

Departement für Pferde, Abteilung für Anästhesiologie

der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Prof. Dr. med. vet. Regula Bettschart-Wolfensberger

Evaluation der kardiopulmonalen Effekte von S-Ketamin und Ketaminrazemat bei Hunden unter Sevofluran-Anästhesie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Marina Waldis

Tierärztin

von Emmen LU

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Regula Bettschart-Wolfensberger, Referentin

Prof. Dr. med. vet. Fredi Janett, Korreferent

2014

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	4
2	Einleitung	6
2.1	Isomerie.....	6
2.2	Ketamin	7
2.2.1	Chemische Zusammensetzung.....	7
2.2.2	Pharmakokinetik	8
2.2.3	Pharmakodynamik	10
2.2.4	Wirkung.....	11
2.2.5	Dosierung.....	17
2.3	Sevofluran	17
2.3.1	Minimale alveoläre Konzentration von Inhalationsanästhetika.....	17
3	Material und Methoden.....	20
3.1	Studienaufbau und Versuchstiere.....	20
3.2	Medikamente	21
3.3	Anästhesie.....	21
3.4	Instrumentierung.....	22
3.5	Infusionstherapie	23
3.6	Eigentlicher Versuch.....	23
3.6.1	Monitoring	23
3.6.2	Blutproben.....	24
3.6.3	Abschluss der Versuche	25
3.6.4	Statistische Auswertung.....	26
4	Resultate	28
4.1	Versuchstiere.....	28
4.2	Instrumentierung.....	28
4.3	Eigentlicher Versuch.....	28
4.4	Abschluss der Versuche	28
4.5	Erhobene Daten	29
4.5.1	Herzfrequenz	29
4.5.2	Arterieller Blutdruck.....	30
4.5.3	Zentralvenöser Druck.....	31
4.5.4	Kardialer Index, kardialer Auswurf und Gefässwiderstand.....	33
4.5.5	Pulmonal arterieller Blutdruck	35

4.5.6	Blutgasanalyse.....	37
4.5.7	Elektrolyte, Laktat, Glukose	40
5	Diskussion.....	44
6	Referenzen.....	49
7	Anhang.....	60
7.1	Glossar	60
7.2	Setzen des Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Katheter)	60
7.3	Thermodilutionstechnik.....	62
	Danksagung	63
	Curriculum Vitae	64

1 Zusammenfassung

Evaluation der kardiopulmonalen Effekte von S-Ketamin und Ketaminrazemat bei Hunden unter Sevofluran-Anästhesie

Ziel dieses Versuches war es, kardiopulmonäre Unterschiede zwischen Ketaminrazemat und S-Ketamin in äquipotenter Dosierung aufzuzeigen. Dafür wurden prospektiv, verblindet mit Crossover – Methode, 6 Hunde mit einem mittleren Alter von 38 Monaten in einem Abstand von 3 Wochen zweimal mit Sevofluran in Anästhesie gelegt. Die Einleitung erfolgte mittels Maske. Danach wurden sie intubiert und künstlich beatmet, um das endexpiratorische CO₂ bei 35 ± 5 mmHg konstant zu halten. Unter standardisierter Sevoflurananästhesie erhielten sie einmal Ketaminrazemat (4mg/kg) und einmal S-Ketamin (2mg/kg) i.v. injiziert. Vor der Applikation der Testsubstanz und 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180 sowie 240 Minuten danach wurden folgende Parameter erhoben: Herzfrequenz, arterielle Blutdrucke (systolischer, mittlerer, diastolischer), zentralvenöser Druck, pulmonal arterielle Drucke (systolischer, mittlerer, diastolischer), Herzauswurf, arterieller und venöser pH, Blutgasanalyse (Kohlendioxid-, Sauerstoffpartialdruck), sowie Hämoglobin, Laktat, Glukose, K, Na, Cl und Ca. Zusätzlich wurde der kardiale Index und der systemische Gefäßwiderstand berechnet.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen gefunden. S-Ketamin in der halben Dosierung vom Ketaminrazemat hat beim Hund unter Sevoflurananästhesie die gleichen kardiopulmonalen Auswirkungen wie das Ketaminrazemat.

Evaluation of cardiopulmonary effects after racemic ketamine or s-ketamine in sevoflurane anesthetized dogs

Goal of this study was to describe the cardiopulmonary effects of racemic ketamine or s-ketamine bolus application in equipotent dosage in dogs under sevoflurane anaesthesia. In this prospective, blinded crossover study six dogs with a mean age of 38 months were anesthetized with sevoflurane by facemask-induction twice with a break of exactly three weeks. They were intubated and artificially ventilated to an end tidal CO₂ of 35 ± 5 mmHg. After the instrumentation, every dog received once racemic ketamine (4mg/kg) or s-ketamine (2mg/kg). Before test drug administration and 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180 and 240 minutes thereafter the following parameters were measured: heart rate, arterial blood pressures (systolic, mean, diastolic), pulmonary arterial blood pressures (systolic, mean, diastolic), central venous blood pressure, cardiac output, arterial and venous pH and blood gases (including partial pressures of CO₂ and O₂), as well as haemoglobin, lactate, glucose, potassium, chloride, calcium and natrium. Additionally cardiac index and systemic vascular resistance were calculated.

There were no significant differences between the two groups regarding all the parameters assessed.

S-ketamine in 50% of the racemic dosage has the same cardiopulmonary effects in sevoflurane anesthetized dogs as the racemic ketamine itself.

2 Einleitung

Ketamin ist ein Phencyclidinderivat und gehört zu der Gruppe der dissoziativen Anästhetika. Es fungiert hauptsächlich als nicht-kompetitiver Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptors. Seit 1965 wird Ketamin in der Humanmedizin eingesetzt und seit 1970 ist es auch in der Veterinärmedizin zugelassen. Das früher gebrauchte Ketamin bestand aus einer racemischen Mischung der beiden optischen Isomeren S- und R- Ketamin (50:50). Seit einigen Jahren ist nun auch ein Monopräparat mit S-Ketamin erhältlich.

S-Ketamin zeichnete sich in diversen Studien als potenter in der analgetischen und hypnotischen Wirkung gegenüber dem Razemat und dem R-Ketamin aus. Die psychomimetischen Effekte von S-Ketamin schienen dafür weniger ausgeprägt und die Aufwachphase war signifikant kürzer. Für den klinischen Gebrauch hat S-Ketamin daher diverse Vorteile. Verschiedene Studien wurden gemacht bezüglich der unterschiedlichen Wirkungen von Ketamin und den einzelnen Isomeren bei Mensch und Tier. Die einzige Studie, welche beim Hund direkt S-Ketamin und das Razemat verglichen hat, stammt von Muir und Hubbell (1988). Diese Autoren verglichen beim Hund die kardiopulmonären Wirkungen, verwendeten allerdings beide Ketaminformen in der gleichen Dosierung und ohne Kombination mit Sedativa oder Hypnotika, was für die Praxis keinen Sinn macht, da Ketamin als alleiniges Anästhetikum zu Muskelrigidität und Exzitationen führen kann.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die kardiopulmonalen Effekte nach Bolusinjektion von äquipotenten Dosierungen von Ketaminrazemat und S-Ketamin bei Hunden unter Sevofluran-Anästhesie zu zeigen.

2.1 Isomerie

Isomere sind Moleküle mit der gleichen Summenformel und Molekülmasse, die sich aber unterschiedlich verknüpfen (Strukturisomerie) oder eine unterschiedliche räumliche Anordnung aufweisen (Stereoisomerie).

Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, werden als Enantiomere bezeichnet. Sie verfügen über ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, an welches vier unterschiedliche Liganden gebunden sind. Die Asymmetrie der Moleküle wird als Chiralität (griechisch: Händigkeit) bezeichnet, das asymmetrische Kohlenstoffatom

fungiert als chirales Zentrum. Enantiomere lassen sich durch Drehung nicht zur Deckung bringen, da sie keine Symmetrieebene oder –zentrum besitzen (wie die rechte und die linke Hand). Die räumliche Anordnung der Molekülfragmente um das chirale Zentrum wird mit dem Buchstaben R bzw. S beschrieben. Diese Bezeichnung ist absolut und richtet sich nach festgelegten Prioritätsregeln.

Enantiomere besitzen die gleichen physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Ausnahme der Drehung polarisierten Lichtes. Sie gelten deshalb als optisch aktiv. Es wird eine rechts- (+) und eine linksdrehende (-) Form unterschieden.

Das Gemisch zweier Enantiomere im gleichen Verhältnis wird als Razemat bezeichnet. Dieses ist optisch inaktiv, da sich die Drehrichtungen der Einzelkomponenten aufheben. Das stärker wirksame Enantiomer wird auch Eutomer und das schwächer wirksame Gegenstück Distomer genannt.

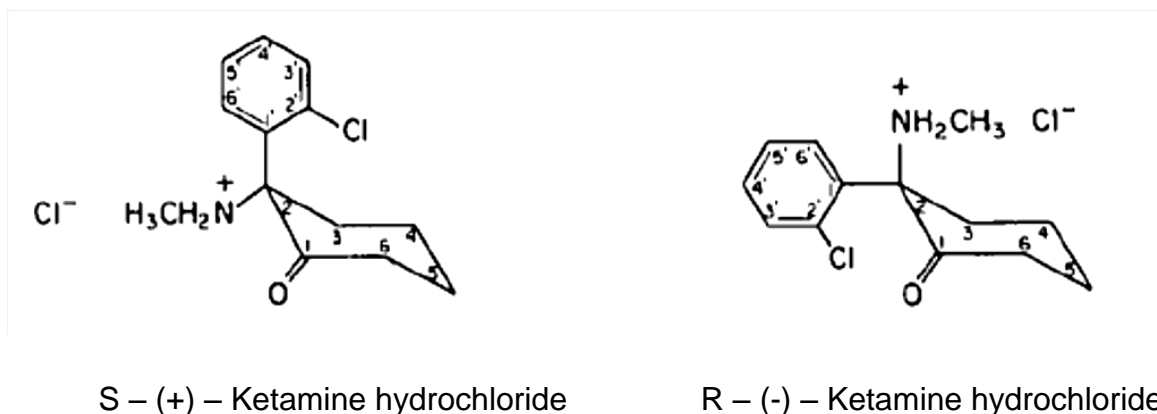


Abb. 2.1: Konfiguration der Ketamin-Isomere. (White et al. 1982)

Obwohl fast identisch können relevante Unterschiede in der biologischen Wirkung auftreten, welche sich vor allem in der Rezeptoraffinität und dem Metabolismus äußern. Zusätzlich können auch relevante Interaktionen zwischen Eutomer und Distomer auftreten.

2.2 Ketamin

2.2.1 Chemische Zusammensetzung

Ketamin-HCl ist chemisch gesehen ein 2-(2-chlorophenyl)-2-methylamino-Cyclohexanon aus der Gruppe der Phencyclidine. Es besitzt ein chirales Zentrum

am C2 des Cyclohexanringes (siehe Abb. 2.1). Das molekulare Gewicht beträgt 238kd. Ketamin ist sowohl fett- wie auch wasserlöslich und liegt als weisses kristallines Salz vor. Die wässrige Lösung von Ketamin besitzt einen pH von 3.5. Aufgrund dieser Azidität kommt es bei intramuskulärer Applikation zu einer Gewebereizung (Wright, 1982).

2.2.2 Pharmakokinetik

Ketamin kann sowohl intravenös, intramuskulär, subkutan, oral, epidural (Acosta et al. 2005) oder rektal (Hanna et al. 1988) verabreicht werden. Beim Menschen sind auch weitere Applikationsarten, wie nasal, transdermal oder intraartikulär beschrieben (Adams und Werner 1997, Bell et al. 2005). Ketamin zeichnet sich durch schnelle Gewebsverteilung und kurze Halbwertszeiten aus. Durch die hohe Fettlöslichkeit wird die Blut-Hirn-Schranke schnell penetriert und es werden nach intravenöser Gabe innerhalb einiger Minuten maximale Konzentrationsspiegel im Blut und im Gehirn erreicht. Die Konzentration im Gehirn liegt dabei 4-5 mal höher als im Plasma. Bei intra-muskulärer Applikation an hämodynamisch stabile Patienten tritt die Wirkung innerhalb von fünf Minuten ein (Adams und Werner 1998, Balmer 2008, Hanna et al. 1988, Larenza et al. 2007a, Larenza et al. 2007b).

Die Umverteilung vom Plasma in gut durchblutetes Gewebe geschieht innerhalb von 7-11 Minuten beim Mensch, 2.7 Minuten bei der Katze (Hanna et al. 1988), 1.9 Minuten beim Hund (Kaka und Hayton 1979) und 2.3 Minuten beim Pferd (Lankveld et al. 2006). Durch eine erneute Umverteilung in weniger gut durchblutetes Gewebe kommt es zur Abnahme des hypnotischen und anästhetischen Effekts (Cohen und Trevor 1974). Die Gewebs- und Umverteilung sind nicht stereoselektiv (Henthorn et al. 1999).

Die Proteinbindung von Ketamin ist je nach Spezies unterschiedlich. Beim Mensch ist sie unerheblich, beim Pferd liegt sie bei rund 50%, bei der Katze bei 37% (Hanna et al. 1988) und beim Hund bei 53% (Kaka und Hayton 1979). Bei hypoproteinämischen Patienten kann somit ein deutlich höherer Plasmaspiegel an freiem Ketamin bei gleicher Dosierung vorliegen (Wright 1982).

Die Metabolisierung von Ketamin erfolgt über das Cytochrom-P450-System in der Leber. Ketamin wird zu Norketamin demethyliert, dann zu Hydroxynorketamin hydroxyliert und am Schluss mit Glucuronat zu 5,6-Dehydro-Norketamin konjugiert.

Letzteres ist wasserlöslich und wird über den Urin ausgeschieden. Dieser Abbau ist bei Mensch, Primaten, Ratte, Hund und Schaf belegt (Hanna et al. 1988). Bei der Katze findet einzig die Demethylierung zu Norketamin statt, Hydroxynorketamin konnte in felines Blutproben nicht nachgewiesen werden (Hanna et al. 1988) und in Urinalysen von Katzen konnte vor allem freies Ketamin und Norketamin gefunden werden (Wright 1982). Die renale Exkretion scheint daher bei der Katze bedeutender zu sein als die Metabolisierung in der Leber.

Die Halbwertszeit liegt bei 2-3h für den Mensch und 78 Minuten für die Katze nach i.v. Applikation (Hanna et al. 1988). Für den Hund sind Halbwertszeiten von 61 Minuten (Kaka und Hayton 1979) und für das Pferd von 46 Minuten (Flaherty et al. 1998) beschrieben. Norketamin ist nur schwach aktiv und besitzt etwa 1/5-1/3 der Aktivität von Ketamin.

Verschiedene Medikamente beeinflussen die Metabolisierung von Ketamin negativ, indem sie um das Cytochrom-P450-System konkurrenzieren. Beschriebene Medikamente sind Halothan, Diazepam oder Chloramphenicol (Wright 1982) sowie Methadon und Xylazin beim Hund und Pferd (Capponi et al. 2009). Xylazin scheint beim Pferd zusätzlich die Enantiomeraselektivität des Metabolismus zu beeinflussen (siehe weiter unten). Diese entfällt bei Prämedikation mit Xylazin (Theurillat et al. 2005). Schwieger et al. (1991) beschrieb deutlich längere Verteilungs- und Halbwertszeiten (7.7 resp. 121 Minuten) beim Hund unter Enfluran-Anästhesie nach Ketaminrazemat-Bolus. Baratta et al. (2009) zeigte in einer ‚in vitro‘ Studie auch Medetomidin und Atipamezol als Inhibitoren in einem P450-Enzym-Modell und führte Ketamin als potentiell gehemmten Wirkstoff auf. Durch die Dosisreduktion von Ketamin in Kombination mit Medetomidin wurde dieser Effekt klinisch wieder aufgehoben.

S-Ketamin wird deutlich schneller eliminiert als R-Ketamin. Bei Verwendung als Razemat, wird das S-Isomer immer noch schneller abgebaut, aber langsamer als bei alleiniger Verwendung von S-Ketamin (Ihmsen et al. 2001, Larenza et al. 2009b). Analysen der Ketaminmetaboliten belegen die enantiomer-selektive Metabolisierung. Die nachgewiesene S-Norketaminmenge ist nach Applikation des Razemats deutlich höher als die des R-Norketamins (Theurillat et al. 2005). Die Clearance vom S-Isomer bei Hunden ist 35% höher als beim R-Isomer (Henthorn et al. 1999). Die erhöhte Clearance erklärt somit auch die schnellere Erholung nach S-Ketaminapplikation. Der langsamere Abbau in Anwesenheit von R-Ketamin lässt auf

eine hemmende Interaktion zwischen den Enantiomeren schliessen, welche in ‚in vitro‘ Studien an equinen und humanen Leber- sowie an equinen Lungenmikrosomen belegt wurde (Capponi et al. 2009, Kharasch und Labroo 1992, Schmitz et al. 2008).

2.2.3 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik von Ketamin ist komplex und wird immer noch erforscht. Ketamin interagiert mit verschiedenen Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors sowie mit nicht-NMDA-Rezeptoren, nicotinergen und muscarinergen Acetylcholinrezeptoren und den μ -, κ - und σ -Opioid-Rezeptoren. Neuere ‚in vitro‘-Untersuchungen zeigen auch den GABA-Rezeptor als Wirkungsort für Ketamin. Allerdings scheint eine Interaktion hier erst in deutlich höheren Dosierungen zu erfolgen als klinisch verwendet werden (Kress 1997). Auch Interaktionen mit spannungsabhängigen Na- und Ca-Kanälen sind beschrieben. Das Zusammenspiel mit dem NMDA-Rezeptor ist allerdings für die meisten der analgetischen, amnestischen und psychomimetischen Effekte verantwortlich.

NMDA-Rezeptoren kommen im Gehirn in hoher Dichte im Kortex, Hippocampus, Thalamus und Striatum vor. Im Rückenmark sind sie an der polysynaptischen Leitung beteiligt. Es handelt sich um ionotrope Rezeptoren, welche durch Glutamat aktiviert werden. Glutamat ist einer der wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im zentralnervösen System. Der Kanal des Rezeptors ist hauptsächlich durchlässig für Calcium, weniger für Natrium und Kalium. Glycin ist ein Co-Agonist, der den Aktivitätszustand des Kanals in allosterischer Weise beeinflusst. Magnesium blockiert den Kanal membran-potential abhängig. NMDA-Rezeptoren sind auch beim Wind-Up-Phänomen und der zentralen Sensibilisierung als Ursache für Hyperalgesie und Schmerzerinnerung beteiligt.

Ketamin bindet an der Phencyclidin-Bindungsstelle des Rezeptors und hemmt dadurch die Glutamataktivierung in nicht-kompetitiver Weise, wodurch der Ionentransport reduziert wird. Die Blockade ist zeit-, konzentrations- und frequenz-abhängig.

