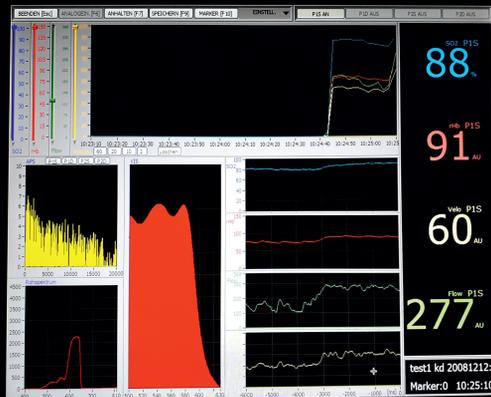


## Einfluss von Acepromazin auf die Mikroperfusion der Maulschleimhaut und die Sedationstiefe und -qualität am stehenden, sedierten Pferd



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2021

© 2021 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus der Klinik für Pferde Chirurgie, Orthopädie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. M. Röcken

**Einfluss von Acepromazin auf die Mikroperfusion der  
Maulschleimhaut und die Sedationstiefe und -qualität  
am stehenden, sedierten Pferd**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Katrin Dahmen**

Tierärztin aus Mönchengladbach

Gießen 2020

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Röcken

2. Gutachter: Prof. Dr. Sabine Tacke

Tag der Disputation: 04.05.2021



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	9
2	Literaturübersicht.....	11
2.1	Acepromazin .....	11
2.1.1	Pharmakochemische Eigenschaften von Acepromazin.....	11
2.1.2	Tranquilisation und sedativer Effekt von Acepromazin .....	15
2.1.3	Kardiovaskulärer Effekt von Acepromazin.....	18
2.1.3.1	Blutdruck.....	18
2.1.3.2	Herz.....	19
2.1.3.3	Blutfluss .....	20
2.1.4	Effekte auf die Ventilation .....	21
2.1.5	Analgetischer Effekt.....	22
2.2	Sedation des Pferdes bei Stehendoperationen .....	23
2.2.1	$\alpha$ -2-Agonisten.....	23
2.2.2	Opioide.....	24
2.2.3	Kombination Acepromazin mit $\alpha$ -2-Agonisten und Opioiden .....	25
2.3	Gewebeblutfluss und Gewebesauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation .....	27
2.3.1	Aufbau der Mikrozirkulation .....	27
2.3.2	Regulation des Blutflusses in der Mikrozirkulation .....	28
2.3.3	Gewebesauerstoffsättigung .....	30
2.3.4	Einfluss von $\alpha$ -2-Agonisten und Opioiden auf die Mikroperfusion .....	30
2.4	Messung der Mikroperfusion und Oxygenierung mit dem O2C-Gerät .....	31
2.4.1	Aufbau und Funktion des O2C-Gerätes .....	31
2.4.2	Verwendung des O2C-Gerätes in Medizin und Forschung .....	32
3	Material und Methode.....	34
3.1	Probanden .....	34
3.2	Versuchsvorbereitung .....	34
3.2.1	Wiegen .....	34
3.2.2	Bestimmen des Schweifwurzelumfanges.....	34
3.2.3	Klinische Untersuchung.....	34
3.2.4	Invasive Instrumentierung.....	34
3.3	Einteilung der Versuchsgruppen .....	35
3.4	Sedierungsprotokoll .....	35
3.5	Messprotokoll.....	36
3.6	Gemessene Parameter .....	37

## Inhaltsverzeichnis

---

3.6.1	Kopfhöhe über dem Boden .....	37
3.6.2	Tiefe und Qualität der Sedation .....	37
3.6.3	Mikroperfusion .....	38
3.6.4	Weitere Messungen .....	39
3.7	Datenauswertung und Statistik .....	39
4	Ergebnisse .....	41
4.1	Probanden .....	41
4.2	Globale Kreislaufparameter .....	42
4.2.1	Herzfrequenz .....	42
4.2.2	Systemischer Blutdruck .....	43
4.2.3	Verhältnis Manschettenweite zu Schweifwurzelumfang .....	46
4.3	Mikroperfusion .....	47
4.3.1	Blutfluss .....	47
4.3.2	Relativer Blutfluss .....	48
4.3.3	Gewebesauerstoffsättigung .....	49
4.4	Tiefe der Sedation .....	50
4.4.1	Kopfhöhe über dem Boden .....	50
4.4.2	Score Tiefe der Sedation .....	51
4.4.3	Verhalten .....	52
4.4.4	Standfestigkeit/Ataxie .....	54
4.5	Qualität der Sedation .....	55
4.5.1	Vorwärtsdrängen .....	55
4.5.2	Kopfschütteln .....	56
4.5.3	Naseschütteln .....	57
5	Diskussion .....	58
5.1	Diskussion der Methode .....	58
5.1.1	Auswahl der Probanden .....	58
5.1.2	Sedierungsprotokoll .....	59
5.1.3	Messprotokoll .....	60
5.1.4	Messtechnik von Mikroperfusion und Oxygenierung .....	61
5.1.5	Tiefe und Qualität der Sedation .....	64
5.1.6	Nichtinvasive Blutdruckmessung .....	65
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	66
5.2.1	Probanden .....	66
5.2.2	Globale Kreislaufparameter .....	67
5.2.2.1	Herzfrequenz .....	67

## Inhaltsverzeichnis

---

5.2.2.2 Systemischer Blutdruck.....	67
5.2.3 Mikroperfusion.....	69
5.2.4 Tiefe der Sedation.....	72
5.2.5 Qualität der Sedation.....	74
5.2.6 Schlussfolgerung und Ausblick.....	75
6 Zusammenfassung.....	77
7 Summary.....	79
8 Literaturverzeichnis.....	81
9 Anhang.....	105

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
DTI	Dauertropfinfusion
HHAG	„head height above ground“ (Kopfhöhe über dem Boden)
HF	Herzfrequenz
H <sup>+</sup>	Wasserstoffion
i.m.	intramuskulär
IRR	incidence rate ratio
i.v.	intravenös
K <sup>+</sup>	Kaliumion
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
O <sub>2</sub> C	„oxygen to see“
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
SO <sub>2</sub>	Gewebesauerstoffsättigung
SpO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TPR	totaler peripherer Gefäßwiderstand
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

