. W. u. P. M. TAYLOR (1981)

Clinical trial of xylazine with ketamine in equine anaesthesia

Vet. Rec. 108, 489-493

HARTMANN, H. U., u. H. MEYER (1994)

Klinische Pathologie der Haustiere

Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 252-262

HASKINS, S. C., J. D. PATZ u. T. B. FARVER (1986)

Xylazine and xylazine-ketamine in dogs

Am. J. Vet. Res. 47, 636-641

HEAVNER, J. E. u. U. BLOEDOW (1979)

Ketamine pharmacokinetics in domestic cats

Vet. Anesth. 6, 16

HEMPEL, E. (1970)

Beitrag zur Verträglichkeit und Anwendungsmöglichkeiten von Rompun[®] beim Rind

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77, 97-124

HENSEL, I., U. BRAUN, D. KETTLER, D. KNOLL, J. MARTEL u. K. PASCHEN (1972)

Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamine-Narkose

Anaesthesist 21, 44-49

HODGSON, C., u. R. M. MCCCELLAND (1970)

Some effects of peritoneal insufflation of carbon dioxide at laparoscopy
Anesthesia 25, 382-388

HOFFMEISTER, F. (1968)

On the possible relations between postganglionic adrenergic and cholinergic neurone blockade demonstrable in the peripheral autonomous nervous system and the central analgesia
In: Soulairac, A. Pain. Academic Press, New York, 1968, 281-295

HOPKINS, T. J. (1972)

The clinical pharmacology of xylazine in cattle
Austr. Vet. J. 48, 109-112

HÖRNCHEN, U. (1981)

Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkung von Ketamin Hydrochlorid (Ketanest®) auf den Kreislauf und die Atmung der Katze
Bonn, Univ., med., Diss.

HSU, W. H. u. S. K. HUMMEL (1981)

Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release
Endocrinology 109, 825-829

HSU, W. H. u. J. P. MCGRUDER (1985)

Effect of yohimbine on xylazine/thiopental anesthesia in ponies
Vet. Med. 4, 69-72

IVANKOVICH, A. D., D. J. MILETICH, R. F. ALBRECHT, H. J. HEYMAN u. R. F. BONNET (1975)

Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog
Anesthesiology 42, 281-287

IVANKOVICH, A. D., D. J. MILETICH, CH. REIMANN, R. F. ALBRECHT u. B. ZAHED (1974)

Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats
Anesth. Analg. 53, 924-931

IWASE, K., H. TAKENAKA, A. YAGURA, T. ISHIZAKA, T. OHATA, M. AKAGAKI u. J. OSHIMA (1992)

Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in patients with heart disease
Endoscopy 24, 771-773

JAKSCH, W. u. E. GLAWISCHNIG (1990)

Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

JESCH, F. u. K. PETER (1982)

Hämodynamisches Monitoring

Anaesth. Intensivmed. 156. Workshop Erbach, 1982

JOHANNSEN, G., M. ANDERSEN u. B. JUHL (1989)

The effect of general anesthesia on the hemodynamic events during laparoscopy with CO₂-insufflation

Acta Anaesth. Scand. 33, 132-136

JORIS, J. L., D.P. NOIROT, M. J. LEGRAND, N. J. JAQUET u. M. L. LAMY (1993)

Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy

Anesth. Analg. 76, 1067-1071

KAKA, J. S., P. A. KLAVANO u. W. L. HAYTON (1979)

Pharmakokinetik of ketamine in the horse

Am. J. Vet. Res. 40, 978-981

KELLER, G. L. u. D. H. BAUMAN (1976)

Ketamine and xylazine anaesthesia in the goat

Vet. Med. Small Anim. Clin. 73, 1707-1713

KELMAN, G. R., .G. H. SWAPP, I. SMITH, R. J. BENZIE u. N. I. GORDON (1972)

Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy

Br. J. Anaesth. 44, 1155-1162

KERR, D. D. (1972)

Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses

Am. J. Vet. Res. 33, 525-528

KITZMAN, J. V., N. H. BOOTH, R. C. HATCH u. B. WALLNER (1982)

Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle

Am. J. Vet. Res. 43, 2165-2169

KLIDE, A. M. (1975)

Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs

Am. J. Vet. Res. 36, 931-935

KLINKE, R. u. S. SILBERNAGL (1994)