S-Ketamin hat eine drei- bis vierfach höhere Affinität zur Phencyclidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors als das R-Isomer (Kohrs und Durieux 1998, Oye et al. 1992). Dies korreliert gut mit der höheren analgetischen Potenz des S-Isomers. Ryder et al. zeigten 1978 bei einer Studie mit Mäusen, dass S-Ketamin 3 mal potenter ist in

seiner analgetischen Wirkung als R-Ketamin. Bei gleicher hypnotischer Wirkung wurden mit dem S-Isomer deutlich weniger Spontanbewegungen beobachtet. Beim Menschen ist S-Ketamin viermal potenter analgetisch als R-Ketamin. Bei subanästhetischen Dosen wird der Stimulus zwar wahrgenommen, aber nicht als schmerzhaft empfunden (Oye et al. 1992).

Dem gegenüber steht die stärkere psychomimetische Aktivität des R-Isomers. Der psychomimetische Effekt scheint über Opioid-Rezeptoren vermittelt zu sein, und sowohl das R-Isomer wie auch das Razemat zeigen eine Aktivität am κ -Opioid-Rezeptor und am σ -Opioid-Rezeptor. S-Ketamin interagiert dafür mehr mit dem μ -Opioid-Rezeptor, welchem vor allem analgetische Wirkung zugesagt wird. Allerdings scheint der analgetische Effekt von Ketamin, der über Opioid-Rezeptoren vermittelt wird, minim (Kress 1997).

Ketamin vermindert die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen am synaptischen Spalt stereoselektiv. S-Ketamin hemmt sowohl die neuronale wie auch die extraneuronale Aufnahme der Katecholamine, während das R-Isomer nur die neuronale Aufnahme hemmt (Hempelmann und Kuhn 1997).

2.2.4 Wirkung

2.2.4.1 Dissoziative Anästhesie

Ketamin führt zu einer dosisabhängigen Depression des zentralnervösen Systems (ZNS) und zu einem sogenannten dissoziativen Status, charakterisiert durch eine gute Analgesie, Amnesie ohne garantierten totalen Bewusstseinsverlust (Kohrs und Durieux 1998). Anders als bei vielen Anästhetika kommt es dabei nicht zu einer generalisierten Dämpfung des ZNS sondern vielmehr zu einer Hemmung der Signalweiterleitung vom unbewussten zum bewussten Teil des Gehirns. Die hemmende Wirkung findet in verschiedenen Teilen des Gehirns statt, inklusive der neokortikothalamischen Achse, dem zentralen Kern des Thalamus, den nozizeptiven Zellen der medialen Formatio reticularis und bei der Katze in den Laminae 1 und 5 des dorsalen Hornes (Wright 1982).

Typischerweise kommt es nach Applikation von Ketamin alleine zu einem kataleptischen Zustand, der sich durch Muskelrigidität, offenstehende Augen, Nystagmus (je nach Spezies) und teilweise spontane Bewegungen der Extremitäten auszeichnet.

2.2.4.2 Respirationstrakt

Im Gegensatz zu den meisten anderen Anästhetika zeigt Ketamin nur eine geringe atemdepressive Wirkung in klinisch relevanten Dosierungen. Bei kleinen Dosierungen kommt es zu einer Steigerung der Atemfrequenz aber teils verändertem Atemmuster, bei höheren Dosierungen kann es zur Hypoventilation und signifikanter Hyperkapnie kommen (Flecknell 1994). Haskins et al. (1986) zeigte in einer Studie mit Hunden, dass die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen initial nach Ketamingabe (10mg/kg) absank aber innerhalb von 15 Minuten wieder normale Werte erreichte. Apnoe kann dosisabhängig oder bei rascher intravenöser Gabe auftreten. So kommt es nach intravenöser Gabe von 10mg/kg Razemat beim Hund zu einer Apnoe von bis zu einer Minute (Haskins et al. 1985) und auch beim Pferd ist das Auftreten von Apnoe nach intravenöser Gabe beschrieben (Filzek et al. 2003). Bei einer langsamen intravenösen Einleitung bleibt die Atmung im Normalfall regelmäßig bis leicht gesteigert.

Schluckreflex und Hustenreflex sind bei einer Monoanästhesie mit Ketamin meistens erhalten. Ketamin kann zu erhöhter Salivation und Mukussektion in den Atemwegen führen. In einer Studie mit unsedierten Hunden kam es nach intravenöser Gabe von Ketamin zu massivem Speicheln (Haskins et al. 1985). Ketamin ist ein potenter Bronchodilatator durch Relaxation der glatten Muskulatur der Atemwege, wobei das R-Enantiomer ‚in vitro‘ stärker relaxierend wirkt (Pabelick et al. 1997).

2.2.4.3 Kardiovaskuläres System

Ketamin wirkt über verschiedene Mechanismen auf das kardiovaskuläre System ein. Einerseits hat Ketamin selbst sympathomimetische Wirkungen, andererseits wird durch die gehemmte Wiederaufnahme von Katecholaminen durch sympathische Nervenenden deren Plasmaspiegel erhöht. Zudem wirkt Ketamin mild aber nachhaltig vasodilatatorisch (Diaz et al. 1976).

Ketamin führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz und damit des kardialen Auswurfes, wobei das Schlagvolumen und der ventrikuläre Füllungsdruck leicht absinken. Der Blutdruck kann direkt nach Ketaminapplikation transient absinken, was dem direkt hemmenden Effekt auf das Myokard zugeschrieben wird. Danach ist eine Hypertension aufgrund der Tachykardie üblich (Haskins et al. 1985). Der Anstieg im kardialen Auswurf und dem Blutdruck setzt eine vermehrte Tätigkeit

des linken Herzens voraus. Dadurch wird auch der Sauerstoffverbrauch am Herzen gesteigert, was bei Sauerstoffmangel zu ischämischen Schäden am Myokard führen kann. Folts et al. (1975) zeigten, dass die Sauerstoffsättigung im Koronarblut nach Ketamingabe absinkt, die Koronardurchblutung etwa im gleichen Masse ansteigt. Bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch im Myokard ist die Sauerstoffversorgung daher nicht immer ausreichend und vor allem bei eingeschränkter koronarer Durchblutung oder hypoxischen Zuständen muss Ketamin mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die direkte Wirkung von Ketamin auf das Herz wird kontrovers diskutiert und ist teils sogar als negativ inotrop beschrieben. Diaz et al. (1976) zeigte einen deutlichen Abfall der Kontraktilität im linken Herzen nach Ketaminadministration bei Hundherzen mit experimentellem Rechtsherzbypass. Dieser Effekt war dosisabhängig. Eine Studie an isolierten Myokardzellen von Meerschweinchen zeigt einen depressiven Effekt auf die Myokardzellen. Das S-Isomer zeigt dabei eine geringere depressive Wirkung als das R-Isomer. Die Wirkung des Razemats liegt intermediär zwischen den einzelnen Isomeren. Durch Depletion der Katecholamine konnten jegliche Unterschiede zwischen den Isomeren ausgelöscht werden. Der geringere depressive Effekt von S-Ketamin ist somit auf die höhere Verfügbarkeit von Katecholaminen zurückzuführen, deren Wiederaufnahme durch Myokardzellen vor allem durch S-Ketamin gehemmt ist (Graf et al. 1995). Bei Herzmodellen mit intaktem autonomem Nervensystem überwiegen die zentral stimulierenden allerdings die direkt depressiven Effekte (Chodoff 1972).

2.2.4.4 Aufwachphase

Die Erholungszeit ist dosisabhängig und oftmals verkompliziert durch psychomimetische Reaktionen. Diese Reaktionen in der Aufwachphase entstehen durch Hemmung des inferioren Cuniculus und des medialen Nucleus geniculatum, was zu einer Fehlinterpretation der visuellen und auditiven Stimuli führt (White et al. 1982). Bei der Katze liegen mehrere Studien über die Aufwachreaktionen vor. Sie beschreiben Verhalten wie Ataxie, erhöhte motorische Aktivität (Rollen von einer Seite zur anderen, Springen, Kreiswandern, Tremor, vermehrtes Lecken), rigide Muskulatur, Hyperreflexie, erhöhte Sensibilität auf Berührung, Angst vor unsichtbaren Objekten bis zu Aggressionen (Wright 1982, Eichenberger 2005, Balmer 2008).

Wird Ketamin mit alpha-2-Agonisten oder Benzodiazepinen kombiniert, können unerwünschte Reaktionen während der Aufwachphase weitestgehend vermieden werden (Doenicke et al. 1992, Haskins et al. 1986, Wright 1982).

Studien beim Menschen zeigen keinen Unterschied bezüglich der Frequenz von Traumerlebnissen zwischen den Isomeren, allerdings wird die Qualität der Träume nach Verabreichung von S-Ketamin als angenehmer bezeichnet (Doenicke et al. 1992, White et al. 1982). Exzitationen, Angstzustände und Desorientiertheit sind mit S-Ketamin seltener im Vergleich zum R-Isomer.

Die Erholungszeit ist deutlich kürzer bei Gebrauch von S-Ketamin im Vergleich zum Razemat bei verschiedenen Tierarten (Balmer 2008, Baumgartner et al. 2002, Eichenberger 2005, Engelhardt et al. 1998, Larenza et al. 2008b, White et al. 1985). Larenza et al. (2009a) zeigten zudem, dass auch die Qualität der Aufwachphase bei Pferden nach konstanter S-Ketamin-Infusion signifikant besser ist als nach Razemat-Infusion. Die Pferde zeigten keine Anzeichen von Exzitationen, brauchten aber in beiden Gruppen gleich lange bis zur Sternallage respektive bis zum Stehen. S-Ketamin wurde in der halben Dosierung vom Razemat verwendet. Ebenfalls eine bessere Qualität in der Aufwachphase zeigten Filzek et al. (2003) nach S-Ketamin/Xylazin Bolus Applikation beim Pferd im Gegensatz zum Razemat und Baumgartner et al. (2002) bei Katzen mit erhöhtem Anästhesierisiko (ASA III) nach Midazolam/ S-Ketamin Bolus im Vergleich zum Razemat. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Ryder et al. (1978) bei Mäusen, welche durch S-Ketamin weniger spontane Bewegungen zeigten als bei gleicher anästhetischer Dosierung von R-Ketamin. Bei alleiniger Gabe von R-Ketamin (30mg/kg) an Hunde konnte eine erhöhte lokomotorische Aktivität gezeigt werden (Muir und Hubbell 1988).

2.2.4.5 Analgesie

Eine Blockade der NMDA-Rezeptoren findet schon in kleineren Dosisbereichen statt als für eine Anästhesie nötig ist (Ryder et al. 1978). Aufgrund dieses Merkmals hat Ketamin in subanästhetischen Dosierungen (1/10-1/5 der anästhetischen Dosis (Oye et al. 1992)) eine bemerkbare analgetische Wirkung. Diese scheint sogar besser zu sein, wenn Ketamin vor dem Schmerzstimulus verabreicht wird (Wong et al. 1997). Durch die relativ kurze Wirksamkeit von Ketamin sind repetitive Boli oder eine konstante Infusion (CRI) empfohlen (Himmelseher und Durieux 2005). Zusätzlich wird

auch in vielen Fällen der Verbrauch an Analgetika postoperativ gesenkt (Bell et al. 2005, Wong et al. 1997). Beim Hund ergab in einer Studie eine Ketamindosierung von 0.5mg/kg mit nachfolgender konstanter Infusionsrate (CRI) von 10µg/kg/min einen vierfach tieferen Ketaminplasmaspiegel als bei der gleichen Dosierung beim Menschen und zeigte somit nur initial nach dem Bolus (mit zum Menschen vergleichbaren Plasmaspiegeln) einen antinozizeptiven Effekt auf repetitive äussere Stimuli (Bergadano et al. 2009). Die Autoren empfehlen daher, Ketamin nicht als alleinige Analgesiekomponente zu verwenden.

Wagner et al. (2002) verwendete Ketamin als CRI nach initialem Bolus beim Hund in der gleichen Dosierung zusätzlich zu einer Fentanyl-CRI intraoperativ und postoperativ in einer Dosierung von 2µg/kg/min für weitere 18 Stunden. Die Schmerzkontrolle postoperativ war mit diesem Protokoll signifikant besser als mit Fentanyl alleine und die Hunde waren 3 Tage postoperativ aktiver. Knobloch et al. (2006) zeigte beim Pferd unter Isoflurananästhesie eine signifikante Reduktion des Withdrawal-Reflexes mittels konstanter Ketaminrazemat-Infusion (Plasmalevel konstant bei 1µg/ml S-Ketamin). Dies bestätigte Peterbauer et al. (2008) beim wachen Pferd. Allerdings konnte in dieser Studie eine Reduktion des Withdrawal-Reflexes (1. Messung nach 15 Minuten) durch S-Ketamininfusion nicht gezeigt werden. Die Plasma-Konzentration von S-Ketamin lag zwischen 9-15ng/ml und somit tiefer als nach Razematinfusion, was als Erklärung für die verminderte analgetische Wirkung angesehen wurde.

Generell ist S-Ketamin dreimal stärker analgetisch als R-Ketamin und doppelt so potent wie das Razemat (White et al. 1980, Pfenninger et al. 1994). Die analgetische Wirkung von Ketamin bezieht sich vor allem auf somatischen Schmerz und weniger auf die viszerale Komponente. Der Einsatz ist daher für kurze Eingriffe an Haut, Skelett oder Extremitäten empfohlen.

NMDA-Rezeptoren sind ursächlich am sogenannten Wind-Up-Phänomen der Schmerzentscheidung beteiligt. Mit der nicht-kompetitiven Hemmung durch Ketamin kann ein Wind-Up vermindert werden (Kohrs und Durieux 1998). Duque et al. (2004) untersuchten die Verwendung von Ketaminrazemat versus S-Ketamin bei epiduraler Applikation beim Hund. Beide Gruppen zeigten eine gute Schmerzkontrolle initial, die Blockade der motorischen Aktivität war signifikant länger beim S-Isomer, aber die post-operative Schmerzreaktion war beim Razemat länger abwesend als beim S-

Isomer (-12h im Vergleich zu 90 Minuten). Beide Medikamente wurden in der gleichen Dosierung angewendet.

2.2.4.6 Intrakranieller Druck und zerebraler Blutfluss

Einen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) nach Ketamingabe ist seit langem bekannt und wird kontrovers diskutiert. Ein Anstieg ist über 2 Mechanismen erklärbar.

Einerseits wird der zerebrale Blutfluss passiv erhöht durch den Anstieg des arteriellen Blutdrucks, andererseits kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PCO_2) durch die Ketamin induzierte Hypoventilation. Pfenninger et al. (1994) zeigte, dass bei einer Ketamindosis von 0.5-5mg/kg kein Anstieg des ICP vorhanden ist, solange eine Normokapnie durch kontrollierte Beatmung aufrechterhalten wird. Bei Schweinen mit experimentell erhöhtem ICP konnte nach Applikation von Ketaminrazemat, S-Ketamin und R-Ketamin kein weiterer Anstieg des ICP beobachtet werden. Im Gegenteil kam es nach der Razematapplikation zu einem Abfall des ICP um 10%. Der zerebrale Blutfluss war bei allen Versuchen biphasisch verändert, mit einem initialen Abfall und sekundären transienten Anstieg (Schmidt et al. 2008). Auch der Einfluss von Ketamin auf den zerebralen Blutfluss wird kontrovers diskutiert. In subanästhetischer Dosierung ist je nach Studie kein oder ein positiver Einfluss beschrieben. Wird Ketamin alleine verwendet, resultiert ein Anstieg des zerebralen Blutflusses. Bei Schweinen unter Propofol/Fentanyl-Anästhesie ist ein Abfall des zerebralen Blutflusses und des mittleren Blutdruckes in den ersten 30 Minuten beschrieben, wobei S-Ketamin einen weniger ausgeprägten Abfall erzeugte (Schmidt et al. 2005). Durch den teils stimulierenden Effekt von Ketamin auf einzelne Hirnareale, wird die Durchblutung dieser Areale gesteigert, wohingegen die deprimierten Areale weniger durchblutet werden. Die Summe der verschiedenen Blutflüsse führt zu einem gesteigerten oder reduzierten zerebralen Blutfluss (Kohrs und Durieux 1998).

Bei Monoanästhesien mit Ketamin kommt es zu Muskelrigiditäten (Haskins et al. 1985) und bei hohen Dosierungen teils zu Exzitationen und epileptiformen Anfällen. In klinisch verwendeten Dosierungen scheint Ketamin keine epileptischen Anfälle zu erzeugen, im Gegenteil wurde sogar eine protektive Wirkung beschrieben (Kohrs und Durieux 1998).

2.2.5 Dosierung

Studien bei Mäusen und Ratten zeigten die höhere Potenz des S-Enantiomers gegenüber dem Razemat respektive R-Isomer. Diese ist etwa dreimal höher in Bezug auf die Analgesie und 1.5-mal höher für die Sedation (Ryder et al. 1978, White et al. 1985).

Deleforge et al. (1991) fand 66% der Razematdosierung für S-Ketamin beim Hund als äquianästhetisch. Schüttler (1992) zeigte, dass S-Ketamin in der Hälfte der Dosierung des Razemats für eine gute Anästhesie ausreicht. Wiederstein und Auer (2003) belegten für 60% der Dosierung eine gleiche Wirkung bei Katzen, während Stelter (2001) die gleiche analgetische Wirkung bei 50% der Dosierung feststellte.

Insgesamt wird heute S-Ketamin in 50-67% der Razematdosierung verwendet und zeigt damit den gewünschten Effekt für Anästhesie und Analgesie bei Mäusen, Schweinen, Schafen, Hunden, Katzen, Pferden und Menschen. Durch Verwendung des Eutomers ohne distomeren Ballast wird die zu applizierende Menge deutlich reduziert und damit die Substanzbelastung für den Patienten vermindert.

2.3 Sevofluran

Sevofluran ist ein nicht entflammbares, geruchloses Inhalationsanästhetikum. Es hat einen tiefen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und damit eine schnelle Anflutungs- und Ausleitungsphase. Dies führt zu einer sanften Einleitung ohne starke Abwehrbewegungen oder übermässiges Speicheln. Die Aufwachzeiten mit Sevofluran sind deutlich kürzer als bei Isofluran, der Verbrauch an Inhalationsgas ist jedoch höher. Die kardiovaskulären und pulmonären Auswirkungen sind vergleichbar (Kramer et al. 2008).

2.3.1 Minimale alveoläre Konzentration von Inhalationsanästhetika

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) eines Inhalationsgases ist ein wichtiger Wert zum Vergleich der Potenz einzelner Inhalationsanästhetika. Der MAC ist definiert als Konzentration bei der 50% der Population keine autonome Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus zeigen. Der MAC_{BAR} kennzeichnet die Konzentration, mit der keine Reaktion des sympathischen Nervensystems auf einen Schmerzstimulus erfolgt.

Da alle Inhalationsanästhetika auch eine dosisabhängige kardiodepressive Dämpfung verursachen, ist die Kenntnis der minimal benötigten Konzentration klinisch von Bedeutung.