### Sonderzeichen

$\alpha$	alpha
$\beta$	beta
$\delta$	delta
$\kappa$	kappa
$\mu$	mü
$\rho$	rho
$<$	kleiner als
$>$	größer als
$\leq$	kleiner gleich
$\geq$	größer gleich
$\triangleq$	entspricht
$\pm$	plus minus

## Abkürzungsverzeichnis

---

® registrierte Handelsmarke

### Einheiten

AU	arbitrary units (arbiträre Einheiten)
cm	Zentimeter
g	Gramm
G	Gauge
h	Stunde
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer

## 1 Einleitung

„There are, however, three characteristics of the pharmacology of the phenothiazine tranquilizers which the equine veterinarian would do well to bear in mind when he uses these drugs. The first is that horses are easily aroused from their depressed or tranquilized state. [...]. The second is that tranquilizers block conditioned (learned) responses. What this means to the practicing veterinarian is that the horse will not be afraid when you enter the stall to work on him (a learned response), but when you tweak that sore spot you are going to work on he will arouse readily (typical of the phenothiazines) and may kick your head off (an unconditioned or innate response). The third and last point to remember is that nobody has yet published good clearance data for the phenothiazine tranquilizers in urine, so when you give that tranquilizer shot to help loading, transport or minor surgery, it is prudent to ensure that the horse is not likely to be urine tested for at least the next four days.“ (TOBIN und BALLARD 1979).

An den Beobachtungen von TOBIN und BALLARD (1979) hat sich bis heute grundlegend nicht viel geändert. Der pharmakologische Hintergrund der Wirkung der Phenothiazine beim Pferd ist aufgeklärt, auch liegen verlässliche Untersuchungen über den Verbleib, Abbau und Ausscheidung des Wirkstoffes beim Pferd vor.

Heutzutage ist Acepromazin der einzige noch aus der Phenothiazingruppe verwendete Tranquillizer beim Pferd. Neben dem bereits von TOBIN und BALLARD (1979) geschilderten sedativen Effekt wurden viele weitere Effekte von Acepromazin beim Pferd nachgewiesen. Diese reichen von temporären Veränderungen der Blutparameter, über Effekte auf den Magen-Darm- und Urogenitaltrakt bis hin zu Veränderungen der Durchblutung.

Acepromazin ist seit Mitte der 80'er Jahre des letzten Jahrhunderts als durchblutungsförderndes Medikament bekannt (WALKER und GEISER 1986; ADAIR et al. 1994; HUNT et al. 1994; CASTRO et al. 2010) und wurde zur Steigerung der Durchblutung bei Hufrehe und Rhabdomyolyse eingesetzt. Acepromazin blockiert  $\alpha$ -1-adrenerge Rezeptoren in den Gefäßen, diese dilatieren und der Blutfluss nimmt zu (BENSON und THURMON 1990; POSNER 2017). Bisherige Untersuchungen konzentrierten sich jedoch auf den Blutfluss der Digitalarterien und der Huflederhaut.

In der Mikrozirkulation werden Sauerstoff und Nährstoffe an die Zellen im Körper abgegeben und Stoffwechselendprodukte abtransportiert. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung und Durchblutung der Mikrozirkulation ist essentiell für die Versorgung der Zellen, lokale Störungen der Mikrozirkulation können zur Nekrose der Zellen führen. Ist die gesamte Mikrozirkulation des Körpers gestört, wie z.B. im Schockgeschehen, kann dies zum Multiorganversagen und letztendlich zum Tod führen.

Zur Sedation des Pferdes werden standardmäßig  $\alpha$ -2-Agonisten mit Opioiden kombiniert.  $\alpha$ -2-Agonisten, wie z.B. Detomidin, führen über ihre Wirkung im Zentralnervensystem zur Sedation, als Nebeneffekte führen sie in der Peripherie zu Vasokonstriktion mit Hypertonie, gefolgt von Hypotonie und Bradykardie (CLARKE und TAYLOR 1986; STICK et al. 1987; WAGNER et al. 1991). Die Durchblutung des Gastrointestinaltraktes nimmt durch die Vasokonstriktion der  $\alpha$ -2-Agonisten signifikant ab (STICK et al. 1987; HOPSTER et al. 2017a; NEUDECK et al. 2018; WITTENBERG-VOGES et al. 2018).

Zur Messung der Durchblutung und Sauerstoffsättigung der inneren Organe kann mittlerweile auf invasive, direkte Methoden verzichtet werden, stattdessen kann man diese an der Maulschleimhaut des Pferdes messen, da der Blutfluss und die Gewebesauerstoffsättigung in der Maulschleimhaut und Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes gleich sind (HOPSTER et al. 2018).

Viele früher der Vollnarkose vorbehaltene Operationen beim Pferd, wie z.B. Laparoskopien und Zahnextraktionen, erfolgen heutzutage im Stehen unter Sedation. Zur verbesserten Analgesie während dieser Eingriffe werden zusätzlich zu den  $\alpha$ -2-Agonisten Opiode (z.B. Butorphanol) verabreicht. Opiode führen jedoch beim Pferd zu unerwünschten Exzitationen wie Kopfschütteln, Vorwärtsdrängen und Muskelzittern, die je nach Operation den Eingriff unnötig erschweren, verzögern oder nahezu unmöglich machen. Verabreicht man zusätzlich zur Standardsedation aus  $\alpha$ -2-Agonist und Opioid Acepromazin, so treten diese Exzitationen weniger bzw. nicht mehr auf (COMBIE et al. 1981; BALLARD et al. 1982; GEISER 1990).

Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob Acepromazin einen Effekt auf die Sauerstoffversorgung und Durchblutung der Maulschleimhaut am stehenden, mit Detomidin und Butorphanol sedierten Pferd hat und wie stark dieser Effekt ist. Weiterhin soll der Einfluss von Acepromazin auf die Sedationstiefe, das Standvermögen, das Vorwärtsdrängen und Exzitationen des Kopfes dieser mit Detomidin und Butorphanol sedierten Pferde untersucht werden.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Acepromazin

Acepromazin gehört zur Wirkstoffgruppe der Phenothiazine (PUGH 1964; BALLARD et al. 1982; ALLERT und ADAMS 1987; HASHEM und KELLER 1993; KNYCH et al. 2018). Diese werden seit den 1950er Jahren in der Tiermedizin zur Tranquilisation und Anästhesieprämedikation eingesetzt (BOOTH 1978; TOBIN und BALLARD 1979; DODMAN 1980; DEWEY et al. 1981; BROCK 1994). Acepromazin ist der wichtigste Vertreter der Phenothiazin-Transquillizer (PUGH 1964; BOOTH 1978; ALLERT und ADAMS 1987). Weitere Vertreter sind Promazin und Chlorpromazin (ALLERT und ADAMS 1987).

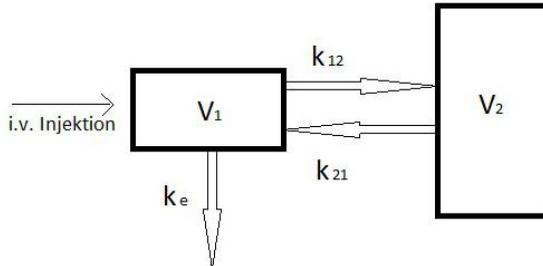
Im Organismus wirken Phenothiazine in unterschiedlichen Geweben und Organen an verschiedenen Rezeptoren und Membranen sowohl zentral als auch peripher (ALLERT und ADAMS 1987; BENSON und THURMON 1990). Dabei zeigen Phenothiazine einen antiadrenergen, anticholinergen und antihistaminergen Effekt. Zusätzlich wirken sie antidopaminerg, antitryptaminerg und zellmembranstabilisierend (ALLERT und ADAMS 1987). Phenothiazine wirken ebenso auf das autonome Nervensystem (Vegetativum): sie wirken antiemetisch, antikonvulsiv und spasmolytisch, führen aber auch zu Hypotension und Hypothermie (PUGH 1964).

#### 2.1.1 Pharmakochemische Eigenschaften von Acepromazin

Acepromazin liegt in galenischen Formulierungen als Acepromazinmaleat vor (PUGH 1964). Acepromazinmaleat ist ein gelbes, geruchloses, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack (PUGH 1964; HALL et al. 2001; MUIR 2009). Beim Pferd wird Acepromazinmaleat als Injektionslösung, Oralpaste oder Granulat verabreicht, beim Kleintier ist zusätzlich auch eine Verabreichung in Tablettenform möglich (VETIDATA). Das gelöste Acepromazinmaleat neigt zur Oxidation und muss lichtgeschützt aufbewahrt werden (MUIR 2009; POSNER 2017).

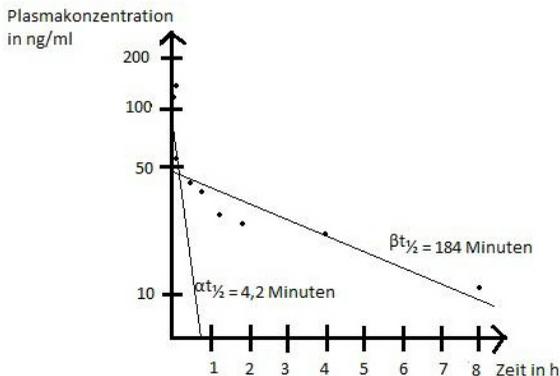
BALLARD et al. (1982) untersuchten als Erste die Pharmakokinetik von Acepromazin im Blutplasma von Pferden. Nach intravenöser Injektion (i.v.) verteilt sich Acepromazin im Organismus entsprechend dem offenen Zwei-Kompartimente-Modell (s. Abb. 2.1) (BALLARD et al. 1982; HASHEM und KELLER 1993; MARROUM et al. 1994; SCHNEIDERS et al. 2012; KNYCH et al. 2018). Das Arzneimittel wird direkt in das zentrale Kompartiment ( $V_1$ ) injiziert. Dieses besteht aus dem Blutplasma und der Extrazellulärflüssigkeit stark durchbluteter Organe wie Lunge, Leber, Herz und Niere (BAGGOT 1977). Von dem zentralen Kompartiment aus verteilt sich das Arzneimittel langsam in die weniger durchbluteten Gewebe wie Muskel- und Fettgewebe, dem peripheren Kompartiment ( $V_2$ ). Zwischen beiden Kompartimenten wird das Medikament ausgetauscht;  $k_{12}$  und  $k_{21}$  geben die Geschwindigkeit dieses Austausches an.

$k_e$  bezeichnet die Geschwindigkeit, mit der das Medikament aus dem zentralen Kompartiment eliminiert wird (BALLARD et al. 1982).



**Abb. 2.1:** Zwei-Kompartimente-Modell nach BALLARD et al. (1982).

Die Verteilung des Medikamentes im Körper kann weiter in zwei Phasen bestimmt werden: die  $\alpha$ -Phase beschreibt die Verteilung des Medikamentes vom zentralen Kompartiment in das periphere Kompartiment; die  $\beta$ -Phase die Elimination des Medikamentes aus dem zentralen Kompartiment durch Biotransformation und Exkretion. Für beide Phasen können die Halbwertszeiten ( $t_{1/2}$ ), also die Zeit innerhalb der die Konzentration bzw. Menge eines Stoffes auf die Hälfte abgefallen ist, berechnet werden (BALLARD et al. 1982). Die maximale Serumkonzentration von Acepromazin wird 5 Minuten nach der i.v. Injektion erreicht (KNYCH et al. 2018). Diese beträgt 175,9 ng/ml nach 0,3 mg/kg Acepromazin i.v. (s. Abb.2.2) (BALLARD et al. 1982).



**Abb. 2.2:** Plasmakonzentration von Acepromazin nach 0,3 mg/kg i.v.. Die Datenpunkte zeigen die Plasmakonzentration von Acepromazin. Die Geraden sind die Regressionsgeraden der  $\alpha$ -Phase und  $\beta$ -Phase.  $\alpha t_{1/2}$  und  $\beta t_{1/2}$  sind die Halbwertszeiten der  $\alpha$ -Phase und  $\beta$ -Phase (nach BALLARD et al. 1982).