Lehrbuch der Physiologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KLÖS, H. G. u. R. GÖLTHENBOTH (1970)

Erfahrungen mit Bay Va 1470 bei der Ruhigstellung von Zootieren

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 83, 147-151

KNIGHT, A. P. (1980)

Xylazine

J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 454-455

KOBINGER, W. u. L. PICHLER (1982)

Alpha adrenoceptors

J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, 4-9

KOLATA, R. J. u. C. A. RAWLINGS (1982)

Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog

Am. J. Vet. Res. 43, 2196-2198

KOLB, E. (1989)

Lehrbuch der Physiologie der Haustiere

Gustav Fischer Verlag, Jena, Teil 1, S. 455-509

KREUSCHER, H. (1969)

Kreislaufanalytische Untersuchungen bei Anwendung von Ketamin beim Menschen

Anästhesie und Wiederbelebung 40, 52-57

KREUSCHER, H. (1973)

Der Einfluss von Ketamin auf Herzzeitvolumen, Nierenzeitvolumen und Nierenfunktion

Anästhesie und Wiederbelebung 44, 141-145

KRONEBERG, G. (1967)

Zur Pharmakologie von 2-(2,6-dimethyl-phenylamine)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazine (Bay 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone

Arch. Pharm. Exp. Pathol. 256, 257-280

KULKA, P. J., M. TRYBA u. U. SCZEPANSKI (1993)

Beeinflusst Clonidin den hypnotischen Effekt von Propofol?

Anaesthesist 42, 630-637

KUMAR, A. u. H. SINGH (1979)

Ketamine and xylazine anaesthesia in bovine paediatric surgery

Ind. Vet. J. 56, 219-222

KUMAR, A. u. J. C. THURMON (1976)

Clinical studies of ketamine HCl and xylazine HCl in domestic goats

Vet. Med. Small Anim. Clin. 73, 1707-1713

LANE, R. (1970)

Sedation of cattle

Vet. Rec. 86, 358-361

LANGNER, S. Z. (1977)

Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release

Br. J. Pharmacol. 60, 481-497

LAPPAS, D. u. W. A. LELL (1973)

Indirect measurement of left-atrial pressure in surgical patients-pulmonary capillary wedge and pulmonary-artery-diastolic pressures compared with left-atrial pressure

Anesthesiology 38, 394-397

LARSEN, R. (1995)

Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Springer-Verlag, Berlin, 3. Auflage, 1995, S. 127-138

LENDER, S., K. MIETH, W. WACHTEL u. M. STEINHARDT (1971)

Die Wirkung von verschiedenen Neuroplegika auf den Blutdruck des Rindes nach unterschiedlichen Applikationsformen
Monatsh. Veterinärmed. 26, 656-659

LENZ, R. J., A. THOMAS u. G. WILKINS (1976)

Cardiovascular changes during laparoscopy
Anaesthesia 31, 4-12

LEWIS, D. G., W. RYDER, N. BURN, J. T. WHELDON u. D. TACCHI (1972)

Laparoscopy - an investigation during spontaneous ventilation with halothane
Br. J. Anaesth. 44, 685-691

LIN, H. C., u. J. TYLER (1993)

Effects of anaesthesia induced and maintained by continuous intravenous administration of guaifenesin, ketamine, and xylazine in spontaneously breathing sheep
Am. J. Vet. Res. 54, 1913-1916

LIN, H. C., R.C. PUROHIT u. T. A. POWE (1997)

Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane
Vet. Surg. 26, 247-252

LIN, S. Y., T. LEIGHTON, I. DAVIS, S. KLEIN, M. LIPPMANN u. F. BONGARD (1991)

Prospective analysis of cardiopulmonary responses to laparoscopic cholecystectomy
J. Laparoendosc. Surg. 1, 241-246

LIST, W. u. A. H. ANTON (1973)

Neuere Kreislaufuntersuchungen unter Ketamin
Anaesthesie und Wiederbelebung 69, 84-88

LIST, W. F., R. METZLER u. F. PASCH (1994)

Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin
Springer-Verlag, Berlin

LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH u. R. KROKER (1991)

Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

LUIZ, T., T. HUBER u. H.J. HARTUNG (1992)

Veränderungen der Ventilation während laparoskopischer Cholezystektomie
Anaesthesist 41, 520-526