Der individuelle MAC des Patienten ist abhängig vom Alter, Gesundheitszustand, Geschlecht, Körpertemperatur und von verabreichten Medikamenten wie Analgetika oder Sedativa. Zusätzlich ist auch die Stärke des nozizeptiven Stimulus ausschlaggebend. Als Richtlinie benötigen die meisten Patienten ca. 1.2-1.4 MAC Sevofluran für einen chirurgischen Eingriff (Yamashita et al. 2012).

Der MAC von Sevofluran beim Hund liegt je nach Literaturangabe bei $2.3 \pm 0.46\%$ (Kazama und Ikeda 1988), 1.9% (Wilson et al. 2008) resp. 1.82 % (Moran-Munoz et al. 2014). Der MAC von Sevofluran bei älteren Hunden (8-10 Jahre) beträgt 1.86% (Itami et al. 2013). Zu gleichen Ergebnissen kam auch Yamashita et al. (2009), welcher den Effekt des Alters auf die minimale alveoläre Konzentration untersuchte. Für dieselbe Altersklasse (8-10 Jahre) liegt der MAC bei 1.86%, für junge Hunde (2 Jahre) bei 2.25%.

Der MAC ist in der Regel tiefer als der MAC_{BAR} . Die Zahlen variieren allerdings je nach Inhalationsagens und Spezies von Faktor 1.1 – 3.5 (Love et al. 2011). Love et al. (2011) fanden für Sevofluran bei nicht prämedizierten männlich intakten Hunden einen MAC_{BAR} von 2.77%. Dieser liegt tiefer als die gemessenen Werte von Wilson et al. (2008), nämlich einem MAC von 1.9% und MAC_{BAR} von 3.2%, und Yamashita et al. (2012) mit einem MAC von 2.1% und MAC_{BAR} von 3.3%, welche beide unkastrierte weiblich Hunde verwendeten.

Verschiedenste Medikamente senken den MAC von Inhalationsanästhetika und tragen somit zu einer besseren kardiopulmonären Stabilität bei. Lidocain, Ketamin und Morphin senken den MAC von Isofluran signifikant. Wobei Morphin in dieser Hinsicht potenter ist als die anderen Komponenten (Muir et al. 2003). Ketamin senkt den MAC für Isofluran beim Hund (Solano et al. 2006, Pypendop et al. 2007) und der Katze (Pascoe et al. 2007), für Enfluran (Schwieger et al. 1991) und für Sevofluran (Wilson et al. 2008) in einer dosisabhängigen, nicht-linearen Weise. Eine Senkung des MAC_{BAR} von Sevofluran durch Ketamin-CRI erfolgt nicht dosisabhängig und in einem geringeren Masse (nur 22%) als durch Studien bei Ratten (-70%) erwartet (Love et al. 2011).

Tramadol als einzelner Bolus senkt den MAC von Sevofluran bei Hunden signifikant (Itami et al. 2013). Eine Tramadol-CRI senkt den MAC von Sevofluran, allerdings für die untersuchten Dosierungen nicht dosisabhängig (Seddighi et al. 2009). Dexmedetomidin- und Lidocain-CRI senken den MAC von Sevofluran beim Hund signifikant (Moran-Munoz et al. 2014).

Die Koadministration von Ketamin und Isofluran zeigt zudem einen kreislaufstützenden Effekt mit teilweiser Kompensation der kardiopulmonären Depression von Isofluran (Boscan et al. 2005).

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau und Versuchstiere

Bei diesem Versuch handelte es sich um eine prospektive, randomisierte Blindstudie. Die Randomisierung erfolgte nach der Crossover - Methode, das heisst alle Versuchstiere erhielten sowohl Lösung A wie Lösung B mit einer Wash-Out Periode von 3 Wochen.

Tabl. 3.1: Zuordnung der Versuchstiere nach der Crossover Methode

Nummer Versuchstier	Gruppenzuordnung 1. Durchlauf	Gruppenzuordnung 2. Durchlauf
1	A	B
2	A	B
3	B	A
4	B	A
5	B	A
6	A	B

Die Versuchsreihe wurde vom Tierversuchskomitee des Kantons Zürich bewilligt.

Für die Untersuchungen standen 6 Beagle Hunde aus der Versuchshaltung des Tierospitals Zürich am Strickhof in Lindau zur Verfügung. Die Hunde (3 männlich, 3 weiblich) waren durchschnittlich 38 (\pm 8) Monate alt. Das Gewicht wurde am Morgen der ersten Versuche vor Ort mit einer Waage erhoben (Kipfer Modell DPW150, Provet AG, Lyssach, Schweiz). Alle Hunde wurden regelmässig geimpft, auf Parasiten untersucht und falls nötig behandelt. Sechs Tage vor Versuchsbeginn wurden sie klinisch, serologisch (Blutchemie) und hämatologisch (weisses und rotes Blutbild) untersucht.

Am Vorabend der Versuche wurden die Hunde jeweils in die experimentelle Einheit der Pferdeklunik verbracht, wo sie einzeln gehalten wurden. Die Hunde erhielten ihre

gewohnte Ration und wurden in den ersten Tagen nach den Versuchen einmal pro Tag gefüttert. In der Nacht vor der Anästhesie wurden die Tiere gefastet, hatten aber immer freien Zugang zu Wasser.

Sämtliche Hunde wurden zweimal mit Sevofluran anästhesiert (Abstand zwischen den Versuchen genau 3 Wochen) und erhielten je einmal S-Ketamin 2mg/kg KG i.v. (Lösung A) und einmal Ketaminrazemat 4mg/kg KG i.v. (Lösung B). Zum Versuchszeitpunkt wusste nur die Firma Dr. E. Graeub AG was sich in den Flaschen A und B befand.

3.2 Medikamente

Für die Studie wurden 2 Lösungen hergestellt (A und B), welche entweder Ketamin oder S-Ketamin enthielten. Beide Lösungen wurden auf das gleiche Injektionsvolumen (0.04ml/kg) konzentriert und von der Firma Dr. E. Graeub AG zur Verfügung gestellt.

- *Lösung A*: S-Ketamin (Keta-S ad us. vet. Injektionslösung; 50mg/ml, Dr. E. Graeub AG, Bern, Schweiz)
- *Lösung B*: Ketaminrazemat (Ketasol-100 ad us. vet. Injektionslösung; 100mg/ml, Dr. E. Graeub AG, Bern, Schweiz)

3.3 Anästhesie

Nach der Bestimmung des Gewichts wurden die Hunde erneut klinisch untersucht. Danach wurde die Anästhesie mittels Sevofluran-Maske eingeleitet. Die am Verdampfer gewählte Sevoflurankonzentration für die Einleitung betrug 8% in 100% Sauerstoff (4l/min) (Sustane Sevoflurane ad us. vet. Inhalationsnarkotikum, Provet AG, Lyssach bei Burgdorf, Schweiz). Nach der Einleitung wurden die Hunde intubiert, an ein halbgeschlossenes System (Avance S 5, Datex Ohmeda, Anandic Medical, Feuerthalen, Schweiz) angehängt und künstlich beatmet.

Während der gesamten Anästhesie wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration bei 35% (\pm 5%) gehalten. Das Atemzugvolumen war 10ml/kg und der Beatmungsdruck war 12 ± 2 cm H₂O. Ein endexpiratorisches CO₂ von 35 ± 5 mmHg wurde aufrechterhalten, indem die Atemfrequenz angepasst wurde. Nach der Instrumentierung war das endexpiratorische Sevofluran konstant bei 1.4 MAC ($3\% \pm$

0.2%). Während der Instrumentierung wurde es nach Bedarf durch den anwesenden Anästhesisten angepasst.

Während und nach den Versuchen wurde die Körpertemperatur der Hunde bei 37-38.5°C gehalten. Dazu wurden bei Bedarf Wärmematten, Beatmungsfiler (heat and moisture exchangers) und ein Bair Hugger (3M™ Bair Hugger™-Wärmeeinheit) verwendet.

3.4 Instrumentierung

Die Haut über den zu katheterisierenden Gefässe wurden aseptisch vorbereitet. Dazu wurde eine Fläche von 3 x 6 cm an den Vorderbeinen und Hinterbeinen, sowie eine Fläche von 6 x 6 cm seitlich am Hals freigeschoren und mit einer Chlorhexidin-Seife (Hibiscrub, SSL Healthcare AG, Reinach, Schweiz) 3 min gewaschen. Anschliessend wurde die gewaschene Fläche mit einem Chlorhexidin-Alkohol-Gemisch (Hibitane, SSL Health-care AG, Reinach, Schweiz) desinfiziert.

Bei jedem Hund wurden folgende Katheter gesetzt:

- Je ein *peripher venöser Katheter* (Surflo® IV Katheter 22G x 1“; Terumo, Leuven, Belgien) in die V. cephalica links und rechts
- Ein (4 F x 22cm) *Thermodilutions- Katheter* (PiCCO-A-Kit, Pulsion Medical Systems, Baar, Schweiz) in die A. femoralis.
- Via 8.5 F Introducer in der V. jugularis ext. (Exacta™, Becton Dickinson, Teleflex Medical GmbH, Belp, Schweiz) wurde ein 7.5 F x 110 cm *5 Lumen Swan-Ganz-Katheter* (Hands-off Thermodilutionskatheter®, Teleflex Medical GmbH, Belp Schweiz) mit Spitze in der A. pulmonalis platziert (Technik siehe Anhang 7.2).
- Ein 16G x16cm langer *zentralvenöser Katheter* (Blue Flex Tip® Catheter, Arrow International, Teleflex Medical GmbH, Belp, Schweiz) in die, dem Pulmonalkatheter gegenüberliegende, V. Jugularis.

Alle Katheter wurden mit steriler Kochsalzlösung (NaCl 0.9% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) gespült. Die Enden des Pulmonalkatheter und der arterielle Katheter wurden durch mit Kochsalzlösung gefüllte Leitungen an Transducer angeschlossen und mit den entsprechenden Monitoren verbunden. Die Transducer wurden auf Herzhöhe des Tieres fixiert und mit atmosphärischem Druck abgeglichen.

3.5 Infusionstherapie

Während der Instrumentierung erhielten die Hunde über den einen peripher venösen Katheter 5ml/kg/h Ringerlaktat (Ringer-Lactat Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) infundiert. Der zweite venöse Katheter wurde nach dem Spülen mittels Gummistopfen verschlossen und diente als Reserve für die Entnahme von Blutproben, im Falle von Problemen mit dem zentralvenösen Katheter.

Die Ringerlaktatmenge wurde während der Blutprobenentnahme auf 5ml/kg/h für die ersten 4 Stunden gehalten. Nach jeder Blutentnahme wurde der Katheter mit 1ml NaCl gespült. Nach dem Aufwachen aus der Anästhesie wurde die Infusion auf 3ml/kg/h für weitere 2 Stunden reduziert und danach gestoppt.

3.6 Eigentlicher Versuch

Fünfzehn Minuten nach Beenden der Instrumentierung wurden die ersten Messungen („Nullwerte“) erhoben, sowie eine erste venöse Blutprobe für die Bestimmung von Blutglukose, Hämoglobinkonzentration und Laktatgehalt entnommen.

Danach wurde entweder Lösung A oder B in einer Dosierung von 2mg/kg (S-Ketamin) bzw. 4mg/kg (Ketaminrazemat) i.v. in die V. cephalica appliziert und mit 10 ml NaCl eingeschwemmt.

3.6.1 Monitoring

5, 15, 30, 45, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach der Applikation von Ketaminrazemat bzw. S-Ketamin wurden folgende Parameter erhoben:

- Herzfrequenz (HF), intraarterielle Blutdrucke (systolischer: SAP, mittlerer: MAP, diastolischer: DAP), pulmonal arterielle Blutdrucke (systolischer: SPAP, mittlerer: MPAP, diastolischer: DPAP), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), zentralvenöser Druck (CVP) und Körpertemperatur: gemessen mittels eines multiparametrischen Monitors (BN 850, GE Medical Systems, Anandic Medical Systems AG, Diessenhofen, Schweiz).
- Herzauswurf (Qt): gemessen mittels Thermodilutionstechnik durch den PiCCO Katheter in der Femoralarterie. Der Katheter wurde über einen Transducer (PiCCO-A-Kit, Pulsion Medical Systems, Baar, Schweiz) an den zugehörigen Monitor angeschlossen (PiCCO plus, Pulsion Medical Systems, Baar, Schweiz). Für die Messung wurde 5ml kalte Glukoselösung 5% (Glukose 5%,

B.Braun Medical AG, Sempach, Schweiz) durch einen Inline Sensor (Inj- Inlinesensor für Pk5, Pulsion Medical Systems, Baar, Schweiz) in den rechten Vorhof injiziert (siehe Anhang, Kap. 7.3). Die Messungen erfolgten zu jedem Zeitpunkt in dreifacher Ausführung.

- Arterielle, gemischt venöse und zentralvenöse Blutgase (arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), venöser Sauerstoffpartialdruck (PvO_2), arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2)) inklusive pH, sowie Hämoglobinkonzentration (Hb), Laktat, Natrium (Na), Kalium (K), Chlorid (Cl), Kalzium (Ca) und Blutglukose (Glu): gemessen mittels Cooxymeter (Radiometer, ABL 700 Series, Radiometer GmbH, Thalwil, Schweiz). Die Blutproben wurden anaerob in spezielle Blutgasspritzen (BD A-Line™ Blutgasspritze, Becton Dickinson AG, Allschwil, Schweiz) entnommen.
- Inspiratorische O_2 Konzentration (Insp.O_2), ausgeatmete endexpiratorische CO_2 Konzentration (EtCO_2), ausgeatmete endexpiratorische Sevofluran Konzentration (EtSevo): gemessen am multiparametrischen Monitor im Anästhesiegerät.
- Atemfrequenz, Totalvolumen und Beatmungsdruck wurden notiert.

Zusätzlich zu den erhobenen Daten wurden der kardiale Index und der systemische Gefässwiderstand nach folgenden Formeln berechnet:

- Kardialer Index: $\text{CI (mL/min/kg)} = \text{Qt}/\text{KGW}$; KGW = Körpergewicht in kg
- Systemischer Gefässwiderstand: $\text{SVR (dyn s cm}^{-5}\text{)} = [(\text{MAP} - \text{CVP})/\text{Qt} \times 80]$

3.6.2 Blutproben

Für einen zweiten parallel laufenden Versuch wurden mit den anderen Nullwerten, sowie 1, 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 450, 540, 630, 720, 810 und 900 min nach Probenapplikation eine Blutprobe entnommen. Die Blutprobe von je 3ml wurde aus dem zentralvenösen Katheter in spezielle heparinisierte Röhrchen (BD 3.5ml Vacutainer, LH PST, REF 367374, Becton Dickinson, Laagstraat 57, BE-9140 Temse, Belgien) entnommen. Vor jeder Probenentnahme wurden 2 ml Blut aus dem Katheter entnommen um eine Kontamination der Blutprobe zu verhindern und nach der Probe wieder injiziert und mit 1ml NaCl nachgespült.

Die Blutprobe wurde unmittelbar nach Entnahme bei 4°C zentrifugiert mit 3000g während 10 Minuten (Sarstedt LC 1-K, Nümbrecht, Deutschland), das Plasma in neue Röhrchen (Nunc 1.8ml SI Cryotube vials von Nunc A/S, Roskilde, Dänemark) abpipettiert und bei -80° bis zur Analyse eingefroren.

3.6.3 Abschluss der Versuche

Nach der letzten Messung wurden alle Katheter bis auf einen peripher venösen Katheter und den zentralvenösen Katheter entfernt. Die künstliche Beatmung wurde gestoppt und die Sevofluranzufuhr unterbrochen. Während der Aufwachphase wurden die Hunde möglichst nicht gestört.

Am Ende der Anästhesie erhielten alle Hunde Antibiotika (Cefazolin 0.22mg/kg; Kefzol®, Teva Pharma AG, Aesch, Schweiz) und einen nichtsteroidalen Entzündungshemmer (Carprofen 4mg/kg, Rimadyl® ad us. vet. Injektionslösung, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) intravenös verabreicht.

Nach Abschluss der Blutprobenentnahme (900 Minuten nach Probenapplikation) wurden auch die letzten Katheter entfernt und die Hunde in den ersten 24 Stunden nach Ketaminapplikation alle 90 Minuten überwacht. Sobald sie vollständig wach waren, wurden sie gefüttert und erhielten wieder Zugang zu Wasser. Am nächsten Tag, wenn sie munter und klinisch gesund waren, wurden sie zur Versuchshaltung zurück gebracht und an den folgenden 3 Tagen zweimal täglich auf Störungen des Allgemeinbefindens überprüft.

3.6.4 Statistische Auswertung

Ziel der Auswertung war es potentielle Unterschiede nach Verabreichung von Ketaminrazemat oder S-Ketamin zu finden. Dazu wurden folgende Parameter statistisch untersucht:

InspO₂, PaO₂, PvO₂, PaCO₂, EtCO₂, pH, Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zu inspiratorischem Sauerstoffgehalt (PaO₂/FiO₂ratio), HF, SAP, DAP, MAP, CVP, SPAP, DPAP, MPAP, Qt, CI, SVR, Hb, K, Na, Ca, Cl, Laktat und Glukose.

Die Analyse erfolgte mittels eines linearen gemischten Modells (linear mixed effects model) unter Verwendung des Package R version 2.14.0 (R Development Core Team 2011) und Package nlme (Pinheiro et al. 2011).

Aufgrund der Crossover-Methode wurden Behandlung A und B als feste Effekte und auch als zufällige Effekte in der Analyse angeschaut. Der feste Effekt gibt Auskunft über das Ausmass der Wirkung nach Behandlung mit A oder B, während der zufällige Effekt die nicht-unabhängigen Beobachtungen (repetitive Beobachtungen am gleichen Hund) widerspiegelt. Wegen den potentiellen Auswirkungen beim gleichen Tier wurde der einzelne Hund als zufälliger Effekt angesehen. Die Zeit wurde je nach Model als Faktor, als kontinuierlich linear oder als polynomial angenommen. Die Auswahl der verwendeten Modelle wurde aufgrund der AIC (Akaike's information criterion) getroffen, wobei tiefere Werte einem besseren Modell entsprechen. Wenn der AIC einen Behandlungseffekt unterstützt, wurden die Resultate in geschätztem mittlerem Behandlungseffekt, Standardfehler und zugehörigem p-Wert angezeigt (Tabl. 3.2). Alle Resultate werden als Median ± Standardfehler dargestellt, die Signifikanzschwelle wurde auf 0.05 festgelegt.