In der Folge nimmt die Plasmakonzentration von Acepromazin mit der Halbwertszeit der  $\alpha$ -Phase ( $\alpha t_{1/2} = 4,2$  Minuten) ab (BALLARD et al. 1982). Der initial steile Abfall der Plasmakonzentration beruht hauptsächlich auf der Verteilung des Medikamentes vom zentralen ins periphere Kompartiment. Sobald das Fließgleichgewicht zwischen beiden Kompartimenten erreicht ist, wird die Plasmakonzentration überwiegend durch Elimination des Medikamentes aus dem zentralen Kompartiment bestimmt und sinkt somit langsamer (Halbwertszeit der Eliminationsphase  $\beta t_{1/2} = 184,8$  Minuten) (BAGGOT 1977; BALLARD et al. 1982).

Die Plasmakonzentration ( $C_p$ ) von Acepromazin nach i.v. Injektion kann zu jedem Zeitpunkt  $t$  anhand einer biexponentiellen Funktion berechnet werden (BALLARD et al. 1982; HASHEM und KELLER 1993; KNYCH et al. 2018):

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

**Formel 2.1:** A und B sind die Ordinatenschnittpunkte der Regressionsgerade der Verteilungs- bzw. Eliminationsphase.  $e$  repräsentiert die Basis des natürlichen Logarithmus;  $\alpha$  und  $\beta$  sind die Steigungen der Regressionsgeraden (BAGGOT 1977).

Im Organismus des Pferdes wird Acepromazin nach i.v. Injektion weit verbreitet (Verteilungsvolumen  $V_d = 6,6$  l/kg) (BALLARD et al. 1982; MARROUM et al. 1994). Das Verteilungsvolumen ist das Volumen, welches ein Wirkstoff einnehmen würde, wenn er im gesamten Körper in der Konzentration wie im Plasma vorliegen würde (SAMS und MUIR 2009). Dies kann um ein Vielfaches größer sein als das Gesamtvolumen der Körperflüssigkeit, da sich Wirkstoffe oft in bestimmten Geweben anreichern (SAMS und MUIR 2009). Das große Verteilungsvolumen von Acepromazin deutet auf die Akkumulation im peripheren Kompartiment (Haut, Muskel- und Fettgewebe) hin (BALLARD et al. 1982; HASHEM und KELLER 1993).

Die Clearance ( $C_l$ ), also die Menge Blut, die von einem Wirkstoff pro Zeiteinheit durch Biotransformation und Exkretion gereinigt wird, beträgt bei Acepromazin 24,8 l/min (BALLARD et al. 1982). Nach intravenöser Injektion von 0,3 mg/kg ist Acepromazin für 8 Stunden im Plasma von Pferden nachweisbar ( $T_{\text{last}}$  - Zeitpunkt des letzten Nachweises) (BALLARD et al. 1982).

Im Blut liegt Acepromazin zu mehr als 99 % an Plasmaproteinen gebunden vor (BALLARD et al. 1982). Steigt die Plasmakonzentration von Acepromazin über 0,5  $\mu\text{g/ml}$  an, nimmt der Anteil des gebundenen Acepromazin auf bis die Hälfte ab (BALLARD et al. 1982).

Tabelle 2.1 zeigt die pharmakokinetischen Parameter nach i.v. Injektion verschiedener Acepromazindosierungen beim Pferd.

**Tab. 2.1:** Pharmakokinetische Parameter von Acepromazin nach intravenöser Injektion verschiedener Dosierungen beim Pferd (Mittelwerte).

	0,055 mg/kg Acepromazin i.v. (nach SCHNEIDERS et al. 2012)	0,09 mg/kg Acepromazin i.v. (nach KNYCH et al. 2018)	0,1 mg/kg Acepromazin i.v. (nach HASHEM und KELLER 1993)	0,15 mg/kg Acepromazin i.v. (nach MARROU et al. 1994)	0,3 mg/kg Acepromazin i.v. (nach BALLARD et al. 1982)
A (ng/ml)	40,8	14,3	80,3	262,7	133,5
B (ng/ml)	1,5	0,3	6,2	37,6	42,4
$\alpha$ (1/min)	0,16	0,03	0,06	0,43	0,166
$\beta$ (1/min)	0,01	0,002	0,01	0,01	0,004
$\alpha_{1/2}$ (min)	6,0	26,3	13,8	2,0	4,2
$\beta_{1/2}$ (min)	120,0	309,6	156,0	70,1	184,8
$C_{max}$ (ng/ml)	33,8	19,7	86,5	300,0	175,0
Cl (l/kg/min)	0,08	0,13	0,05	0,05	-
Cl (l/min)	44,2	-	-	21,1	24,8
$V_d$ (l/kg)	5,0	16,2	4,1	2,9	6,6
$T_{last}$ (h)	3,0	40,8	0,0	3,0	8,0

Studien zur Pharmakokinetik von Acepromazin nach oraler, subkutaner, intramuskulärer (i.m.) und sublingualer Gabe liegen ebenso vor (HASHEM und KELLER 1994; CHOU et al. 2002; KNYCH et al. 2018).

In der Leber wird Acepromazin durch Reduktion und Sulfoxidation in die beiden Hauptmetabolite 2-(1-Hydroxyethyl)promazinsulfoxid (HEPS) und 2-(1-Hydroxyethyl)promazin (HEP) transformiert (WEIR und SANFORD 1972; DEWEY et al. 1981; HALL et al. 2001; MCGREE et al. 2013; KNYCH et al. 2018). Der größte Teil der Biotransformation geschieht innerhalb der ersten 10 Minuten nach i.v. Injektion (SCHNEIDERS et al. 2012; KNYCH et al. 2018). Ein Teil des Acepromazin wird in die Metabolite umgewandelt, ein kleiner Teil wird unverändert renal ausgeschieden oder nicht-renal eliminiert (SCHNEIDERS et al. 2012; MCGREE et al. 2013).