MARSHALL, R. L., J. R. JEBSON, I. T. DAVIE u. D. B. SCOTT (1972)

Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy
Br. J. Anaesth. 44, 680-684

- MARSHALL, R. L., J. R. JEBSON, I. T. DAVIE u. D. B. SCOTT** (1982)
Circulatory effects of peritoneal insufflation with nitrous oxide
Br. J. Anaesth. 54, 1183-1187
- MASTRANI, J. A.** (1989)
Activation of central μ -receptors is involved in clonidine analgesia in rats
Brain Res. 479, 283-289
- MAZE, M. u. W. TRANQUILLI** (1991)
Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia
Anesthesiology 74, 581-585
- MCCARTY, J. E. u. C. M. TRIM** (1990)
Prolongation of anesthesia with xylazine, ketamine, and guaifenesin in horses
J. Am. Vet. Med. Assoc. 197, 1646-1650
- MCCASHIN, F.** (1975)
Evaluation of xylazine as a sedative and preanaesthetic agent in horses
Am. J. Vet. Res. 36, 1421-1424
- MITCHELL, B.** (1975)
Evaluation of xylazine for anesthesia in cattle
Res. Vet. Sci. 19, 335
- MIZUNO, Y. u. H. AIDA** (1994)
Comparison of methods of cardiac output measurements determined by dye dilution, pulsed doppler echocardiography and thermodilution in horses
J. Vet. Med. Sci. 56, 1-5
- MORR-STRATHMANN, U. u. W. TILLMANN** (1984)
Grundlagen des invasiven Kreislaufmonitoring
Dt. Abbott GmbH Wiesbaden; 1984;
- MOECKE, H. P.** (1981)
Hämodynamische Veränderungen unter Ketamin vor und nach Ausschaltung der zentralen Gegenregulation
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- MOHR, K.** (1973)
Biologische Grundlagen der Enantioseaktivität von Arzneimittelwirkungen
In Füllgraf, G.M. Proceedings of clinical Pharmacology, Symposium 3, Titisee, 1987, 64-73
- MONTEL, H. u. K. STARKE** (1973)
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Ketamins auf periphere sympathische Nerven
Anaesthesist 22, 111-116
- MORA, G.** (1993)
Effect of yohimbine on xylazine-thiopental anaesthetized creole goats
Sm. Rum. Res. 11, 163-169

- MOTEW, M. u. A. D. IVANKOVICH** (1973)
Cardiovascular effects and acid base and blood gas changes during laparoscopy
Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 1002-1009
- MUIR, W. W. u. J. A. HUBBELL** (1988)
Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs
Am. J. Vet. Res. 49, 530-533
- MUIR, W. W., R. T. SKARDA u. D. W. MILNE** (1977)
Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses
Am. J. Vet. Res. 38, 195-201
- MUIR, W. W., R. T. SKARDA u. W. C. SHEEHAN** (1978)
Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horse
Am. J. Vet. Res. 39, 1274-1278
- MÜLLER, M. u. L. GOETZE** (1987)
Ein Beitrag zur Methodik der intraarteriellen Blutdruckmessung beim Rind
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 94, 497-498
- NOLAN, A., A. LIVINGSTON u. A. WATERMAN** (1987)
Antinociceptive actions of intravenous α_2 -adrenoceptor agonists in sheep
J. Vet. Pharmacol. Therap. 10, 202-209
- NOWAK, M.** (1993)
Kurzzeit-Narkose mit Diazepam, Xylazin und Ketamin beim Pferd
Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss.
- OLSON, J. D. u. G. D. BOOTH** (1972)
Normal values for aortic blood pressures and heart rates of cattle in a controlled environment
Cornell Vet. 62, 96-100
- PATSCHKE, D. u. J. B. BRÜCKNER** (1975)
Einfluss der Ketaminnarkose auf die Hämodynamik und den myokardialen Sauerstoffverbrauch narkotisierter Hunde
Prakt. Anaesth. 10, 325-334
- PEARL, R. G., M. H. ROSENTHAL, L. NIELSON, J. P. A. ASHTON u. B. BROWN** (1986)
Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination
Anesthesiology 64, 798-801
- PERRET, C. u. D. TAGAN** (1994)
Der Rechtsherzkatheter in der Intensivmedizin
Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Oxford, Edinburgh, Boston, London, Melbourne, Paris, Yokohama
- PETERSON, H. B. u. F. DESTEFANO** (1982)
Mortality risk associated with tubal sterilization in United States hospitals
Am. J. Obstet. Gynecol. 143, 125-132