Tabl. 3.2: Resultate des linearen gemischten Modells

Variablen	Gruppe B versus A	SE	p-Wert
	Geschätzter mittl. Behandlungseffekt	Standardfehler	
HF [bpm]	-	-	-*
SAP [mmHg]	-	-	-*
DAP [mmHg]	-	-	-*
MAP [mmHg]	-	-	-*
SPAP [mmHg]	-	-	-*
DPAP [mmHg]	-	-	-*
MPAP [mmHg]	-	-	-*
RAP [mmHg]	-	-	-*
Qt [L/min]	-	-	-*
CI [mL/kg/min]	-	-	-*
SVR [dynes s cm ⁻⁵]	-	-	-*
pH	-	-	-*
PaCO ₂ [mmHg]	-	-	-*
PaO ₂ [mmHg]	-	-	-*
PvO ₂ [mmHg]	-	-	-*
Hämoglobin [g/dL]	-	-	-*
Kalium [mmol/L]	-	-	-*
Natrium [mmol/L]	-	-	-*
Calcium [mmol/L]	-	-	-*
Chlorid [mmol/L]	-	-	-*
Laktat [mmol/L]	-	-	-*
Glucose [mmol/L]	-	-	-*

-*Modellselektion basierend auf dem AIC: bestes Modell ohne Behandlung als fixer Effekt

4 Resultate

4.1 Versuchstiere

Keiner der in die Studie aufgenommenen Hunde wurde von dem Versuch ausgeschlossen. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen A und B bezüglich Alter (Gruppe A 38 ± 8.4 Monate, Gruppe B 38 ± 8.4 Monate) oder Gewicht (Gruppe A 15.2 ± 1 kg, Gruppe B 15.2 ± 1 kg).

Keiner der Hunde zeigte einen reduzierten Allgemeinzustand, erhöhte Körpertemperatur, blasse Schleimhäute, abnormale Blutchemiewerte, veränderte Werte im roten oder weissen Blutbild oder akuten Durchfall.

4.2 Instrumentierung

Die Instrumentierung war bei allen Hunden erfolgreich und das Setzen der Katheter verlief ohne Zwischenfälle.

4.3 Eigentlicher Versuch

Nach der Instrumentierung und dem Entnehmen der Nullwerte, wurde der Ketamin-razemat resp. S-Ketamin Bolus verabreicht. Die Applikation wurde in Gruppe A 178 ± 59.5 min und in Gruppe B 178 ± 39.1 min nach der Einleitung mittels Sevofluranmaske durchgeführt.

4.4 Abschluss der Versuche

Die letzten Messungen wurden 240 Minuten nach Probenapplikation durchgeführt und die Katheter bis auf einen peripheren Venenzugang und den zentralvenösen Katheter entfernt.

Die Sevofluranzufuhr wurde in Gruppe A 315 ± 21.7 min und in Gruppe B 312 ± 19.8 min nach der Probenapplikation gestoppt.

Alle Hunde erholten sich gut von der Anästhesie. Adverse Reaktionen auf Ketamin wurden keine beobachtet.

Bei zwei Hunden kam es 540 Minuten nach Probenapplikation zu Blutungen an der Katheterstelle der A. femoralis, da die Hunde den schützenden Verband weggekratzt hatten. Dies hatte jedoch keinen Zusammenhang zur Ketaminapplikation oder Einfluss auf die erhobenen Daten.

4.5 Erhobene Daten

Die Messung für den pulmonalkapillären Verschlussdruck konnte bei 6 Hunden nicht durchgeführt werden, da es durch das Aufblasen des nötigen Ballons des Swan Ganz Katheters zu Arrhythmien kam. Dies trat bereits auf, bevor die zu untersuchenden Substanzen appliziert wurden und deshalb wurde entschieden auf die Erhebung des PCWP bei diesen Hunden zu verzichten und der PCWP wurde anschliessend nicht ausgewertet, da zu wenige Messdaten vorhanden waren. Ebenso war die Blutprobenentnahme für die gemischt venösen Blutgasanalyse bei diesen Hunden nicht möglich, da auch sie zu kardiovaskulären Beeinträchtigungen führten. Die statistische Auswertung der gemischt venösen Blutgase konnte deshalb ebenfalls nicht durchgeführt werden.

4.5.1 Herzfrequenz

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen S-Ketamin und Ketaminrazemat ($p < 0.05$) in Bezug auf die Herzfrequenz (Abb. 4.1, Tabl. 4.1).

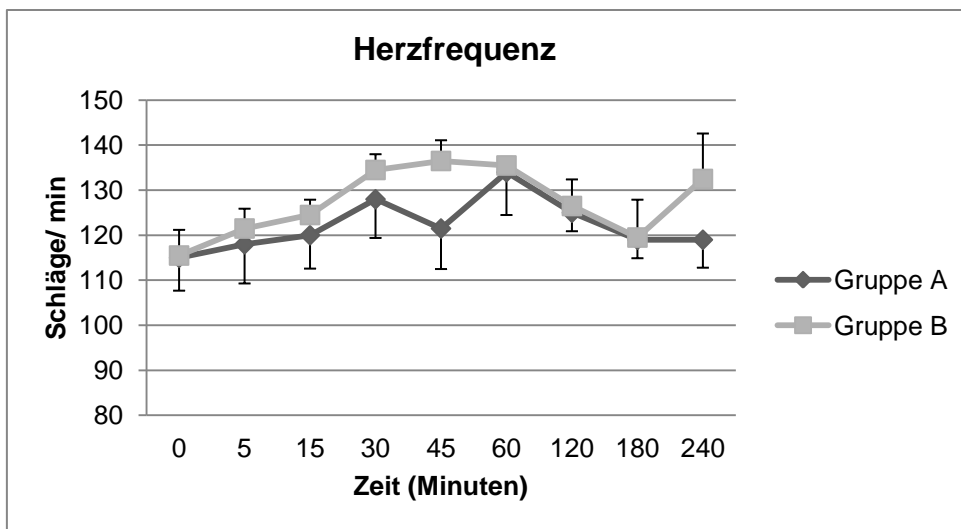


Abb. 4.1 : Medianwerte \pm Standardfehler der Herzfrequenz von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

4.5.2 Arterieller Blutdruck

Es gab keine signifikanten Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen den arteriellen Blutdruckwerten nach S-Ketamin oder Ketaminrazemat (Abb.4.2 – 4.4, Tabl. 4.1).

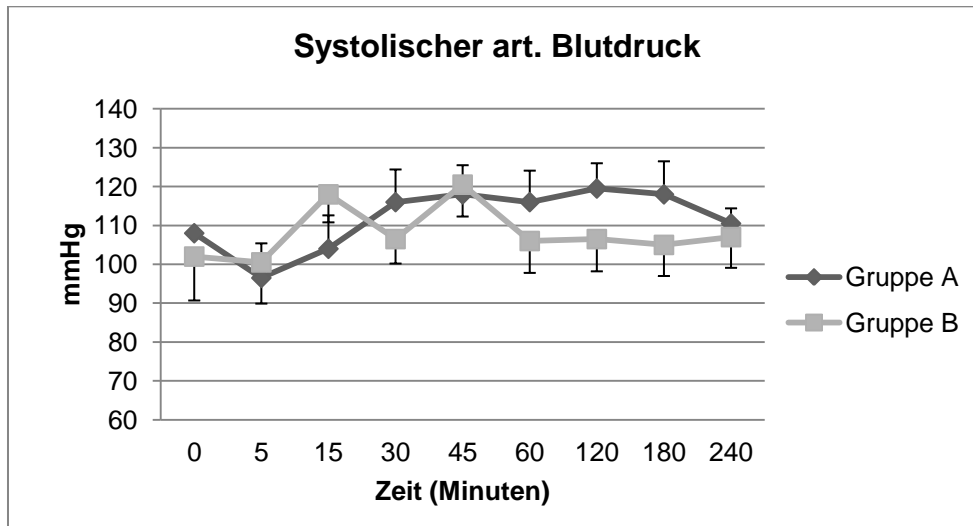


Abb. 4.2: Medianwerte \pm Standardfehler des systolischen arteriellen Blutdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

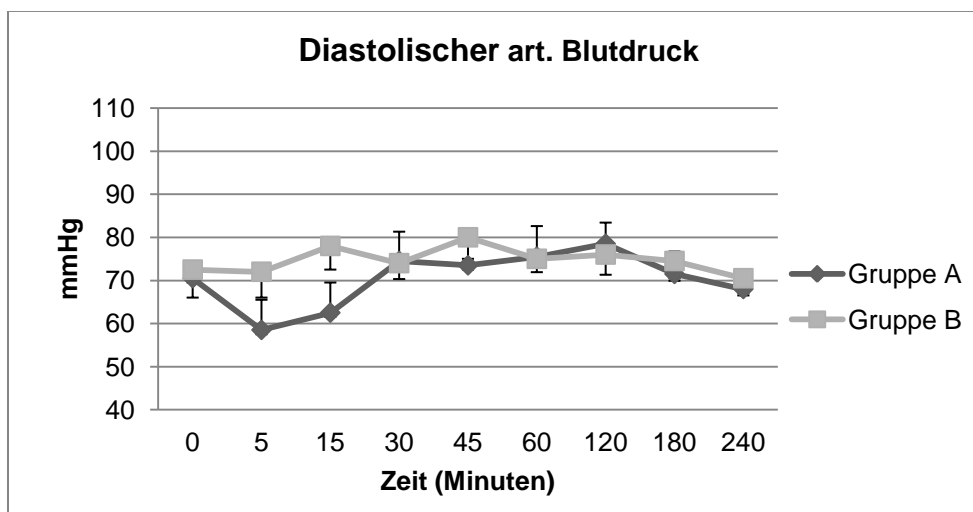


Abb. 4.3: Medianwerte \pm Standardfehler des diastolischen arteriellen Blutdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

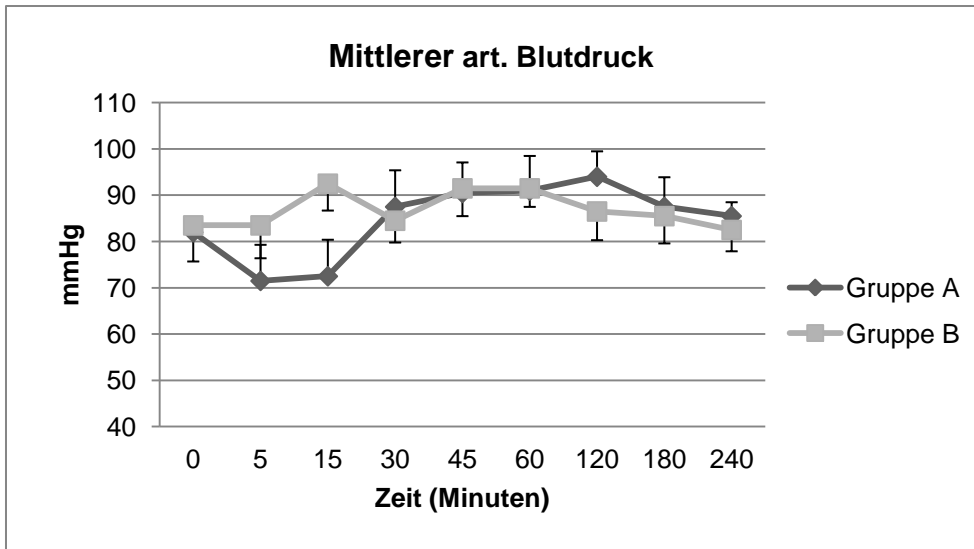


Abb. 4.4: Medianwerte ± Standardfehler des mittleren arteriellen Blutdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit t = 0 als Ausgangswert.

4.5.3 Zentralvenöser Druck

Bezüglich des zentralvenösen Druckes gab es keine signifikanten Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen den Testgruppen (Abb. 4.5, Tabl. 4.1).

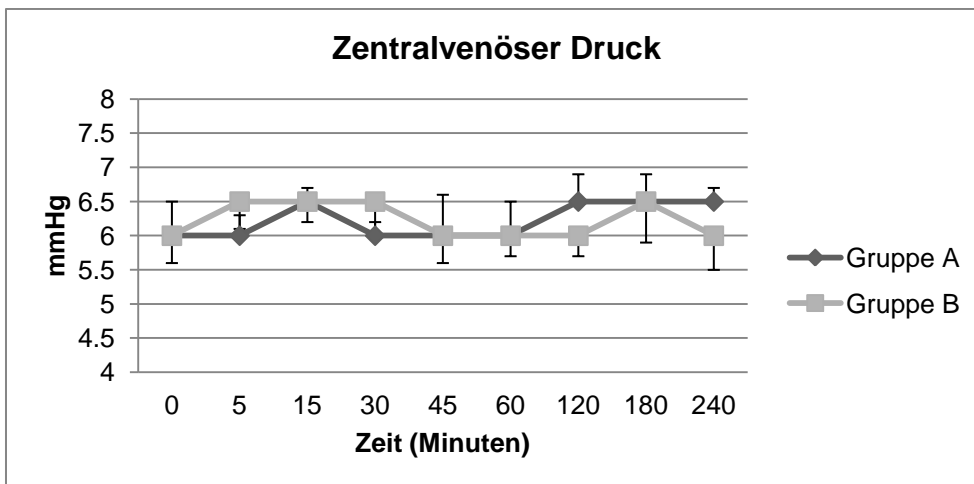


Abb. 4.5: Medianwerte ± Standardfehler des zentralvenösen Druckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit t = 0 als Ausgangswert.

Tabl 4.1: Medianwerte \pm Standardfehler von Herzfrequenz (HF), arteriellen Blutdrucke (systolisch SAP, diastolisch DAP, mittlerer MAP) und zentralvenösem Druck (CVP) von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

		0	5	15	30	45	60	120	180	240
HF bpm	A	115 \pm 7.3	118 \pm 8.7	120 \pm 7.4	128.5 \pm 8.6	108 \pm 9	134 \pm 9.5	125 \pm 4.1	119 \pm 4.1	119 \pm 6.2
	B	115.5 \pm 5.7	121.5 \pm 4.4	124.5 \pm 3.4	134.5 \pm 3.5	136.5 \pm 4.9	135.5 \pm 1.9	126.5 \pm 5.9	119.5 \pm 8.4	132.5 \pm 10.1
SAP mmHg	A	108 \pm 0	96.5 \pm 8.9	104 \pm 8.6	116 \pm 8.4	118 \pm 7.5	116 \pm 8.1	119.5 \pm 6.5	118 \pm 8.5	110.5 \pm 3.9
	B	102 \pm 11.3	100.5 \pm 10.6	118 \pm 7.2	106.5 \pm 6.3	120.5 \pm 8.2	106 \pm 8.2	106.5 \pm 8.3	105 \pm 8.0	107 \pm 7.9
DAP mmHg	A	70.5 \pm 3.3	58.5 \pm 7.0	62.5 \pm 7.0	74.5 \pm 6.8	73.5 \pm 6.0	75.5 \pm 7.1	78.5 \pm 4.9	71.5 \pm 5.2	68 \pm 3.1
	B	72.5 \pm 6.5	72 \pm 6.0	78 \pm 5.5	74 \pm 3.7	80 \pm 5.0	75 \pm 3.1	76 \pm 4.7	74.5 \pm 4.6	70.5 \pm 4.0
MAP mmHg	A	82 \pm 3.2	71.5 \pm 7.8	72.5 \pm 7.9	87.5 \pm 7.9	90.5 \pm 6.6	91 \pm 7.5	94 \pm 5.5	87.5 \pm 6.4	85.5 \pm 3.0
	B	83.5 \pm 7.8	83.5 \pm 7.1	92.5 \pm 5.8	84.5 \pm 4.7	91.5 \pm 6.0	91.5 \pm 4.0	86.5 \pm 6.2	85.5 \pm 5.9	82.5 \pm 4.6
CVP mmHg	A	6 \pm 0.5	6 \pm 0.3	6.5 \pm 0.2	6 \pm 0.2	6 \pm 0.6	6 \pm 0.5	6.5 \pm 0.4	6.5 \pm 0.4	6.5 \pm 0.2
	B	6 \pm 0.4	6.5 \pm 0.4	6.5 \pm 0.3	6.5 \pm 0.5	6 \pm 0.4	6 \pm 0.3	6 \pm 0.3	6.5 \pm 0.6	6 \pm 0.5

4.5.4 Kardialer Index, kardialer Auswurf und Gefässwiderstand

Der kardiale Auswurf (Abb. 4.6, Tabl. 4.2), der kardiale Index (Abb. 4.7, Tabl. 4.2) und der systemische Gefässwiderstand (Abb. 4.8, Tabl. 4.2) wiesen keinen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) zwischen den Gruppen S-Ketamin und Ketaminrazemat auf.