SCHNEIDERS et al. (2012) zeigen, dass Acepromazin beim Pferd individuell metabolisiert wird. Dies äußert sich insbesondere im unterschiedlichen Verlauf der Plasmakonzentration in der Eliminationsphase. Bei einem Großteil der Pferde (87 %) kann Acepromazin noch 24 Stunden nach Injektion im Serum bestimmt werden (Serumkonzentration 0,01 ng/ml).

Bei 33 % der Pferde ist Acepromazin auch bis zu 48 Stunden nachweisbar, nach 72 Stunden ist Acepromazin bei keinem Pferd mehr im Serum nachzuweisen (KNYCH et al. 2018). Im Urin kann unverändertes Acepromazin bis zu 48 Stunden nachgewiesen werden (KNYCH et al. 2018).

Auch die Metabolite HEPS und HEP werden über den Urin ausgeschieden (SCHNEIDERS et al. 2012; MCGREE et al. 2013; KNYCH et al. 2018). HEPS wird konstant mit der Eliminationshalbwertszeit von 7,64 Stunden eliminiert; die Eliminationshalbwertszeit von Acepromazin beträgt im Vergleich nur 1,98 Stunden (SCHNEIDERS et al. 2012). Die langsame Clearance von HEPS führt im Vergleich zu unverändertem Acepromazin zu längeren Detektionszeiten im Plasma und im Urin (SCHNEIDERS et al. 2012; MCGREE et al. 2013; KNYCH et al. 2018).

Die Anwendung von Acepromazin beim Tier besitzt eine hohe therapeutische Breite (BYCK 1975; DODMAN 1980; MUIR 2009). Untersuchungen zur Toxizität von Acepromazin zeigen, dass die tägliche orale Anwendung der 40-fachen empfohlenen Dosierung über mehr als 2 Jahre bei Ratten keine Organveränderungen hervorruft (PUGH 1964). Hunde, die 4 Monate täglich mit der 11-fachen empfohlenen Dosierung behandelt wurden, zeigten ebenso keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen (PUGH 1964).

Der Einsatz von Acepromazin beim männlichen Pferd, insbesondere beim Hengst, ist umstritten (GIBB 1978; JONES 1979; VALVERDE 2005; MATTHEWS 2009; WAGNER 2009; DRIESSEN et al. 2011; TAYLOR und BOLT 2011). Bei Wallachen und Hengsten kann die Anwendung von Acepromazin zu Penisprolaps und Priapismus führen (WHITTLE und CROOKS 1977; GIBB 1978; PEARSON und WEAVER 1978; JONES 1979; LUCKE und SANSOM 1979; TOBIN und BALLARD 1979; GERRING 1981; BALLARD et al. 1982; SHARROCK 1982; SCHUMACHER und HARDIN 1987; BENSON und THURMON 1990; HASHEM und KELLER 1993; NIE und POPE 1997; MUIR 2009; WAGNER 2009; DRIESSEN et al. 2011; TAYLOR und BOLT 2011; PEQUITO et al. 2012). Die Prävalenz eines Penisprolapses nach Anwendung von Acepromazin beträgt 0,56 % (GERRING 1981). Das Risiko für eine permanente penile Dysfunktion liegt < 1:10.000 Fällen (Prävalenz < 0,015 %) (DRIESSEN et al. 2011).

### **2.1.2 Tranquilisation und sedativer Effekt von Acepromazin**

Acepromazin wird in die Gruppe der Tranquilizer eingeordnet (BALLARD et al. 1982; BROCK 1994; MUIR 2009; KNYCH et al. 2018). Im Gegensatz zum englischen Sprachgebrauch wird diese Gruppe im deutschsprachigen Raum weiterhin als „Neuroleptika“ bezeichnet (JONES 1972; HALL et al. 2001; AMMER und POTSCHKA 2016; POSNER 2017). Der Begriff Neuroleptikum leitet sich von der Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) ab (BALLARD et al. 1982; AMMER und POTSCHKA 2016; POSNER 2017). Phenothiazine wirken beruhigend auf erregte Tiere und zähmend auf Wildtiere (DODMAN 1980).

Sedation kennzeichnet einen Zustand reduzierter Empfindlichkeit auf Umwelt und Reize mit reduzierter Lokomotoraktivität (PUGH 1964; HALL 2001; MUIR 2009). Tranquilisation wiederum ist ein sedativer Zustand ohne Lethargie und Apathie (PUGH 1964). Die Wirkung

der Tranquilizer zeichnet sich durch Anxiolyse und Verhaltensmodifikation aus (MUIR 2009). In der Praxis werden die Begriff Tranquilizer und Sedativum aufgrund ihres gleichen klinischen Einsatzes synonym verwendet (MUIR 2009).

Der sedative Effekt der Phenothiazine beruht auf der Blockade von postsynaptischen Dopaminrezeptoren (D2) im ZNS (BRADLEY und KEY 1959; BROCK 1994; MARROUM et al. 1994; MUIR 2009; POSNER 2017). Dopaminrezeptoren sind G-Protein (Guanin-Nukleotid-bindendes-regulatorisches-Protein) gekoppelte Rezeptoren in der post-synaptischen Membran. Bindet Dopamin an die Rezeptorproteine, wird das Signal über das G-Protein an das intrazelluläre Effektorsystem weitergeleitet (MUIR 2009). Phenothiazine konkurrieren mit Dopamin um die Bindung an den Rezeptoren und blockieren so die Neurotransmission in den Basalganglien, im limbischen System und im Vorderhirn (BROCK 1994; NIE und POPE 1997; MUIR 2009), was letztendlich zur Tranquilisation und Sedation führt (POSNER 2017).

Die Basalganglien dienen als Umschaltstelle zwischen verschiedenen Arealen der Großhirnrinde und kontrollieren Willkürbewegungen und Bewegungsprogramme wohingegen das limbische System angeborenes und erworbenes Verhalten (Triebe, Motivation, Emotionen) steuert (FREY und LÖSCHER 2005). Weiterhin dämpft Acepromazin auch die Verarbeitung afferenter visueller, akustischer und taktiler Reize von der Formatio reticularis zum Thalamus und zur Großhirnrinde (retikuläres Aktivierungssystem) (BRADLEY und KEY 1959; FREY und LÖSCHER 2005).