PEZZOLI, G., u. M. DEL BLUE (1976)

Use of ketamine in general anaesthesia in cattle
Bov. Pract. 11, 88

**PIERRE, C., D. BOUDREAU, M. DEROUIN, M. ALLARD, Y. LEPAGE,
D. GIRARD u. G. BLAISE** (1991)

Venous carbon dioxide embolism in pigs: An evaluation of end-tidal carbon dioxide, transesophageal echocardiography, pulmonary artery pressure, and precordial auscultation as monitoring modalities
Anesth. Analg. 79, 867-873

PRICE, H. L. (1960)

Effects of carbon dioxide on the cardiovascular system
Anesthesiology 21, 652-663

PUNNONEN, R. u. O. VITNAMÄKI (1982)

Vasopressin release during laparoscopy: Role of increased intraabdominal pressure
Lancet 1982, 175-176

PUROHIT, R. C., P. W. MYSINGER u. R. W. REDDING (1981)

Effects of xylazine and ketamine hydrochloride on the electroencephalogram in the horse
Am. J. Vet. Res. 42, 615-619

PÜTTNER, J. u. G. SAGNER (1973)

Chemische Rückstandsuntersuchungen an Rompun (Bay Va 1470)
Vet. Med. Nachr. 2, 133-148

RECTOR, E., K. OTTO, M. KIETZMANN, I. NOLTE u. W. LEHMACHER (1996)

Pharmakokinetik und Wirkungen von Xylazin (Rompun®) beim Hund
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 109, 18-22

REID, C. W., R. J. MARTINEAU, D. R. MILLER u. K. A. HULL (1992)

Hemodynamic consequences of abdominal insufflation with CO₂ during laparoscopic cholecystectomy
Can. J. Anesth. 39, 132

REMEDIOS, A. M., P. J. WALSH u. J. F. FERGUSON (1996)

Thoracoscopic pericardectomy in dogs: Preliminary findings
Proc. 3rd Int Laparosc Course Vet, Saskatoon, 1996

RINGS, D. M. u. W. W. MUIR (1982)

Cardiopulmonary effects of intramuscular xylazine-ketamine in calves
Can. J. comp. Med. 46, 386-389

ROSENBERGER, G., u. E. HEMPEL (1968)

Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des Präperates Rompun® beim Rind
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75, 572-578

RUIZ, A. V. (1973)

Hemodynamic responses to hypoxia and hyperoxia in calves at sea level and altitude
Pflügers Arch. 344, 275-286

RUMPF, K. (1969)

Traumähnliche Erlebnisse bei Kurznarkosen mit Ketamin, Thiopental und Propanidid
Anästhesie und Wiederbelebung 40, 161-166

RUNCIMAN, W. B., A. H. ISLEY u. J. G. ROBERTS (1981)

An evaluation of thermodilution cardiac output measurement using the Swan-Ganz Katheter;
Anaesth. Intens. Care 9, 208-219

RUSKOAHO, H. (1986)

Subtypes and functions of α_2 -adrenoceptors
Acta Anaesth. Scand. 82, 17-28

SAGNER, G., F. HOFFMEISTER u. G. KRONEBERG (1968)

Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präperates für die Analgesie, Sedation und
Relaxation in der Veterinärmedizin
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75, 564-582

SAKAGUCHI, M. u. R. NISHIMURA (1996)

Anaesthesia induced in pigs by use of a combination of medetomidine, butoraphanol, and
ketamine and its reversal by administration of atipamezole
Am. J. Vet. Res. 57, 529-532

SANMARCO, M. E., C.M. PHILIPS, L. E. MARQUEZ, C. HALL u. J. C. DAVILA
(1971)

Measurement of cardiac output by thermal dilution
Am. J. Cardiol. 28, 54-59

SCHÄDLICH, M. (1987)

Injektionsanästhetika
In Meyer, M. (Hrsg.) Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Anästhesie
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1. Aufl.

SCHAFFARTZIK, W. (1994)

Ventilations-Perfusions Verhältnisse
Anaesthesist 43, 683-697

SCHATZMANN, U. (1995)

Sedation und Anästhesie des Pferdes
Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Oxford, Edinburgh, Boston, London, Melbourne,
Paris, Yokohama, 2. Aufl.