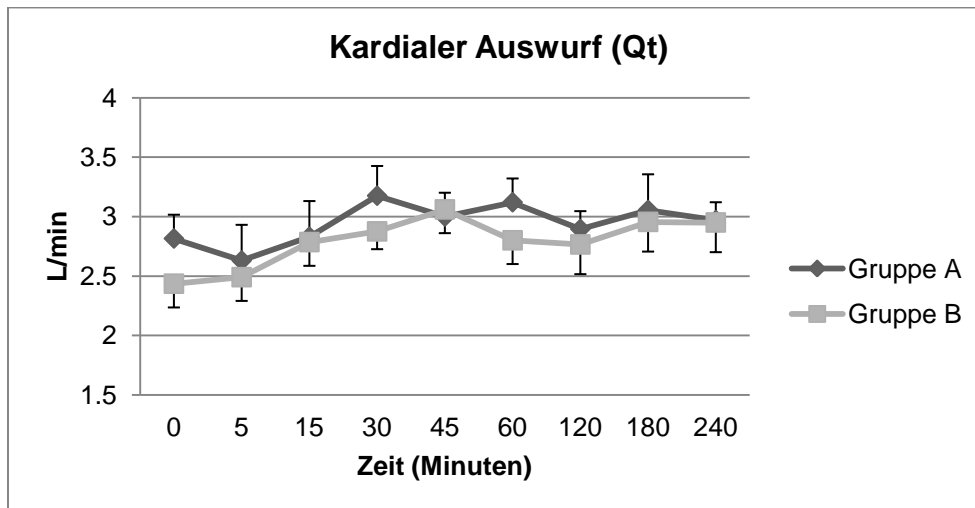


Abb. 4.6: Medianwerte \pm Standardfehler des kardialen Auswurfes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

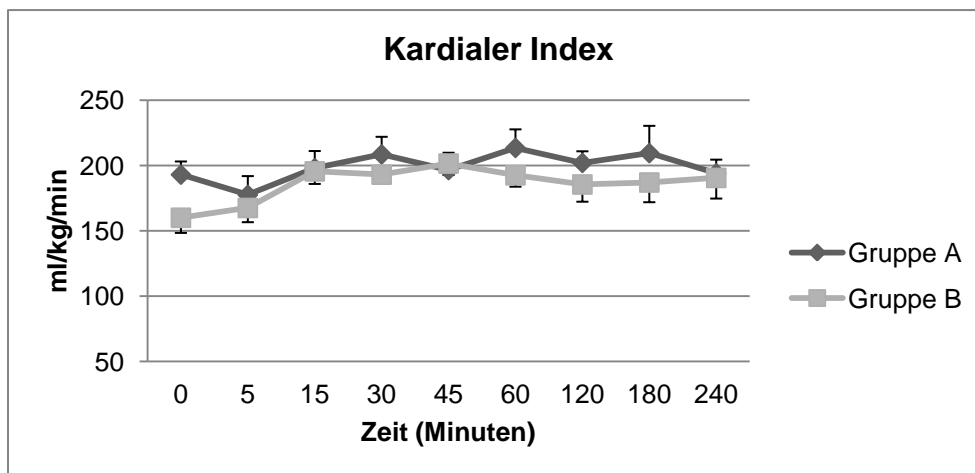


Abb. 4.7: Medianwerte \pm Standardfehler des kardialen Indexes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

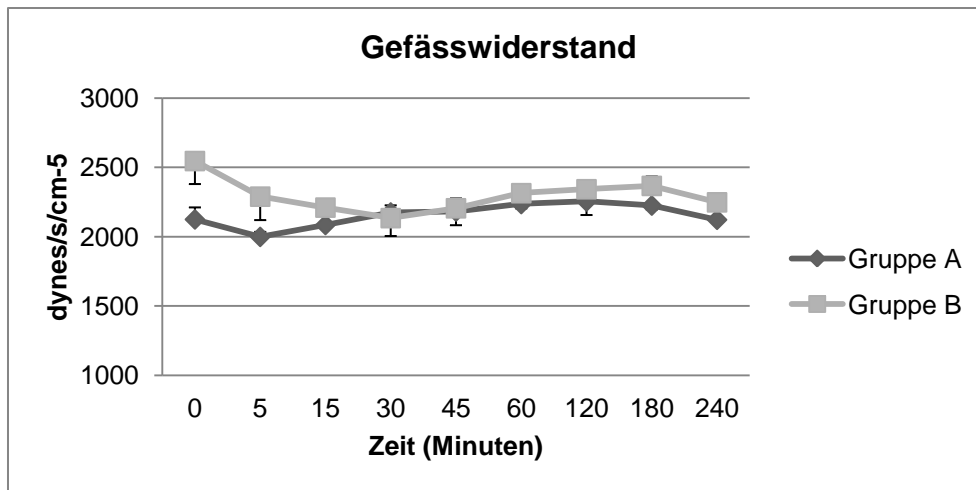


Abb. 4.8: Medianwerte \pm Standardfehler des systemischen Gefäßwiderstandes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

Tabl 4.2: Medianwerte \pm Standardfehler vom kardialen Index (CI), kardialen Auswurf (Qt) und Gefäßwiderstand (SVR) von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

		0	5	15	30	45	60	120	180	240
CI ml/kg/ min	A	193 \pm 10.1	177.5 \pm 14.4	198 \pm 13.1	208.5 \pm 13.5	196.5 \pm 13.3	213.5 \pm 14.2	202 \pm 8.9	209.5 \pm 20.9	194 \pm 10.5
	B	160 \pm 11.6	167.5 \pm 10.9	195.5 \pm 9.6	193 \pm 6.3	201.5 \pm 8.8	192.5 \pm 8.7	185.5 \pm 13.2	187 \pm 15.1	190.5 \pm 15.8
Qt l/min	A	2.82 \pm 0.21	2.63 \pm 0.29	2.83 \pm 0.27	3.18 \pm 0.25	3.0 \pm 0.23	3.12 \pm 0.23	2.90 \pm 0.15	3.06 \pm 0.3	2.97 \pm 0.16
	B	2.44 \pm 0.19	2.49 \pm 0.21	2.79 \pm 0.19	2.86 \pm 0.16	3.06 \pm 0.18	2.8 \pm 0.21	2.77 \pm 0.24	2.96 \pm 0.23	2.95 \pm 0.25
SVR dy- nes/s/c m ⁻⁵	A	2125 \pm 86.9	1999 \pm 36.4	2085 \pm 90.7	2176 \pm 51.4	2182 \pm 94.3	2236 \pm 140	2255 \pm 151	2225 \pm 210	2123 \pm 159
	B	2547 \pm 166	2290 \pm 169	2211 \pm 122	2135 \pm 129	2206 \pm 122	2315 \pm 110	2343 \pm 186	2367 \pm 170	2249 \pm 124

4.5.5 Pulmonal arterieller Blutdruck

Es gab keinen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) zwischen den Testgruppen bezüglich des pulmonal arteriellen Blutdruckes (systolisch Abb. 4.9, diastolisch Abb. 4.10, mittlerer Abb. 4.11; Tabl. 4.3).

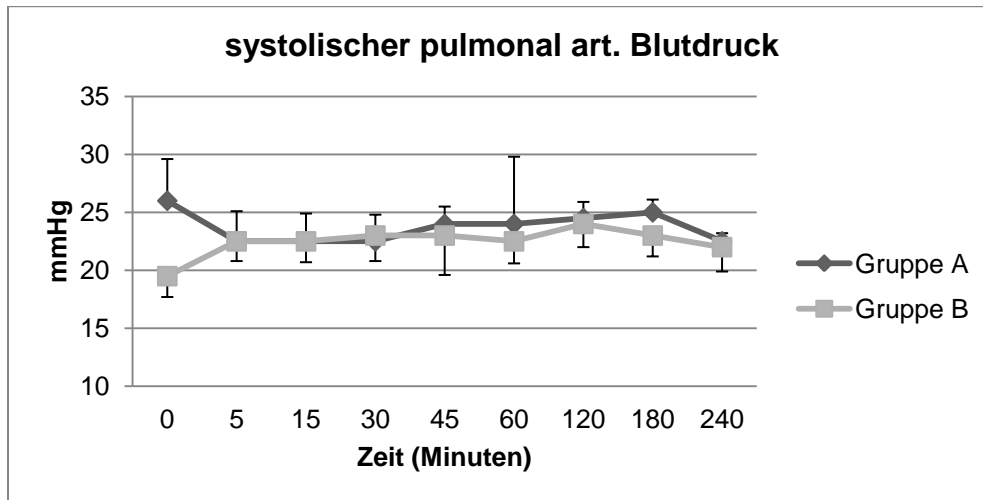


Abb. 4.9: Medianwerte \pm Standardfehler des systolischen pulmonal arteriellen Blutdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

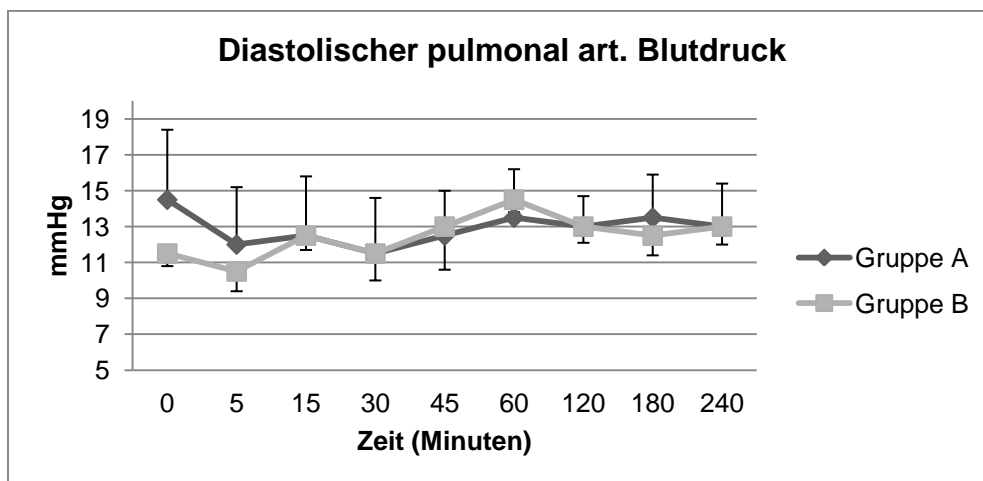


Abb. 4.10: Medianwerte \pm Standardfehler des diastolischen pulmonal arteriellen Blutdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

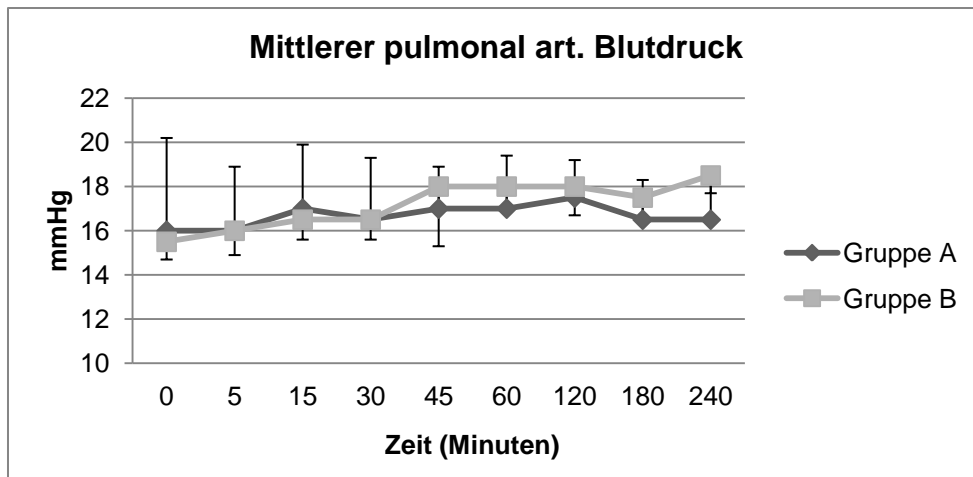


Abb. 4.11: Medianwerte \pm Standardfehler des mittleren pulmonal arteriellen Blutdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

Tabl 4.3 : Medianwerte \pm Standardfehler vom pulmonal arterieller Blutdruck (systolisch SPAP, diastolisch DPAP, mittlerer MPAP) von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

		0	5	15	30	45	60	120	180	240
SPAP mmHg	A	26 \pm 3.6	22.5 \pm 2.6	22.5 \pm 2.4	22.5 \pm 2.3	24 \pm 1.5	24 \pm 5.8	24.5 \pm 1.4	25 \pm 1.1	22.5 \pm 0.7
	B	19.5 \pm 1.8	22.5 \pm 1.7	22.5 \pm 1.8	23 \pm 2.2	23 \pm 3.4	22.5 \pm 1.9	24 \pm 2.0	23 \pm 1.8	22 \pm 2.1
DPAP mmHg	A	14.5 \pm 3.9	12 \pm 3.2	12.5 \pm 3.3	11.5 \pm 3.1	12.5 \pm 2.5	13.5 \pm 2.7	13 \pm 1.7	13.5 \pm 2.4	13 \pm 2.4
	B	11.5 \pm 0.7	10.5 \pm 1.1	12.5 \pm 0.8	11.5 \pm 1.5	13 \pm 2.4	14.5 \pm 0.7	13 \pm 0.9	12.5 \pm 1.1	13 \pm 1.0
MPAP mmHg	A	16 \pm 4.2	16 \pm 2.9	17 \pm 2.9	16.5 \pm 2.8	17 \pm 1.9	17 \pm 2.4	17.5 \pm 1.7	16.5 \pm 1.8	16.5 \pm 1.8
	B	15.5 \pm 0.84	16 \pm 1.1	16.5 \pm 0.9	16.5 \pm 0.9	18 \pm 2.7	18 \pm 1.0	18 \pm 1.3	17.5 \pm 1.1	18.5 \pm 0.8

4.5.6 Blutgasanalyse

Alle gemessenen Parameter der Blutgasanalyse (pH Abb. 4.12, PaCO₂ Abb. 4.13, PaO₂ Abb. 4.14, PvO₂ Abb. 4.15, Hb Abb. 4.16; Tabl. 4.4) wiesen keine signifikanten Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen den Testgruppen A und B auf.

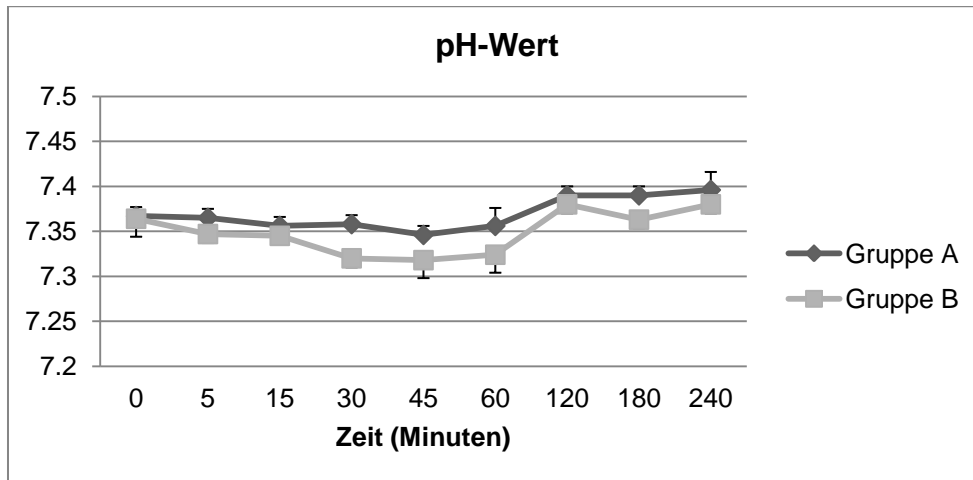


Abb. 4.12: Medianwerte \pm Standardfehler des pH-Wertes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketamin-razemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

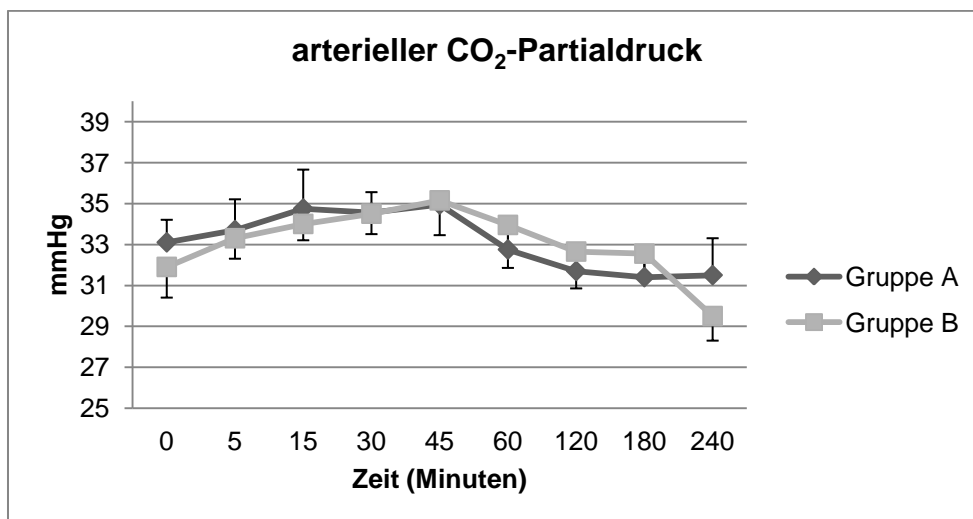


Abb. 4.13: Medianwerte \pm Standardfehler des arteriellen CO₂-Partialdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

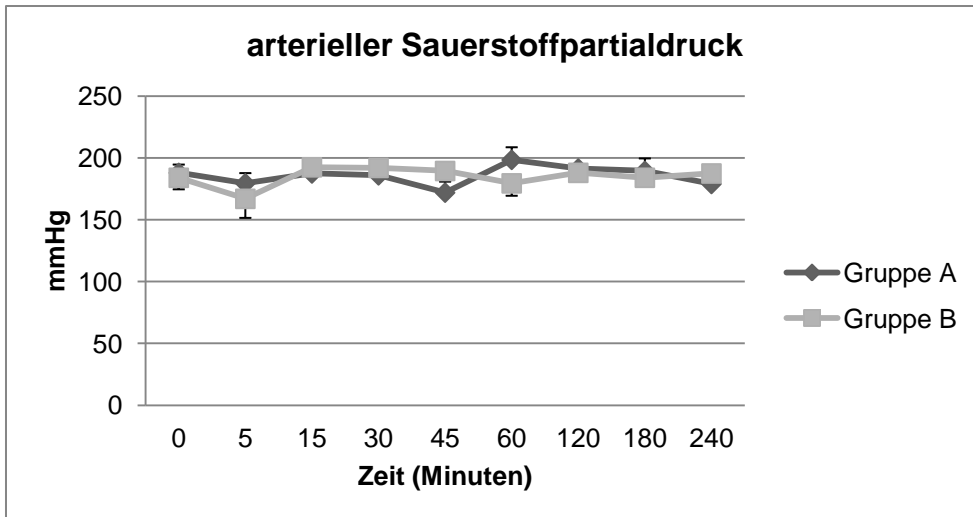


Abb. 4.14: Medianwerte \pm Standardfehler des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

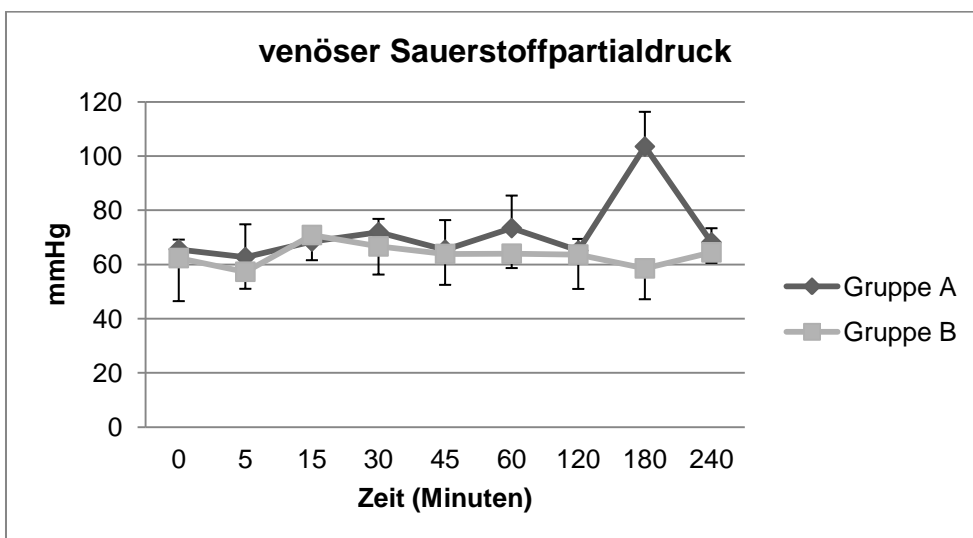


Abb. 4.15: Medianwerte \pm Standardfehler des venösen Sauerstoffpartialdruckes von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