Bei Tieren werden Phenothiazine standardmäßig zur Sedation und Prämedikation bei Narkosen eingesetzt (POSNER 2017). Pferde sind 5 Minuten nach i.v. Injektion von Acepromazin tranqüilisiert (POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; BENSON und THURMON 1990; HAMM und JÖCHLE 1991; HASHEM und KELLER 1993; HUNT et al. 1994; MARROUM et al. 1994; GAIKWAD et al. 2006; PEQUITO et al. 2012; KNYCH et al. 2018). Klinische Anzeichen sind das Herunterhängen des oberen Augenlides, leichter Nickhautvorfall und Herunterhängen des Kopfes (BOOTH 1978; ZAMUR et al. 2011; KNYCH et al. 2018). Die Pferde nehmen einen breitbeinigen Stand ein oder entlasten eine Hintergliedmaße ohne zu schwanken oder niederzustürzen (KERR et al. 1972; POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989). Die Reaktionen auf optische und akustische Reize sind herabgesetzt (POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; KALHORO 2006). Mit Acepromazin sedierte Pferde erscheinen schläfrig, können aber jederzeit aus ihrem Ruhezustand geweckt werden (TOBIN und BALLARD 1979; DODMAN 1980; BENSON und THURMON 1990). Die Aufmerksamkeit und Koordination der Pferde wird nicht durch Acepromazin eingeschränkt (BALLARD et al. 1982). Jedoch nicht jedes Pferd kann mit Phenothiazinen ruhiggestellt werden: bei aufgeregten, hoch gespannten oder ängstlichen Pferden wird nur ein geringer sedativer Effekt erzielt (GEISER 1990; BENSON und THURMON 1990).

Der maximale Effekt der Sedation mit Acepromazin tritt nach 30 Minuten ein (BENSON und THURMON 1990). Der Grad der Sedierung ist dabei dosisabhängig (TOBIN und BALLARD 1979; PARRY et al. 1982a; MILLER et al. 1987). Eine Erhöhung der Dosis führt zu einer tieferen und längeren Sedierung (TOBIN und BALLARD 1979; PARRY et al. 1982a), beschleunigt jedoch nicht den Wirkeintritt (TOBIN und BALLARD 1979). In der Literatur sind Dosierungen von 0,005 mg/kg bis 0,66 mg/kg Acepromazin i.v. beschrieben (KERR et al. 1972; BALLARD et al. 1982; HASHEM und KELLER 1993; HARKINS et al. 1996; KALHORO 2006; ZAMUR et al. 2011; PEQUITO et al. 2012; POLLER et al. 2013; KNYCH et al. 2018). Nach PARRY et al. (1982a) ist die Sedationstiefe auch zusätzlich abhängig von der Applikationsart. Intramuskuläre Injektionen von Acepromazin führen zu einer leichteren aber länger anhaltenden Sedierung als intravenöse Injektionen der gleichen Dosis (PARRY et al. 1982a). Andere Autoren hingegen sprechen von einem „ceiling effect“ (BRADLEY und KEY 1959; PEARSON und WEAVER 1978; BENSON und THURMON 1990); der sedative Effekt ist nicht progressiv und sobald die Sedation eingetreten ist, bewirkt auch eine Dosiserhöhung keine weitere Änderung.

Die sedative Wirkung von Acepromazin kann durch Doxapram aufgehoben werden (ZAPATA und HOFMEISTER 2013). Dabei ist Doxapram kein spezifischer Antagonist von Acepromazin, sondern wirkt durch allgemeine Stimulation des ZNS (ZAPATA und HOFMEISTER 2013).

Acepromazin kann auch intramuskulär, subkutan oder oral zur Sedation von Pferden verwendet werden (PUGH 1964; BOOTH 1978; MILLER et al. 1987; HASHEM und KELLER 1993; LEISE et al. 2007; LUNA et al. 2008; GODOI et al. 2014; KNYCH et al. 2018).

Die Prämedikation mit Acepromazin senkt deutlich die perioperative Mortalität der Pferde bei Allgemeinanästhesien (JOHNSTON et al. 2002; JOHNSTON 2005). Acepromazin senkt in bradykarden Phasen die Sensitivität des Myokards auf Katecholamine und wirkt so der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien entgegen (JOHNSTON et al. 2002).

Acepromazin wird von 44 % der weltweit 199 Beantwortern eines Onlinefragebogens, darunter 43 % private Pferdekliniken, 36 % Privatpraxen und 21 % Unikliniken, standardmäßig im Narkoseprotokoll verwendet (WOHLFENDER et al. 2015). Einer anderen Umfrage zufolge nutzen 17 % der Anästhesisten Acepromazin in der Dosierung bis zu 0,03 mg/kg i.v. regelmäßig in der Prämedikation beim Hengst; bei Wallachen und Stuten 59 % der Anästhesisten (DRIESSEN et al. 2011). Das extrem niedrige Risiko für eine permanente penile Dysfunktion sollte nach DRIESSEN et al. (2011) und TAYLOR und BOLT (2011) nicht vom Einsatz von Acepromazin beim Hengst abhalten.

## **2.1.3 Kardiovaskulärer Effekt von Acepromazin**

### **2.1.3.1 Blutdruck**

Phenothiazine beeinflussen auch das Herz-Kreislauf-System (MENZIES-GOW 2008). Zentral dämpft Acepromazin das Vasomotoren- und Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und im Pons (BYCK 1975; BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; MARROUM et al. 1994). Infolgedessen sinkt der systemische Blutdruck (Hypotension) (BYCK 1975; BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; MARROUM et al. 1994). Zugleich blockiert Acepromazin in der Peripherie die Bindung von Noradrenalin an  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren (LEES und HILLIDGE 1975; KLEIN und SHERMAN 1977; BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; NIE und POPE 1997; POSNER 2017), was zur Vasodilatation peripherer Gefäße und ebenso folgend zum Blutdruckabfall führt (LEES und HILLIDGE 1975; KLEIN und SHERMAN 1977; BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; NIE und POPE 1997; POSNER 2017).