SCHEININ, M. u. E. MACDONALD (1989)

An introduction to the pharmacology of α_2 -adrenoceptors in the central nervous system
Acta vet. Scand. 85, 11-19

SCHEUNERT, A. u. A. TRAUTMANN (1987)

Lehrbuch der Veterinär-Physiologie
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg

SCHMID, A. (1980)

Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid

Tierärztl. Prax. 8, 5-12

SCHMIDT, R.F. u. G. THEWS (1995)

Physiologie des Menschen

Springer Verlag, Berlin

SCHMIDT-OECHTERING, G.U. (1991)

Erhaltung einer Injektionsnarkose beim Pferd

In Fachtagung f. Anästhesie und Intensivmedizin Schloss Rauischholzhausen 21./22.8.91, 1991

SCHMIDT-OECHTERING G. U., M. ALEF u. M. RÖCKEN (1990)

Ein Beitrag zur Anästhesie des Pferdes mit Xylazin und Ketamin

Tierärztl. Prax. 18, 47-52

SCHNEIDER, J. (1988)

Anästhesiologie

In : Dietz, Schaetz, Schleiter, Teuscher (Hrsg.) Anästhesie und Operationen bei Groß -und Kleintieren

S. Hirzel Verlag, Leipzig, S. 119-148

SCHUMANN, B. (1988)

Die Beeinflussung von Herz-Kreislauf-Verhalten und Säure-Basen-Haushalt während der gynäkologischen Laparoskopie in Intubationsnarkose

Rostock, Univ., med., Diss.

SEED, R. F., T. F. SHAKESPEARE u. M. J. MULDOON (1970)

Carbon dioxide homeostasis during anaesthesia for laparoscopy

Anaesthesia 25, 223-231

SEMRAD, S. u. C. TRIM (1986)

Hypertension in bulls and steers anesthetized with guaifenesin-thiobarbiturate-halothane combination

Am. J. Vet. Res. 47, 1577-1582

SERTEYN, D. (1993)

Circulatory and respiratory effects of the combination medetomidine-ketamine in beagles

J. Vet. Pharmacol. Therap. 16, 199-204

SINGBARTL, G., D. LANGREHR u. R. NEUHAUS (1975)

Ketamin eine herz-kreislauf-stimulierende Substanz mit direkt kardiodepressiver Wirkung

Prakt. Anästh. 10, 335-344

SINGBARTL G., D. LANGREHR u. R. NEUHAUS (1976)

Kardiodepressive Effekte von Ketamin, Etomidate, Methohexital und Propanidid

Prakt. Anästh. 11, 397-404

SKARVAN, K. u. J. ROMPPAINEN (1981)

Zur Beziehung zwischen linkem Vorhofdruck und pulmonal-arteriellem Wedge-Druck unter Beatmung mit PEEP

Anaesthesist 30, 309-310

SNYDER, J. V. u. D. J. POWNER (1982)

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

Crit. Care Med. 10, 677-681

SOLD, M. (1990)

Der Stellenwert des Pulmonalkatheters in Anästhesie und Intensivmedizin

Anästhesiologie u. Intensivmedizin 31, 159-169

SPRUNG, C. L. (1989)

Pulmonalarterienkatheter

Springer-Verlag, Berlin

STARKE, K. (1975)

Pre- and postsynaptic effects of drugs with α -adrenoceptor affinity

Nature 254, 440

STEFFEY, P. u. D. HOWLAND (1979)

Halothane Anesthesia in Calves

Am. J. Vet. Res. 40, 372-376

STEFFEY, E. P., A. B. KELLY, D. S. HODGSON, J. L. GRANDY, M. J. WOLINER u. N. WILLITS (1990)

Effect of body posture on cardiopulmonary function in horses during five hours of constant-dose halothane anaesthesia

Am. J. Vet. Res. 51, 11-16

STEINER, S. (1980)

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Xylazins (Rompun)

Berlin, Univ., vet.med., Diss.