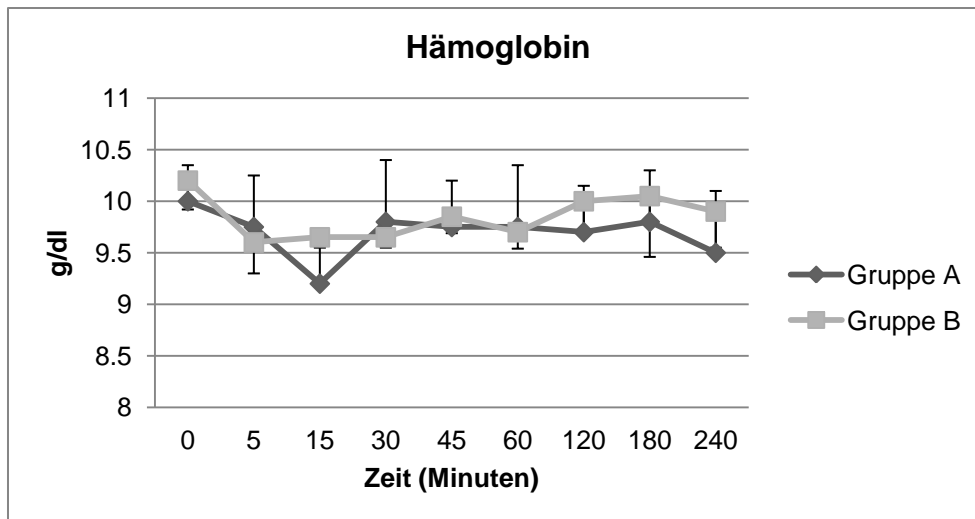


Abb. 4.16: Medianwerte \pm Standardfehler von Hämoglobin bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketamin-razemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

Tabl 4.4: Medianwerte \pm Standardfehler der Blutgaswerte (pH, arterieller Kohlendioxidpartialdruck PaCO_2 , arterieller Sauerstoffpartialdruck PaO_2 , venöser Sauerstoffpartialdruck PvO_2 , Hämoglobin Hb) von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketamin-razemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

		0	5	15	30	45	60	120	180	240
pH	A	7.37 \pm 0.01	7.37 \pm 0.01	7.36 \pm 0.01	7.36 \pm 0.01	7.35 \pm 0.01	7.36 \pm 0.02	7.39 \pm 0.01	7.39 \pm 0.01	7.40 \pm 0.02
	B	7.36 \pm 0.02	7.35 \pm 0.01	7.35 \pm 0.01	7.32 \pm 0.01	7.32 \pm 0.02	7.32 \pm 0.02	7.38 \pm 0.01	7.36 \pm 0.01	7.38 \pm 0.01
PaCO₂ mmHg	A	33.1 \pm 1.1	33.7 \pm 1.5	34.75 \pm 1.87	34.55 \pm 1.02	34.95 \pm 0.55	32.75 \pm 1.21	31.7 \pm 0.96	31.4 \pm 0.83	31.5 \pm 1.80
	B	31.9 \pm 1.5	33.3 \pm 1.0	34 \pm 0.77	34.5 \pm 0.98	35.15 \pm 1.74	33.95 \pm 2.1	32.65 \pm 1.78	32.55 \pm 1.05	29.5 \pm 1.22
PaO₂ mmHg	A	188 \pm 6.7	179.5 \pm 8.3	187.5 \pm 3.2	186 \pm 4.5	172 \pm 9.9	198.5 \pm 10.2	191.5 \pm 2.9	189.5 \pm 10.2	179 \pm 10.5
	B	184 \pm 9.3	167 \pm 15.4	192.5 \pm 3.0	192 \pm 3.5	189.5 \pm 8.6	179.5 \pm 10.0	188 \pm 6.1	184 \pm 4.6	187.5 \pm 8.9
PvO₂ mmHg	A	65.55 \pm 3.62	62.7 \pm 12.1	68.45 \pm 3.77	71.9 \pm 4.9	65.4 \pm 10.88	73.4 \pm 11.95	65.1 \pm 4.3	103.5 \pm 12.8	68.15 \pm 5.24
	B	62.3 \pm 15.94	57.3 \pm 6.3	70.85 \pm 9.31	66.65 \pm 10.4	63.8 \pm 11.41	63.95 \pm 5.31	63.6 \pm 12.66	58.55 \pm 11.4	64.45 \pm 3.91
Hb g/dl	A	10 \pm 0.35	9.75 \pm 0.5	9.2 \pm 0.39	9.8 \pm 0.57	9.75 \pm 0.44	9.75 \pm 0.59	9.7 \pm 0.45	9.8 \pm 0.48	9.5 \pm 0.61
	B	10.2 \pm 0.28	9.6 \pm 0.3	9.65 \pm 0.12	9.65 \pm 0.13	9.85 \pm 0.16	9.7 \pm 0.16	10 \pm 0.29	10.05 \pm 0.59	9.9 \pm 0.35

4.5.7 Elektrolyte, Laktat, Glukose

Es konnten bezüglich den Elektrolytwerten (Kalium Abb. 4.17, Natrium Abb. 4.18, Kalzium Abb. 4.19, Chlorid Abb. 4.20), sowie Laktat (Abb. 4.21) und Glukose (Abb. 4.22) keine signifikanten Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen dem S-Ketamin und dem Ketaminrazemat ausgemacht werden.

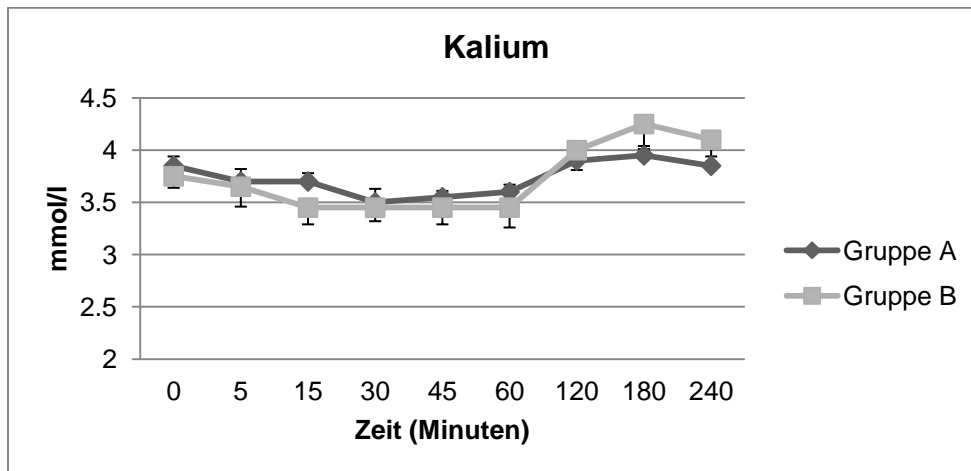


Abb. 4.17: Medianwerte \pm Standardfehler von Kalium bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

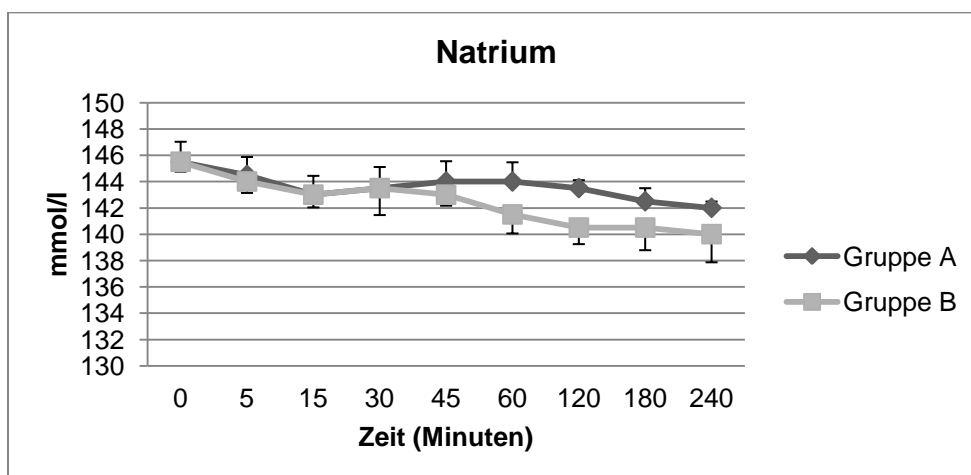


Abb. 4.18: Medianwerte \pm Standardfehler von Natrium bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

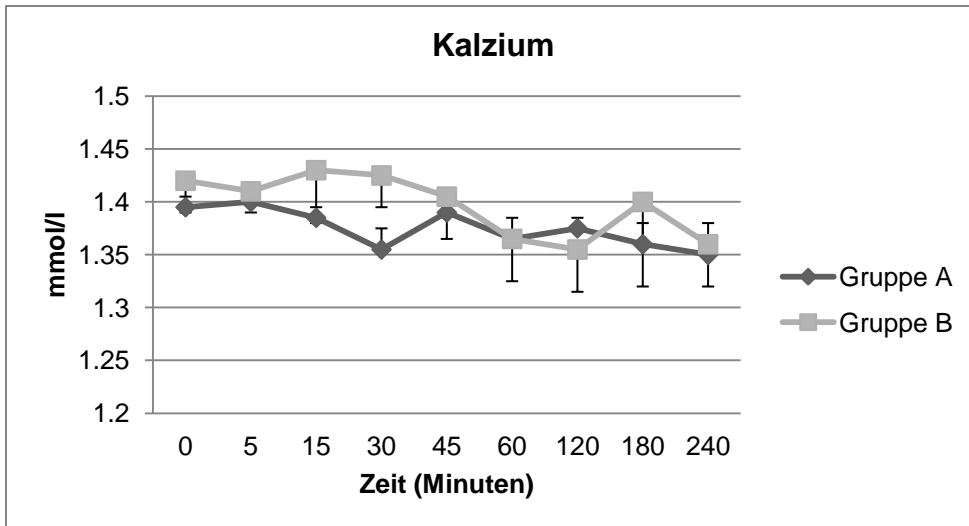


Abb. 4.19: Medianwerte \pm Standardfehler von Kalzium bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

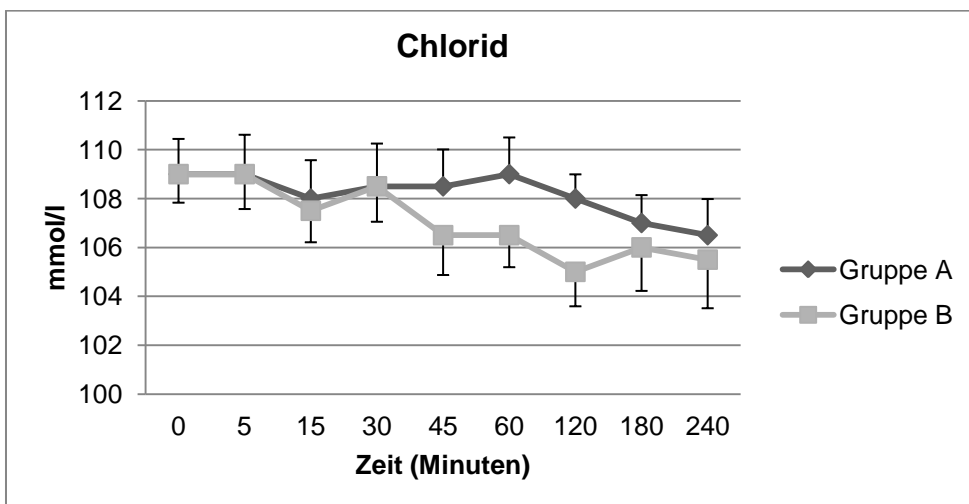


Abb. 4.20: Medianwerte \pm Standardfehler von Chlorid bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

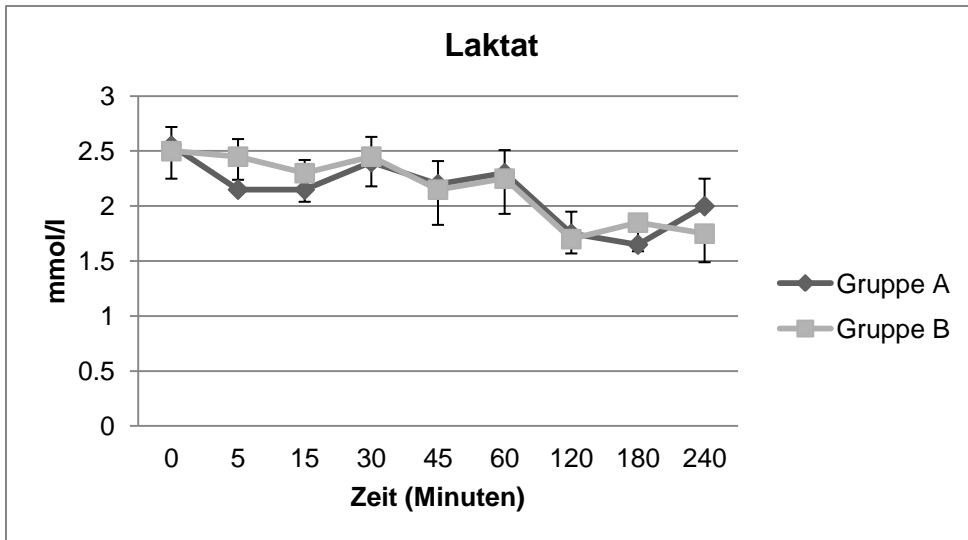


Abb. 4.21: Medianwerte \pm Standardfehler von Laktat bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

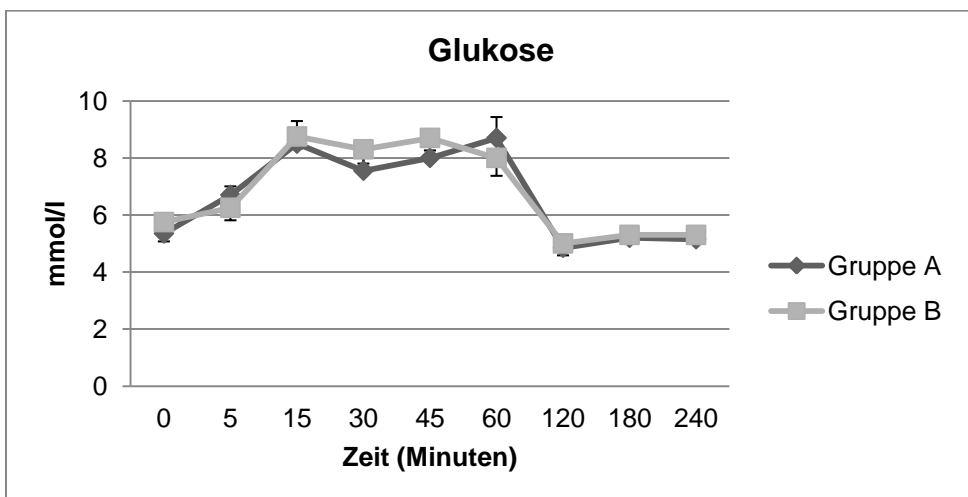


Abb. 4.22: Medianwerte \pm Standardfehler von Glukose bei 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit $t = 0$ als Ausgangswert.

Tabl 4.5: Medianwerte \pm Standardfehler von Elektrolyten (K, Na, Ca, Cl), Laktat (Lak) und Glukose (Glu) von 6 Hunden unter Sevofluran-Anästhesie nach Injektion von S-Ketamin (Gruppe A) oder Ketaminrazemat (Gruppe B) mit t = 0 als Ausgangswert.

		0	5	15	30	45	60	120	180	240
K mmol/l	A	3.85 \pm 0.09	3.7 \pm 0.12	3.7 \pm 0.08	3.5 \pm 0.13	3.55 \pm 0.06	3.6 \pm 0.07	3.9 \pm 0.07	3.95 \pm 0.09	3.85 \pm 0.09
	B	3.75 \pm 0.11	3.65 \pm 0.19	3.45 \pm 0.16	3.45 \pm 0.13	3.45 \pm 0.16	3.45 \pm 0.19	4 \pm 0.19	4.25 \pm 0.24	4.1 \pm 0.21
Na mmol/l	A	145.5 \pm 1.52	144.5 \pm 1.36	143 \pm 1.43	143.5 \pm 1.6	144 \pm 1.54	144 \pm 1.46	143.5 \pm 0.60	142.5 \pm 0.99	142 \pm 0.48
	B	145.5 \pm 0.75	144 \pm 0.87	143 \pm 0.97	143.5 \pm 2.05	143 \pm 0.84	141.5 \pm 1.45	140.5 \pm 1.26	140.5 \pm 1.72	140 \pm 2.14
Ca mmol/l	A	1.4 \pm 0.01	1.4 \pm 0.01	1.39 \pm 0.01	1.36 \pm 0.02	1.39 \pm 0.02	1.37 \pm 0.02	1.38 \pm 0.01	1.36 \pm 0.02	1.35 \pm 0.03
	B	1.42 \pm 0.03	1.41 \pm 0.02	1.43 \pm 0.05	1.43 \pm 0.03	1.41 \pm 0.04	1.37 \pm 0.04	1.36 \pm 0.04	1.4 \pm 0.08	1.36 \pm 0.04
Cl mmol/l	A	109 \pm 1.44	109 \pm 1.61	108 \pm 1.57	108.5 \pm 1.75	108.5 \pm 1.51	109 \pm 1.50	108 \pm 0.99	107 \pm 1.14	106.5 \pm 1.48
	B	109 \pm 1.17	109 \pm 1.43	107.5 \pm 1.29	108.5 \pm 1.45	106.5 \pm 1.63	106.5 \pm 1.31	105 \pm 1.41	106 \pm 1.78	105.5 \pm 1.99
Lak mmol/l	A	2.55 \pm 0.17	2.15 \pm 0.46	2.15 \pm 0.27	2.4 \pm 0.23	2.2 \pm 0.21	2.3 \pm 0.21	1.75 \pm 0.20	1.65 \pm 0.13	2 \pm 0.25
	B	2.5 \pm 0.25	2.45 \pm 0.21	2.3 \pm 0.26	2.45 \pm 0.27	2.15 \pm 0.32	2.25 \pm 0.32	1.7 \pm 0.13	1.85 \pm 0.26	1.75 \pm 0.26
Glu mmol/l	A	5.35 \pm 0.19	6.7 \pm 0.3	8.5 \pm 0.79	7.55 \pm 0.47	8 \pm 0.87	8.7 \pm 0.73	4.85 \pm 0.26	5.2 \pm 0.27	5.15 \pm 0.16
	B	5.75 \pm 0.68	6.25 \pm 0.44	8.75 \pm 0.42	8.3 \pm 0.5	8.7 \pm 0.44	8 \pm 0.63	5 \pm 0.42	5.3 \pm 0.3	5.3 \pm 0.21

5 Diskussion

Ziel dieses Versuches war es, kardiopulmonale Unterschiede zwischen Ketaminrazemat und S-Ketamin in äquipotenter Dosierung aufzuzeigen.

Die kardiopulmonären Wirkungen der Anästhetika sind für den praktischen Alltag äusserst wichtig. Denn Ziel jeder Anästhesie ist es, den Patienten für den Eingriff stabil in Narkose zu halten, die Körperfunktionen während der gesamten Zeit sicherzustellen und die Mortalität unter Anästhesie möglichst gering zu halten. Die kardiopulmonale Stabilität ist der Grundpfeiler für das Überleben des Patienten, daher zeichnet sich das ideale Anästhetika durch gute Hypnose, Analgesie und möglichst geringe Nebenwirkungen aus. Ketamin zeichnet sich zwar durch Amnesie, vorwiegend somatische Analgesie und eine grundsätzlich kreislaufstützende Wirkung aus, bei alleiniger Verwendung von Ketamin kommt es aber zu unregelmässigem Atemmuster bis hin zur Apnoe, dadurch verursachter Hypoxie und je nach Dosierung zu erhöhtem Muskeltonus, Spontanbewegungen bis zu tonisch-klonischen Anfällen (Deleforge et al. 1991, Haskins et al. 1985). Durch diese unerwünschten Wirkungen ist Ketamin als Monoanästhesie weder praxistauglich noch ethisch vertretbar.