Beim erregten Pferd mit hohem Sympathikotonus ist der hypotensive Effekt durch Acepromazin stärker ausgeprägt als beim ruhigen Pferd (BENSON und THURMON 1990). Dies beruht auf der Blockade von  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren in peripheren Gefäßen durch Acepromazin bei gleichzeitiger Stimulation der  $\beta$ -Adrenozeptoren durch endogen zirkulierende Katecholamine (Adrenalin-Umkehr) (BENSON und THURMON 1990).

Der hypotensive Effekt tritt nach der i.v. Injektion von 0,1 mg/kg Acepromazin nach 5 bis 10 Minuten ein (BOGAN et al. 1978; NILSFORS et al. 1988; MUIR und MASON 1993). Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck sind danach 15 bis 60 Minuten signifikant vermindert (POULSEN-NAUTRUP und KELLER 1989; HASHEM und KELLER 1993; MARROUM et al. 1994; MUIR und MASON 1993; FANTONI et al. 1999; PEQUITO et al. 2012; PEQUITO et al. 2013). Der systolische und diastolische arterielle Blutdruck sinkt nach 10 Minuten von 167 bzw. 124 mm Hg um 25 % auf 126 bzw. 92 mm Hg (MUIR und MASON 1993). Der mittlere Pulmonararteriendruck sinkt um 23% von 31 mm Hg auf 24 mm Hg und der Blutdruck im rechten Vorhof um 66 % von 6 mm Hg auf 2 mm Hg (MUIR und MASON 1993). Der totale periphere Gefäßwiderstand ist signifikant um 35 % erniedrigt (STEFFEY et al. 1985; MUIR und MASON 1993).

Der hypotensive Effekt von Acepromazin ist abhängig von der Dosis (PARRY et al. 1982a; DRIESSEN et al. 2011) und von der Applikationsart (BOGAN et al. 1978; PARRY et al. 1982a). Der Blutdruckabfall tritt nach i.v. Injektion aufgrund höherer initialer Plasmaspiegel schneller und stärker ein als nach i.m. oder oraler Gabe (BOGAN et al. 1978; HASHEM und KELLER 1993; DRIESSEN et al. 2011). Ausmaß und Dauer der Hypotension variieren zwischen den Pferden: Pferde, die tiefer sediert erscheinen, sind in der Regel auch hypotensiver (PARRY et al. 1982a).

Nach MURISON et al. (2003) stellt die durch Acepromazin vermittelte Hypotension während der Allgemeinanästhesie kein klinisches Problem dar. Der mittlere arterielle Blutdruck kann mit Dobutamin in üblicher Dosierung auf über 70 mm Hg angehoben werden (MURISON et al. 2003; MONTEIRO et al. 2011; SCHIER et al. 2016).

### **2.1.3.2 Herz**

Am Herzen wirkt Acepromazin antiarrhythmisch (BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; HARRIGAN et al. 1994; DYSON und PETTIFER 1997; DUGDALE und TAYLOR 2016). Der protektive Effekt beruht auf der von Acepromazin vermittelten Anxiolyse und damit einhergehenden Reduktion zirkulierender Katecholamine (DUGDALE und TAYLOR 2016). Katecholamine sind einer der Hauptfaktoren für die Entstehung von Arrhythmien (BROCK 1994; DYSON und PETTIFER 1997; DUGDALE und TAYLOR 2016). MARROUM et al. (1994) und HALL et al. (2001) vermuten eine direkte Blockade der  $\alpha$ -Adrenozeptoren im Myokard als zugrundeliegenden Mechanismus.

Acepromazin senkt die perioperative Mortalität beim Pferd (JOHNSTON et al. 2002). JOHNSTON et al. (2002) zufolge wirkt Acepromazin insbesondere während bradykarder Phasen, wenn die Refraktärzeit lange vor dem nächsten Herzschlag endet und die Ventrikel sensitiv für ektopische Schrittmacher sind, der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien entgegen.

Eine andere mögliche Erklärung für den kardioprotektiven Effekt ist die Reduktion der Nachlast durch Senkung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes infolge der Blockade von  $\alpha$ -1-adrenergen Rezeptoren in Gefäßen (DYSON und PETTIFER 1997; JOHNSTON et al. 2002; TAYLOR und CLARKE 2007). Die Arbeitslast des Myokards wird gesenkt, was wiederum das Myokard unempfindlicher gegenüber schlechter Durchblutung und Hypoxie macht (JOHNSTON et al. 2002).

Der Einfluss von Acepromazin auf die Herzfrequenz wird in der Literatur kontrovers angegeben. Einige Untersuchungen weisen keine signifikanten Änderungen der Herzfrequenz durch Acepromazin nach (KERR et al. 1972; MUIR et al. 1979; PARRY et al. 1982a; WALKER und GEISER 1986; NILSFORS et al. 1988; MARROUM et al. 1994; FANTONI et al. 1999; BUHL et al. 2007; LEISE et al. 2007; LUNA et al. 2008; MENZIES-GOW 2008; CASTRO et al. 2010; KNYCH et al. 2018). Anderen Autoren zufolge kommt es aufgrund der durch Acepromazin vermittelten Hypotension zu einer Reflertachykardie (MAC KENZIE 1977; PARRY et al. 1982a; POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; HASHEM und KELLER 1993; MUIR und MASON 1993). Die Erhöhung der Herzfrequenz führt in Kombination mit dem gesunkenen Gefäßwiderstand zu einem signifikant erhöhten Herzauswurf (MUIR und MASON 1993; MARNTELL et al. 2005). STEFFEY et al. (1985) vermuten hingegen ein erhöhtes Schlagvolumen als Grundlage für den erhöhten Herzauswurf.

Untersuchungen zum Einfluss von Acepromazin auf die Parameter im Echokardiogramm zeigen einen signifikant erhöhten Durchmesser der Pulmonararterie, der Aorta und des Interventrikulären Septums (MENZIES-GOW 2008). Der Durchmesser des linken Vorhofs ist signifikant reduziert (MENZIES-GOW 2008). Die Abweichungen betragen jedoch nur 2 bis 6 % der Mittelwerte und sind klinisch nicht relevant (MENZIES-GOW 2008). Alle anderen kardialen Messparameter, die Indices für die Herzfunktion, und das Auftreten und der Schweregrad von Klappenregurgitationen werden nicht beeinflusst (BUHL et al. 2007; MENZIES-GOW 2008).