STENBERG, D. (1989)

Physiological role of α_2 -adrenoceptors in the regulation of vigilanz and pain: effect of medetomidine

Acta vet. Scand. 85, 21-28

STOWE, C. M. u. A. L. GOOD (1960)

Estimation of cardiac output in calvea and sheep by the dye and Fick oxygen techniques

Am. J. Physiol. 198, 987-990

TACHEZY, H. u. M. BÜTZOW (1975)

Schwankungen des Herzzeitvolumens während der Laparoskopie

Laparoskopie und Leberbiopsie 37, Lindner-Verlag, Berlin, S. 137-141

TADMOR, A., S. MARCUS u. E. ETING (1979)

The use of ketamine hydrochloride for endotracheal intubation in cattle

Austr. Vet. J. 55, 537-538

TARNOW, J. (1982)

Swan-Ganz catheterization-application, interpretation and limitations.
Cardiovascular measurement in anaesthesiology, Prys-Roberts, C. Vickers
Springer-Verlag, Berlin, 1982, 152-166

TAYLOR, K., u. F. HOPKINS (1972)

Ketamin anaesthesia in pregnant sheep
Vet. Rec. 90, 35-38

THIELSCHER, H., U. ANDREAE, J. UNSHELM u. D. SMIDT (1980)

Die Blutdrucktelemetrie beim Rindein Beitrag zum Einsatz physiologischer Parameter in der
Verhaltensforschung sowie zur Erarbeitung tierschutzrelevanter Indikatoren
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 87, 214-220

THOMPSON, J. R. u. K. W. KERSTING (1991)

Antagonistic effect of atipamezole on xylazine-induced sedation, bradycardie, and ruminal
atonie in calves
J. Am. Vet. Med. Assoc. 52, 1265-1269

THURMON, J. C. (1986)

Cardiopulmonary responses of swine to intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and
xylazine
Am. J. Vet. Res. 47, 2138-2140

THURMON, J. C. u. S. A. GREENE (1986)

Cardiopulmonary effects of continious intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and
xylazine in ponies
Am. J. Vet. Res. 47, 2364-2366

THURMON, J. C., A. KUMAR u. R. P. LINK (1973)

Evaluation of ketamine hydrochloride as an anaesthetic in sheep
J. Am. Vet. Med. Assoc. 162, 293-297

TOLKSDORF, W., C. M. STRANG, E. SCHIPPERS, H. B. SIMON u. S. TRUONG
(1992)

Die Auswirkungen des Kohlendioxid-Pneumoperitoneums zur laparoskopischen Cholezyst-
ektomie auf die postoperative Spontanatmung
Anaesthesist 41, 199-203

TRABER, D. L., R. D. WILSON u. .L. L. PRIANO (1971)

The effect of alpha-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine
Anesth. Analg. 50, 737-742

TRACHSEL, D. L. u. U. SCHATZMANN (1984)

Untersuchungen zur Wirkung und Nebenwirkung von Xylazin (Rompun®) beim Rind
Prakt. Tierarzt 65, 826-828

- TRANQUILLI, W. u. J. THURMON (1983)**
Organ blood flow and distribution of cardiac output in hypocapnic ketamine anaesthized swine
Am. J. Vet. Res. 44, 1578-1582
- TREESE, N., H. NIEMCZYK u. P. REUTHER (1973)**
Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System
Anaesthesist 22, 117-120
- TRIM, C. M. u. B. A. GILROY (1985)**
Cardiopulmonary effects of a xylazine and ketamine combination in pigs
Res.Vet. Sci. 38, 30-34
- TSCHUDI, P. u. J. MARTIG (1989)**
Herz- und kreislaufphysiologische Untersuchungen an Rindern mit und ohne Kardiomyopathie
J. Am. Vet. Med. Assoc. 36, 612-620
- TWEED, W. A., M. MINUCK u. D. MYMIN (1972)**
Circulatory responses to ketamine anaesthesia
Anesthesiology 37, 613-619
- VLACHOS, K., P. TSAKALOF u. P. H. SARATSIS (1972)**
Beitrag zur Anwendung des Präperates Rompun als Neuroplegikum bei verschiedenen Eingriffen am Genitale der Wiederkäuer
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 346-348
- WAGNER, A. u. W. MUIR (1991)**
Cardiovascular effect of xylazine and detedomidine in horses
Am. J. Vet. Res. 52, 651-655
- WAGNER, E. W. MUIR u. B. J. GROSPITCH (1990)**
Cardiopulmonary effects of position in conscious cattle
Am. J. Vet. Res. 51, 7-10
- WATERMAN, A. E. (1981)**
Preliminary observations on the use of a combination of xylazine and ketamine hydrochloride in calves
Vet. Rec. 109, 464-467
- WATERMAN, A. E. (1983)**
Effect of a combination of ketamine and xylazine on respiratory gas tensions and acid-base status in calves
Vet. Rec. 113, 517
- WATERMAN, A. (1984)**
The pharmacokinetics of ketamine administered intravenously in calves and the modifying effect of premedication with xylazine hydrochloride
J. Vet. Pharmacol. Therap. 7, 125-130