Daher wird Ketamin in der Praxis immer in Kombination mit anderen Medikamenten, seien es Sedativa (Haskins et al. 1986, Wright 1982) oder Inhalationsanästhetika (Solano et al. 2006, Wilson et al. 2008), verwendet.

Mögliche und oft verwendete Kombinationen mit Sedativa sind:

- Ketamin/ α_2 -Agonisten (Medetomidin oder Xylazin)
- Ketamin/ Benzodiazepine (Midazolam oder Diazepam)
- Ketamin/ Azepromazin

Die Kombination von Ketamin mit einem Sedativum führt in der Regel zu einer guten Muskelrelaxation und je nach Dosis zu unterschiedlich langer Hypnose. Die Kombination mit Medetomidin wurde in diversen Studien schon genau dokumentiert. Stelter (2001) zeigte nach Verabreichung von Medetomidin/ Ketaminrazemat resp. S-Ketamin in beiden Gruppen eine gute Hypnose und Analgesie für kleinere chirurgische Eingriffe. Die Kombination mit Medetomidin führte zu einer deutlichen Bradykardie, Hypotension und Atemdepression, welche in Kombination mit dem Ketaminrazemat signifikant deutlicher ausfiel. Die Narkosequalität sowie die Einleitung und

Aufwachphase waren in beiden Gruppen gut. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Tunkel (2001) bei einer Vergleichsstudie beim Hund. Nach Gabe von Ketaminrazemat oder S-Ketamin in Kombination mit Medetomidin kam es zu einer Bradykardie und Atemdepression. Der Blutdruck blieb stabil bis leicht gesteigert. Die chirurgische Toleranz wurde als gut eingeschätzt. Larenza et al. (2004) und Balmer (2008) untersuchten die Kombination von S-Ketamin resp. Ketaminrazemat mit Medetomidin im Zusammenhang mit der Kastration bei weiblichen resp. männlichen Katzen. In beiden Studien wurde die Kombination als praxistauglich und sicher eingestuft. Die mit dieser Kombination üblicherweise auftretende Bradykardie und Hypotension ist auf die depressive Wirkung des Medetomidins zurückzuführen. Durch höhere Dosierung von Ketamin kann eine Milderung erfolgen (Flecknell 1994) und die antiarrhythmische Wirkung von Ketamin verhindert auch Arrhythmien, die nach Medetomidin-gabe möglich sind (Erhardt et al. 2012).

Ketamin in Kombination mit Inhalationsanästhetika wurde bisher weniger untersucht, wird aber in Zukunft zunehmend in Form der balancierten Anästhesie verwendet werden. Denn durch Kombination verschiedener Anästhetika kann die Dosierung der einzelnen Präparate reduziert werden, wodurch auch eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen erfolgt und die Anästhesie insgesamt sicherer wird. Ketamin kann mit Inhalationsanästhetika wie Enfluran, Isofluran oder Sevofluran kombiniert werden. Wilson et al. (2008) zeigte eine Reduktion des Sevofluranverbrauchs durch Ketamingabe in dosisabhängiger nicht-linearer Weise. So konnte Ketamin (3mg/kg Bolus gefolgt von einem CRI 50µg/kg/min resp. 100µg/kg/min) den MAC von Sevofluran um 40% resp. 44% senken. Ebenfalls beschrieben ist eine Reduktion des MAC von Isofluran durch Ketamin (Muir et al. 2003, Solano et al. 2008). Boscan et al. (2005) zeigte zudem eine partielle Kompensation der kardiopulmonalen Depression von Isofluran durch Koadministration von Ketamin.

Für die vorliegende Studie wurde die Kombination mit einer Inhalationsanästhesie aus folgenden Gründen gewählt. Die Immobilisierung durch vorhergehende Einleitung mittels Inhalationsagens erlaubt eine problemlose und standardisierte Instrumentalisierung der Versuchstiere, welche für die gewünschten Messungen unumgänglich ist. Durch den erlangten Steady State nach der Instrumentierung konnten die durch Ketamin verursachten kardiopulmonären Unterschiede genau erfasst werden und durch Kontrolle der endexpiratorischen Sevoflurankonzentration konnte

zu jedem Zeitpunkt die Narkosetiefe kontrolliert werden. Dies im Gegensatz zu einer Prämedikation, wo nur die applizierte Menge des Sedativums bekannt ist und die Pharmakokinetik individuellen Schwankungen unterliegt.

Die Inhalationsagentien selber verursachen nur geringe Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System. Sevofluran führt zu einer leichten Tachykardie, zu einem dosisabhängigen Abfall des arteriellen Blutdruckes, zu einem leichten Absinken des Schlagvolumens (kompensiert durch die Erhöhung der Herzfrequenz, d.h. gleichbleibender kardialer Index) und zu einer leichten Atemdepression in höherer Dosierung. Die Veränderungen sind gleich wie jene von Isofluran (Mutoh et al. 1997).

Sevofluran zeichnet sich allerdings durch eine deutlich schnellere Anflutung und kürzere Aufwachzeit (Kramer et al. 2008) aus. Im Gegensatz zu Isofluran ist Sevofluran zudem geruchslos, was eine Einleitung mit der Maske angenehmer und dadurch stressfreier gestaltet. Längerfristig wird es wahrscheinlich das Isofluran auf dem Markt ersetzen.

Die Ketamindosierung in dieser Studie entspricht einer Dosierung, welche in der Praxis bei gut sedierten Tieren eingesetzt wird. Die äquipotente Dosierung wurde aufgrund der vorhandenen Literatur beim Hund und anderen Tierarten bei S-Ketamin zu 50% des Razemats festgelegt. Mehrere Studien belegen eine höhere Potenz des S-Ketamin gegenüber dem Ketaminrazemat. So beschrieb Deleforge et al. (1991) 66% der Razematdosierung beim Hund als äquipotent, Schütter (1992) fand 50% als ausreichend. Neuere Vergleichsstudien beim Pferd verwendeten S-Ketamin in 50% des Razemats (Larenza et al. 2009a, Larenza et al. 2009b), Studien bei der Katze verwendeten S-Ketamin in 66% des Razemats (Larenza et al. 2004, Balmer 2008) und beurteilten die Anästhesie als vergleichbar. Eine vorgängig durchgeführte Versuchsreihe von der Firma Dr. E. Graeub verwendete beim Hund 50% des Razemats, welche als äquipotent betrachtet wurde (R. Bettschart, persönliche Information).

Die Halbwertszeit von Ketamin beim Hund beträgt 61 Minuten (Kaka und Hayton 1979), verlängert sich unter Enfluran-Anästhesie allerdings auf bis zu 121 Minuten (Schwieger et al. 1991). Um eine allfällige Verzögerung durch Sevofluran einzufangen und alle Proben für die Pharmakokinetik entnehmen zu können, wurde der Messzeitraum deutlich länger gehalten als durch die Halbwertszeit vorgegeben.

Durch die dadurch verlängerte Anästhesie ist eine Aussage über die Aufwachphase nach Ketaminapplikation allerdings nicht mehr möglich.

Dies ist bisher die einzige Studie, die S-Ketamin und Ketaminrazemat bezüglich der kardiopulmonalen Wirkung in äquipotenter und klinisch relevanter Dosierung sowie Durchführung beim Hund vergleicht. Frühere Studien mit Ketamin als Monoanästhesie führten zwar Messungen zu den kardiopulmonären Wirkungen durch. Durch die teils gleichzeitig aufgetretenen Muskelspasmen und Exzitationen ist ein Rückschluss auf die Wirkung von Ketamin allerdings nicht möglich. Denn auch die, durch die Exzitationen entstandene, körperliche Stresssituation führt zu einer Veränderung der kardiopulmonalen Parameter. Zum Beispiel zeigte eine Studie von Haskins et al. (1985) die kardiopulmonäre Wirkung von Ketamin (10mg/kg) bei 18 Hunden. Sie zeigten einen deutlichen Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur. Ein Hund zeigte tonisch-klonische Krämpfe und der Muskeltonus wurde in 12 Fällen als extrem und in 2 Fällen als moderat eingestuft.

Muir und Hubbell (1988) verglichen R- mit S-Ketamin und dem Razemat beim Hund. Für diese Studie wurden alle drei Anästhetika in einer Dosierung von 30mg/kg verabreicht, was weit über der für den klinischen Gebrauch üblichen Dosierung liegt. Die Instrumentierung erfolgte unter Isoflurananästhesie, welche vor der Applikation der Testsubstanzen allerdings unterbrochen wurde (Et Iso < 0.4% zum Zeitpunkt der Applikation). Mit Dosierungen von > 20mg/kg kommt es üblicherweise zu erhöhtem Muskeltonus, Anfällen und Spontanbewegungen, wie es auch in dieser Studie bei einigen Tieren der Fall war. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich den kardiopulmonalen Auswirkungen zwischen den Gruppen gefunden werden. Deleforge et al. (1991) benutzte Ketaminrazemat und S-Ketamin beim Hund in äquipotenter Dosierung (10mg/kg resp. 6.6mg/kg). Ketamin wurde allerdings als alleiniges Anästhetikum eingesetzt und 50% der Hunde in der Gruppe Ketaminrazemat sowie 31% der S-Ketamingruppe zeigten Konvulsionen, je 25% sogar Anfälle. Die in dieser Studie nachgewiesene Tachykardie kann daher nicht auf die Ketaminwirkung zurückgeführt werden.

Insgesamt gibt es nur wenige Studien die relevante Messungen zu den kardiopulmonalen Effekten von Ketamin liefern. Eine solche Studie stammt von Larenza et al. (2008). Diese Studie befasste sich vor allem mit der Aufwachqualität nach S-Ketamin im Vergleich zu Ketaminrazemat bei der Katze. Alle Tiere waren mit Medetomidin

vorsediert und erhielten S-Ketamin resp. Ketaminrazemat in äquipotenter Dosierung (6.6 versus 10mg/kg). Die Evaluation der Herzfrequenz und der Atemfrequenz erfolgte zur Anästhesieüberwachung. Zwischen den Gruppen konnte keine signifikanten Unterschiede bezüglich Herz- oder Atemfrequenz festgestellt werden. In unserer Studie wurden die kardiopulmonalen Auswirkungen nun detaillierter analysiert und dennoch konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufgezeigt werden, was mit den Resultaten von Larenza et al. (2008) übereinstimmt. Eine ähnliche Vergleichsstudie in der Humanmedizin durch Doenicke et al. (1992) konnte ebenfalls keine kardiopulmonalen Unterschiede zwischen Ketaminrazemat (2mg/kg) und S-Ketamin (1mg/kg) feststellen.

Die vorliegende Studie konnte nicht nur keine Unterschiede zwischen den Gruppen, sondern auch über die Zeit aufzeigen, was für die Verwendung von äquipotenten Dosierungen spricht. In dieser Studie konnte zudem gezeigt werden, dass S-Ketamin in einer Dosierung von 2mg/kg von Hunden unter Sevoflurananästhesie gut vertragen wird. Dies ist eine klinisch relevante Dosierung in Kombination mit Sedativa oder als zusätzlich analgetische Komponente unter Anästhesie.

Schlussfolgerung:

S-Ketamin in der halben Dosierung vom Ketaminrazemat hat beim Hund unter Sevoflurananästhesie die gleichen kardiopulmonalen Auswirkungen wie das Ketaminrazemat.

6 Referenzen

Acosta A., Gomar C., Correa-Natalini C., Bopp S., Polydoro A., Sala-Blanch X.: Analgesic effects of epidurally administered levogyral ketamine alone or in combination with morphine on intraoperative and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *AVJR* 2005 Jan; 66 (1), 54-61

Adams H.A., Werner C.: From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance? *Anaesthesist* 1997; 46, 1026-1042

Adams H.A.: S-(+)-Ketamin. Kreislaufinteraktionen bei totaler intravenöser Anästhesie und Analgosedierung. *Anaesthesist* 1997; 46, 1081-1087

Adams H.A.: Endokrine Reaktionen nach S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997 [Suppl 1]; 46, 30-37

Baggot J.D., Blake J.W.: Disposition kinetics of ketamine in the domestic cat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 220, 115-124

Balmer C. N.: Anaesthesia recovery quality and immediate postoperative analgesia after racemic ketamine or S-ketamine administration to male cats undergoing routine neutering surgery. Dissertation, Universität Zürich 2008

Baratta M.T., Zaya M.J., White J.A., Locuson C.W.: Canine CYP2B11 metabolizes and is inhibited by anesthetic agents often co-administered in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2009; 33, 50-55

Baumgartner B., Auer U., Mosing M.: Comparison of the recovery period after S(+) ketamine and the racemic ketamine in high risk feline patients. *AVA Spring Meeting* May 2002; p. 67

Bell R.F., Dahl J.B., Moore R.A., Kalso E.: Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49; 1405-1428

Bergadano A., Andersen O.K., Arendt-Nielsen L., Theruillat R., Thormann W., Spadavecchia C.: Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. *Vet J* 2009; 182, 252-260

Bornscheuer A., Lübbe N., Mahr K.H., Seitz W., Adams H.A., Kirchner E.: Endokrine Reaktionen bei Ketamin/Midazolam-Narkosen. Eine Vergleichsstudie Ketamin Razemat vs. S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1993; [Suppl 1] 42:S360

Boscan P., Pypendop B.H., Solano A.M., Ilkiw J.E.: Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *Am J Vet Res* 2005 Dec; 66(12):2122-2129

Capponi L., Schmitz A., Thormann W., Theurillat R., Mevissen M.: In vitro evaluation of differences in phase 1 metabolism of ketamine and other analgesics among humans, horses, and dogs. *AVJR* 2009 June; 70 (6), 777-786

Chodoff P.: Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case. *Anesth Analg* 1972; 51, 247-250

Cohen M.L., Trevor A.J.: On the cerebral accumulation of ketamine and the relationship between metabolism of the drug and its pharmacological effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 189, 351-358

Deleforge J., Davot J.L., Boisrame B.: Enantioselectivity in the anaesthetic effect of ketamine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1991; 14,418-420

Diaz F.A., Bianco J.A., Bello A. et al: Effects of ketamine on canine cardiovascular function. *Br J Anaesth* 1976; 48:941-945

Doenicke A., Kugler J., Mayer M., Angster R., Hoffmann P.: Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. *Anaesthesist* 1992 Oct; 41(10):610-618

Duque J.C., Oleskovicz N., Guirro E.C., Valadao C.A., Soares V.E.: Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31, 344-348

Duque J.C., Valadao C.A., Farias A., de Almeida R.M., Oleskovicz N.: Pre-Emptive Epidural Ketamine or S(+)-ketamine in post-incisional Pain in dogs: a comparative study. *Veterinary surgery* 2004; 33:361-367

Edwards S.R., Mather L.E.: Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat. Indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion. *Life sciences* 2001; 69, 2051-2066

Eichenberger U.: Evaluation der Aufwachphase von Katzen nach einer routinemässigen Ovariectomie: Vergleich S(+)-Ketamin versus Ketaminrazemat. Dissertation, University of Bern, 2005

Engelhardt W.: Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktionen nach S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997; [Suppl 1] 46: S38-42

Engelhardt W., Stahl K., Marouche A., Hartung E.: Aufwachzeit nach (S)-Ketamin- oder Ketamin-Razemat. Aufwachzeit nach Kurzsnarkosen bei Probanden. *Anaesthesist* 1998; 47:184-192

Erhardt W., Henke J., Haberstroh J., Baumgartner C., Tacke S.: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. 2. Auflage, 2012; Schattauer Verlag.

Fielding C.L., Brumbaugh G.W., Matthews N.S., Peck K.E., Roussel A.J.: Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *AJVR* 2006 Sep; 67 (9), 1484-1490

Filzek U., Fischer U., Ferguson J.: Intravenous anaesthesia in horses: racemic ketamine versus S-(+)-ketamine. *Pferdeheilkunde* 2003; 19, 201-506

Flaherty D., Nolan A., Reid J., Monteiro A.M.: The pharmacokinetics of ketamine after a continuous infusion under halothane anaesthesia in horses. *J vet Anaesth* 1998; 25(1), 31-36

Flecknell P (1994) Injectable anaesthetics. In: *Anaesthesia of the cat*, Vol. Hall LW, Taylor PM (eds). W.B. Saunders, London, pp 129-156

Folts J.D., Afonso S., Rowe G.G.: Systemic and coronary hemodynamic effects of ketamine in intact anaesthetized and unanaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 1975; 47:686-694

Freye E., Latasch L., Schmidhammer H.: Pharmakodynamische Effekte von S-(+)-Ketamin auf EEG, evoziertes Potential und Atmung. Eine Untersuchung am wachen Hund. *Anaesthesist* 1992; 41: 527-533

Geisslinger G., Hering W., Kamp H.D., Vollmers K.O.: Pharmacokinetics of ketamine enantiomers. *Br J Anaesth* 1995; 75:506-7

Graf B.M., Vicenzi M.N., Martin E., Bosnjak Z.J., Stowe D.F.: Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1995; 82:1426-1437

Graf B.M., Martin E.: Stereoisomere in der Anästhesie. Theoretische Grundlagen und klinische Bedeutung. *Anaesthesist* 1998; 47:172-183

Hanna R.M., Borchard R.E., Schmidt S.L.: Pharmacokinetics of ketamine HCl and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m. and rectal administration. *J Vet Pharmacol Ther* 1988; 11:84-93

Haskins S.C., Farver T.B., Patz J.D.: Ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 1985 Sep; 46(9): 1855-60

Haskins S.C., Farver T.B., Patz J.D.: Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res* 1986 Apr; 47(4):795-798

Hempelmann G., Kuhn D.F.M.: Klinischer Stellenwert des S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997; [Suppl 1] 46:S3-7

Henthorn T.K., Krejcie T.C., Niemann C.U., Enders-Klein C., Shanks C.A., Avram M.J.: Ketamine Distribution Described by a Recirculatory Pharmacokinetic Model Is Not Stereoselective. *Anesthesiology* 1999; 91:1733-43

Himmelseher S., Durieux M.E.: Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology* 2005; 102:211-20

Hirota K., Lambert D.G.: Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996; Vol. 77, No. 4

Hong S.C., Davisson J.N.: Stereochemical studies of demethylated ketamine enantiomers. *J Pharm Sci* 1982; 71:912-4

Ihmsen H., Geisslinger G., Schuttler J.: Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70,431-438

Ilkjaer S., Petersen K.L., Brennum J., Wernber M., Dahl J.B.: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anesth* 1996; 76:829-834

Itami T., Kawase K., Tamaru N., Ishizuka T., Tamura J., Miyoshi K., Umar M.A., Inoue H., Yamashita K.: Effects of a Single Bolus intravenous Dose of Tramadol on Minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2013; 75(5): 613-618

Jose Pinheiro, Douglas Bates, Saikat DebRoy, Deepayan Sarkar and the R Development Core Team (2011). nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-102.

Jud R., Picek S., Makara M.A., Steiniger K., Hässig M., Bettschart-Wolfensberger R.: Comparison of racemic ketamine and S-ketamine as agents for the induction of anaesthesia in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2010; 37, 511-518

Kaka J.S., Hayton W.L.: Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979 Apr; 8(2):193-202

Kazama T., Ikeda K.: Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68:435-437

Kharasch E.D., Labroo R.: Metabolism of ketamine Stereoisomers by human liver microsomes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1201-1207

Kilic N., Henke J.: Comparative studies on the effect of S(+)-ketamine-medetomidin and racemic ketamine-medetomidine in mouse. *YYÜ Vet Fak Derg* 2004, 15 (1-2): 15-17

Knobloch M., Portier C.J., Levionnois O.L., Theurillat R., Thormann W., Spadavecchia C., Mevissen M.: Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion. *Toxicology and applied pharmacology* 2006; 216, 373-386

Kohrs R., Durieux M.E.: Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87:1186-93

Kramer S., Alyakine H., Nolte I.: Low flow anaesthesia with isoflurane and sevoflurane in the dog. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2008 Jan-Feb; 121 (1-2); 53-65

Kress H.G.: Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist* 1997; [Suppl 1] 46: S8-19

Lankveld D., Driessen B., Soma L., Moate P., Rudy J., Van Dijk P., Hellebrekers L.: Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *J vet Pharmacol Therap* 2006; 29, 477-488

Larenza M.P., Moens Y., Kronen P., Schatzmann U.: Comparison of post-operative analgesia and recovery quality after racemic ketamine or S-ketamine in female cats undergoing ovariectomy: preliminary results. 35th Conference of Small Animal Veterinary Swiss Association, Interlaken Switzerland 2004, 207

Larenza M.P., Landoni M.F., Levionnois O.L., Knobloch M., Kronen P.W., Theurillat R., Schatzmann U., Thormann W.: Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. *Br J Anaesth* 2007; 98(2): 204-12

Larenza M.P., Knobloch M., Landoni M.F., Levionnois O.L., Kronen P.W., Theurillat R., Schatzmann U., Thormann W.: Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration in Shetland ponies sedated with xylazine. *Vet. J*, 2008; Vol. 177, 3:432-435

Larenza M.P., Althaus H., Conrot A., Balmer C., Schatzmann U., Bettschart-Wolfensberger R.: Anaesthesia recovery quality after racemic ketamine or S-ketamine administration to male cats undergoing neutering surgery. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2008; 599-607

Larenza M.P., Ringer S.K., Kutter A.P., Conrot A., Theurillat R., Kummer M., Thormann W., Bettschart-Wolfensberger R.: Evaluation of anesthesia recovery quality after low-dose racemic or S-ketamine infusions during anesthesia with isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 2009 Jun; 70(6): 710-718

Larenza M.P., Peterbauer C., Landoni M.F., Levionnois O.L., Schatzmann U., Spadavecchia C., Thormann W.: Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after constant rate infusion of a subanesthetic dose of racemic ketamine or S-ketamine in Shetland ponies. *Am J Vet Res* 2009 Jul; 70(7): 831-839

Love L., Egger C., Rohrbach B., Cox S., Hobbs M., Doherty T.: The effect of ketamine on the MACBAR of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2011; 38, 292-300

Marietta M.P., Way W.L., Castagnoli N.: On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202:157-165

Molajavyi A., Preckel B., Comfere T., Müllenheim J., Thämer V., Schlack W.: Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 2001; 94:623

Moran-Munoz R., Ibancovich J.A., Gutierrez-Blanco E., Acevedo-Arique C.M., Victoria Mora J.M., Tendillo F.J., Santos-Gonzalez M., Yamashita K.: Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2014; 76(6): 847-853

Müllenheim J., Frässdorf J., Preckel B., Thäner V., Schlack W.: Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 2001; 94:630

Muir W.W. III, Hubbell J.A.: Cardiopulmonary pharmacology and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. *Am J Vet Res* 1988; 49, 530-534

Muir W.W. III, Wiese A.J., March P.A.: Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *AJVR* September 2003; Vol. 64, No.9, 1155-1160

Mutoh T., Nishimura R., Kim H.Y., Matsunaga S., Sasaki N.: Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 1997 Aug; 58 (8): 885-90

Orser B.A., Pennefather P.S., MacDonald J.F.: Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997 Apr; 86(4):903-17

Oye I., Paulsen O., Maurset A.: Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-Methyl-D-aspartate receptors. *J Pharm exp ther* 1992; 260 (3), 1209-1213

Pabelick C.M., Rehder K., Jones K.A., Shumway R., Lindahl S.g., Warner D.O.: Stereospecific effects of ketamine enantiomers on canine tracheal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1997 Aug; 121 (7): 1378-82

Pai A., Heining M.: Ketamine. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain Volume 7 Number 2 2007

Pascoe P.J., Ilkiw J.E., Craig C., Kollias-Baker C.: The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2007; 34, 31-39

Peterbauer C., Larenza M.P., Knobloch M., Theurillat R., Thormann W., Mevissen M., Spadavecchia C.: Effects of a low dose infusion of racemic and S-ketamine on the nociceptive withdrawal reflex in standing ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2008; 53, 414-423

Pfenninger E., Baier C., Claus S., Hege G.: Psychometric changes as well as analgesic action and cardiovascular adverse effects of ketamine racemate versus s-(+)-ketamine in subanesthetic doses. *Anaesthesist* 1994 Nov; 43 Suppl. 2, 68-75

Pypendop B.H., Ilkiw J.E.: Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, nor-ketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2005 Dec; 66(12):2034-8.

R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

Riviera F.B., Pires J.S.: Comparison between S(+) ketamine – diazepam and S(+) ketamine – midazolam on anesthetic induction and recovery in dogs. AVA 27th Annual Meeting Orlando Oct 2002; p.101

Rojas A.C., Alves J.G., Moreira e Lima R., Marques M.E., Moreira de Barros G.A., Fukushima F.B., Modolo N.S., Ganem E.M.: The effects of subarachnoid administration of preservative-free S(+)-ketamine on spinal cord and meninges in dogs. *Anest Analg* 2012, Vol. 114, No.2

Rossetti R.B., Cortopassi S.R., Intelizano T., de Lima Machado T.S., Ferreira da Cruz R.S.: Comparison of ketamine and S(+)-ketamine, with romifidine and diaze-

pam, for total intravenous anesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2008; 35, 30-37

Ryder S., Way W.L., Trevor A.J.: Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. *Eur J Pharmacol* 1978; 49:15-23

Schmidt A., Oye I., Akeson J.: Cerebral physiological responses to bolus injection of racemic, S(+)- or R(-)-ketamine in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49, 1436-1442

Schmidt A., Oye I., Akeson J.: Racemic, S(+)- and R(-)-ketamine do not increase elevated intracranial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52, 1124-1130

Schmitz A., Portier C.J., Thormann W., Theurillat R., Mevissen M.: Stereoselective biotransformation of ketamine in equine liver and lung microsomes. *J vet Pharmacol Therap* 2008; 31, 446-455

Schüttler J.: S-(+)-Ketamin. Beginn einer neuen Ketamin-Aera? *Anaesthesist* 1992; 41, 585-587

Schwieger I.M., Szlam F., Hug C.C. jr.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine in dogs anesthetized with enflurane. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991 Apr; 19(2):145-156

Seddighi M.R., Egger C.M., Rohrbach B.W., Cox S.K., Doherty T.J.: Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36 (4): 334-340

Solano A.M., Pypendop B.H., Boscan P.L., Ilkiw J.E.: Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *AJVR* Jan. 2006, Vol 67, No.1: 21-25

Stelter A. Die Anästhesie bei der Katze mit Medetomidin und Ketamin bzw. S-Ketamin - eine klinische Studie. *Vet Medical Diss München* 2001

Striebel H.W.: Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. Für Studium und Ausbildung. 8. Auflage, 2013. Schattauer Verlag.

Theurillat R., Knobloch M., Schmitz A.: Enantioselective analysis of ketamine and its metabolites in equine plasma and urine by capillary electrophoresis with multiple isomer sulfated b-cyclodextrin. *Electrophoresis* 2007; 28, 2748-2757

Theurillat R., Knobloch M., Levionnois O., Larenza P., Mevissen M., Thormann W.: Characterization of the stereoselective biotransformation of ketamine to norketamine via determination of their enantiomers in equine plasma by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2005; 26, 3942-3951

Tunkel F.: Die Anästhesie beim Hund mit Ketamine-Razemat/Medetomidin im Vergleich zu S-(+)-Ketamine/Medetomidin – eine klinische Studie. *Vet Medical Diss München* 2001

Wagner A.E., Walton J.A., Hellyer P.W., Gaynor J.S., Mama K.R.: Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Jul 1; 221(1):72-5

White M., de Graaff P., Renshof B., van Kan E., Dzoljic M.: Pharmacokinetics of S(+)-ketamine derived from target controlled infusion. *Br J Anaesth* 2006; 96(3): 330-4

White P.F., Ham J., Way W.L., Trevor A.J.: Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52:231-239

White P.F., Way W.L., Trevor A.J.: Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-136

White P.F., Schuttler J., Shafer A., Stanski D.R., Horai Y., Trevor A.J.: Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985; 57:197-203

Wiederstein I., Auer U.: Comparison of clinical efficacy and tolerance of S (+) ketamine for induction of anaesthesia in healthy cats. *AVA Spring Meeting, Utrecht, The Netherlands* 2003

Wilson J., Doherty T.J., Egger C.M., Filder A., Cox S., Rohrbach B.: Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35, 289-296

Wong C.S., Lu C.C., Cherng C.H., Ho S.T.: Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997 Jan; 44(1): 31-37

Wright M.: Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180, 1462-1471

Yamamura T., Harada K., Okamura A., Kemmotsu O.: Is the site of action of ketamine anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990; 72:704-710

Yamashita K., Iwasaki Y., Umar M.A., Itami T.: Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2009; 71(11): 1509-1512

Yamashita K., Furukawa E., Itami T., Ishizuka T., Tamura J., Miyoshi K.: Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic responses (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2012; 74(4):507-511

Yanagihara Y., Oktani M., Kariya S., Uchino K., Aoyama T., Yamamura Y., Iga T.: Stereoselective high performance liquid chromatography determination of ketamine and its active metabolite, norketamine, in human plasma. *J Chromatogr* 1991; 568:165-76

Zielmann S., Kazmaler S., Schnüll S., Weyland A.: S-(+)-Ketamin und Kreislauf. *Anaesthesist* 1997; [Suppl 1] 46: S43-46

<http://www.rudolf-deiml.homepage.t-online.de/Kapitel02.html>. Stand 10.08.2014

<http://de.wikipedia.org/wiki/PiCCO> Stand 10.08.2014

7 Anhang

7.1 Glossar

HF	Herzfrequenz
SAP	Systolischer arterieller Blutdruck
DAP	Diastolischer arterieller Blutdruck
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
CVP = RAP	Zentralvenöser Druck
SPAP	Systol. Pulmonalart. Blutdruck
DPAP	Diastole. Pulmonalart. Blutdruck
MPAP	Mittlerer pulmonalart. Blutdruck
Qt = CO	Herzauswurf (Cardiac Output)
CI	Cardiac Index
SVR	Systemischer Gefässwiderstand
pH	pH-Wert
PaCO ₂	CO ₂ -Gehalt arterielles Blut
PaO ₂	O ₂ -Gehalt arterielles Blut
PvO ₂	O ₂ -Gehalt venöses Blut
Hb	Hämoglobin
K	Kalium
Na	Natrium
Ca	Calcium
Cl	Chlorid
Lak	Laktat
Glu	Glukose

7.2 Setzen des Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Katheter)

Ein Pulmonalkatheter (oder nach den Erfindern Swan-Ganz-Katheter genannt) wird über einen Introducer in der V. jugularis externa in die A. pulmonalis vorgeschoben und dient der Messung der pulmonalarteriellen Blutdrucke (PAP), des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes und je nach Modell auch des zentralvenösen Druckes.

Zuerst wird die Vene mittels einer Stahlkanüle punktiert und ein flexibler Stahldraht (Seldinger-Draht) durch die Kanüle eingeführt. Die Kanüle wird nach Platzierung des Seldinger-Drahtes entfernt und direkt neben dem Draht mit dem Skalpell eine

Stichinzision gesetzt um eine grosslumige Einführungsschleuse (Introducer) über den Draht in die Vene vorzuschieben. In dem Introducer befindet sich zuerst ein sogenannter Dilatator, der über die Introducerspitze hinausragt und während des langsamen Vorschubens über den Draht den Punktionskanal ausdehnt. Anschliessend wird der Seldinger-Draht und der Dilatator entfernt und der eigentliche Pulmonalkatheter eingeführt. Vor dem Einführen muss der Pulmonalkatheter auf seine Funktionstüchtigkeit überprüft und alle Zugänge mit steriler 0.9%iger Kochsalzlösung gefüllt werden. Der Katheter wird zum Vorschub bereits an den Monitor für die Druckmessung angeschlossen. Unter kontinuierlicher Druckkontrolle wird der Katheter vorgeschoben. Nach ca. 15cm kann der unmittelbar hinter der Spitze liegende Ballon mit Luft aufgeblasen werden. Durch den Blutstrom wird der aufgeblasene Ballon und damit auch der Katheter über die V.cava in den rechten Vorhof und weiter in den rechten Ventrikel bis in die A. pulmonalis befördert. In der enger werdenden A. pulmonalis bleibt der Ballon schliesslich hängen. Durch dieses Vorgehen wird der Pulmonalkatheter teils auch als Einschwemmkatheter bezeichnet. Die Druckentwicklung und vor allem die Form der Druckkurve während des Einführens zeigt dem Operator genau an, wo sich die Spitze des Katheters befindet (siehe Abb. 7.1). In der V. cava zeigt sich eine atemverschiebliche Kurve, die den zentralvenösen Druck (ZVD) (1-8mmHg) misst. Im rechten Ventrikel (RV) steigt der Druck deutlich an (Systole ca. 25mmHg, Diastole ca. 4mmHg). Tritt die Katheterspitze durch die Pulmonalklappe hindurch, bleibt der systolische Druck hoch, doch der diastolische Druck sinkt nicht mehr so stark ab (ca.9mmHg) (PAP). Bleibt der Ballon in der A. pulmonalis liegen verschliesst er diesen Ast komplett und die Druckschwankungen verschwinden. Jetzt wird der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge-Druck = PCWP) angezeigt. Daraufhin muss der Ballon entleert werden, womit wieder eine Druckkurve wie für die A. pulmonalis typisch aufgezeigt wird. Die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes darf nur kurzzeitig erfolgen, da bei längerer Blockade des Blutflusses Infarkte im distalen Gebieten entstehen.

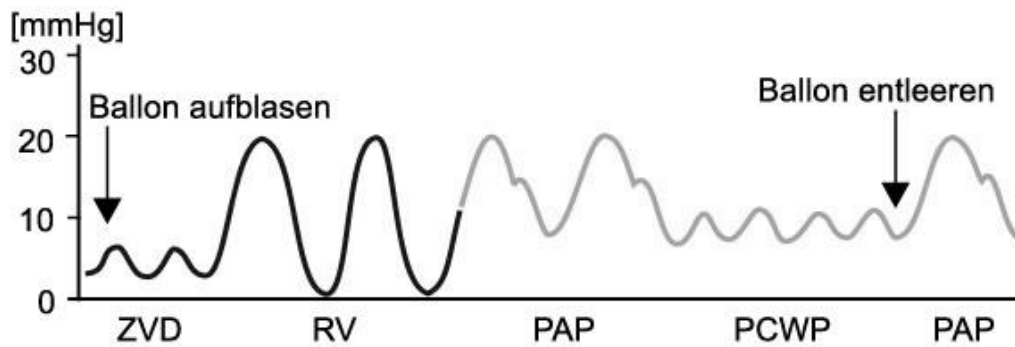


Abb. 7.1: Druckentwicklung beim Einschwenmen eines Swan-Ganz-Katheters. ZVD = zentralvenöser Druck, RV = rechter Ventrikel, PAP = Pulmonalarterieller Druck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck.

(Quelle: <http://www.rudolf-deiml.homepage.t-online.de/Kapitel02.html>)

Durch einen Zugang im Swan-Ganz-Katheter werden auch die gemischt-venöse Blutproben entnommen. Der kardiale Auswurf wird mittels Thermodilutionstechnik gemessen.

7.3 Thermodilutionstechnik

Für die Messung des Herzauswurfes wird über einen Inline-Sensor eine definierte Menge gekühlter Flüssigkeit möglichst schnell in den rechten Vorhof oder zentralvenös injiziert. Auf dem Weg durch das Herz wird die Flüssigkeit verdünnt und erwärmt. Bei der Passage des Thermosensors des Thermodilutionskatheters in der A. femoralis wird die Temperatur des vorbeiströmenden Blutes gemessen und eine sogenannte Thermodilutionskurve erstellt. Diese ist abhängig vom Herzzeitvolumen (Herzauswurf) und der intra- sowie extravasalen Flüssigkeitsmenge.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zu dem Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei:

Prof. Dr. med. vet. Regula Bettschart-Wolfensberger für die gute Betreuung, Ratschläge und die Übernahme des Referats

Prof. Dr. med. vet. Fredi Janett für die Übernahme des Korreferats

Den beteiligten Personen an den Versuchen namentlich Dr. med. vet. Annette Kutter, Dr. med. vet. Simone Ringer, Dr. med. vet. Rima Bektas und Dr. med. vet. Noemi Romagnoli

Der Firma Dr. E. Graeub AG für das Sponsoring und die Bereitstellung der Testsubstanzen

Meiner Mutter Verena Waldis für den Rückhalt, die Geduld und die Unterstützung in all den Jahren

Curriculum Vitae

Name	Marina Waldis
Geburtsdatum	26.09.1987
Geburtsort	Luzern
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Emmen LU

Ausbildung

08.1994 – 08.2000	Primarschule Felsberg, Luzern, Schweiz
08.2000 – 06.2006	Kantonsschule Alpenquai, Luzern, Schweiz
27.06.2006	Matura
10.2006 – 10.2011	Studium der Veterinärmedizin, Universität Zürich, Schweiz
17.10.2011	Staatsexamen
07.2012 – 11.2014	Anfertigung der Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Regula Bettschart- Wolfensberger am Departement für Pferde, Abteilung für Anästhesie der Vetsuisse Fakultät Zürich Direktor Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst

Beruflicher Werdegang

05.2012 – 06.2013	Assistentztierarzt, Kleintierpraxis Löwenplatz, Luzern, Schweiz
07.2013 – 11.2014	Internship, Ennetseeklinik für Kleintiere AG, Hünenberg, Schweiz