WATERMAN, A. E. u. A. LIVINGSTON (1978 a)

Some physiological effects of ketamine in sheep
Res. Vet. Sci. 25, 225-233

WATERMAN, A. E. u. A. LIVINGSTON (1978 b)

Studies on the distribution and metabolism of ketamine in sheep
J. Vet. Pharmacol. Therap. 1, 141-147

WATERMAN, A. E. u. S. A. ROBERTSON (1987)

Pharmakokinetics of intravenously administered ketamine in the horse
Res. Vet. Sci. 42, 162-166

WAXMAN, K., W. C. SHOEMAKER u. M. LIPPMANN (1980)

Cardiovascular effects of anaesthetic induction with ketamine
Anesth. Analg. 59, 355-358

WESTERBAND, A., J. M. VAN DE WATER u. M. AMZALLAG (1992)

Cardiovascular changes during laparoscopic cholecystectomy
Surgery, Gynecology & Obstetrics 175, 535-538

WESTHUES, C. u. R. FRITSCH (1961)

Die Narkose der Tiere
Verlag Paul Parey, Bd. 2

WHITE, P. F., L. W. WAY u. A. J. TREVOR (1982)

Ketamine it's pharmacology and therapeutic uses
Anesthesiology 56, 119-136

WHITTOW, G. C. u. D. ROBERTSHAW (1965)

The use of an exteriorized carotid artery for cardiovascular studies in the ox
Am. J. Vet. Res. 26, 183-185

WINDBERGER, U., H. SIEGL, R. FÜGGER, F. HERBST, G.G. STÖHR u. U. LOSERT (1992)

Veränderungen der Hämodynamik während zweistündiger experimenteller laparoskopischer Operationen
Minimal invasive Chirurgie 1, 169-170

WINDBERGER, U., H. SIEGL, J. G. FERGUSON, H. SCHIMA, R. FÜGGER, F. HERBST, M. SCHEMPER u. U. LOSERT (1996)

Hemodynamic effects of prolonged abdominal insufflation for laparoscopic procedures
Wien, Univ., Center of Biomedical Research, vet. med., Diss.

WITTKE, G. u. E. SCHÄFER (1971)

Wirkungen von Bay Va 1470[®] auf die Atmung des Rindes
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 84, 409-413

WONG, D. H. u. L. C. JENKINS (1974)

An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system
Can. Anaesth. Soc. J. 21, 57

WRIGHT, M. (1982)

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine
J. Am. Vet. Med. Assoc. 180, 1462-1471

WURST, H. u. H. FINSTERER (1990)

Pathophysiologische und klinische Aspekte der Laparoskopie
Anästh. Intensivmed., 31, 187-197

YANG, S. S. u. M. BERTIVOGLIO (1988)

From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters
Saunders, Philadelphia, 3rd. ed., pp. pp. 67-72

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit und insbesondere bei der Versuchsdurchführung unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. J. Ferguson für die Vergabe des Themas, die Bereitstellung der benötigten Materialien und die Korrektur der Arbeit

- Herrn Prof. Dr. J. Schneider und Herrn Dr. U. Fischer für die vielen Hinweise und Korrekturen

- Herrn Prof. Dr. A. Sobiraj und den Kollegen der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik für die gute Zusammenarbeit während und für die geleisteten Vorarbeiten im Vorfeld der Versuche

- Herrn Dr. Roland für die Hilfe bei der statistischen Auswertung

- Herrn E. Rohmer für die jederzeit tolle Zusammenarbeit

- allen Studenten und Helfern, die während der Versuche zur Stelle waren

und bei meiner Familie für die Geduld bis zur Fertigstellung der Arbeit.