### **2.1.3.3 Blutfluss**

Acepromazin wirkt unterschiedlich auf den Blutfluss der verschiedenen Gefäße und Organe. An der Arteria uterina erhöht Acepromazin den Gefäßwiderstand durch Umverteilung des Blutvolumen zugunsten der Versorgung der Hintergliedmaßen (BLAICH et al. 2001). Der Blutfluss und der Gefäßdurchmesser der Arteria femoralis werden nicht signifikant verändert (NOGUEIRA et al. 2012; SCHIER et al. 2016). Die Milzarterie und -vene werden durch Acepromazin nicht verstärkt durchblutet oder dilatiert; die beobachtete Splenomegalie nach Gabe von Acepromazin beruht nicht auf der Vasodilatation der Milzgefäße (vgl. 2.1.4) (SUTIL et al. 2017).

Acepromazin steigert beim Pferd die Durchblutung der Digitalarterien, des Kronsaumes und der Huflederhaut (ADAIR et al. 1994; HUNT et al. 1994; INGLE-FEHR und BAXTER 1999; LEISE et al. 2007; CASTRO et al. 2010). Es blockiert  $\alpha$ -1-adrenerge Rezeptoren in den Gefäßen und senkt den totalen peripheren Gefäßwiderstand. Infolgedessen wird die Durchblutung gesteigert (HUNT et al. 1994). Untersuchungen mit dem Laser-Doppler-Flowmetrie-Verfahren an der dorsalen Hufwand beim gesunden Pferd zeigen einen signifikanten Anstieg des Blutflusses in der Huflederhaut 15 Minuten nach i.v. Injektion von 0,04 - 0,066 mg/kg Acepromazin (ADAIR et al. 1994; INGLE-FEHR und BAXTER 1999; CASTRO et al. 2010). Der Effekt hält bis zu 10 Stunden an (CASTRO et al. 2010). In-vitro-Untersuchungen zeigen ebenso den vasodilatatorischen Effekt von Acepromazin auf die Digitalgefäße (BAXTER et al. 1989). Dabei werden die Digitalvenen signifikant stärker dilatiert als die -arterien (BAXTER et al. 1989). Der gleiche Effekt konnte auch bei den Arterien und Venen des Dickdarmes beim Pferd gezeigt werden. Potenziell kann Acepromazin bei Strangulationen des Dickdarmes zur Verbesserung der Durchblutung eingesetzt werden (SEDRISH et al. 1999).

WALKER und GEISER (1986) zeigten einen signifikanten Anstieg des Blutflusses und des Gefäßdurchmessers der dorsalen Metatarsalarterien beim Pferd nach der Gabe von Acepromazin. Der Blutfluss wird innerhalb von 15 Minuten um 46 % gesteigert und die Blutflussgeschwindigkeit steigt an (WALKER und GEISER 1986).

Messungen an der Arteria mediana beim Pferd zeigen eine signifikante Erhöhung der Durchblutung nach Acepromazin mit Vergrößerung der Gefäßoberfläche, des Gefäßdurchmessers und des -umfanges (PEQUITO et al. 2012; PEQUITO et al. 2013). Die Geschwindigkeit des Blutflusses während der Systole und Diastole ist signifikant erhöht. Zugleich wird der Gefäßwiderstand gesenkt (PEQUITO et al. 2012; PEQUITO et al. 2013). Die Erhöhung des Gefäßdurchmessers hat einen entscheidenden Einfluss auf den Gesamtwiderstand (Hagen-Poiseuellesches Gesetz) (ENGELHARDT 2015).

Die Formel für die Stromstärke  $I$ , also die Durchblutung eines Organs lautet:

$$I = \frac{\Delta P}{R}$$

**Formel 2.2:**  $\Delta P$  steht für die Druckdifferenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem zentralvenösen Blutdruck und ist die treibende Kraft für den Blutfluss im Körper.  $R$  ist der Strömungswiderstand des Gefäßsystems des Körperkreislaufs (totaler peripherer Widerstand) (ENGELHARDT 2015).

Eine Untersuchung über den Einfluss von Acepromazin auf die Mikrozirkulation der Hautballen anästhesierter Mäuse zeigte einen signifikanten Anstieg der Durchblutung 10 bis 20 Minuten nach der Gabe von Acepromazin (GARGIULO et al. 2013).

Zusammenfassend resultiert der Anstieg des Blutflusses aus der Vergrößerung des Gefäßdurchmessers, der gesteigerten Blutflussgeschwindigkeit und der Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (WALKER und GEISER 1986; PEQUITO et al. 2012; GARGIULO et al. 2013; PEQUITO et al. 2013).

### 2.1.4 Effekte auf die Ventilation

Der Effekt von Acepromazin auf die Ventilation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einigen Autoren zufolge führt Acepromazin zu einer respiratorischen Depression mit signifikanter Abnahme der Atemfrequenz (COURTOT et al. 1975; MUIR und HAMLIN 1975; MUIR et al. 1979; TOBIN und BALLARD 1979; PARRY et al. 1982a; NILSFORS et al. 1988; POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; HASHEM und KELLER 1993; MUIR und MASON 1993; LUNA et al. 2008; SANCHEZ et al. 2008; CASTRO et al. 2010; CZUPALLA und GERHARDS 2013; RAIDAL et al. 2017) und Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes im Blut (STEFFEY et al. 1985; POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989).

Acepromazin wirkt zentral depressiv auf das Atemzentrum ein (COURTOT et al. 1975; MUIR und HAMLIN 1975). Dies zeigt sich insbesondere in der Abnahme der Atemfrequenz (MUIR und HAMLIN 1975). Das Ausmaß und das Eintreten der respiratorischen Depression von Acepromazin ist dosisabhängig: bei höheren Dosierungen ist die respiratorische Depression ausgeprägter, tritt später ein und hält länger an (TOBIN und BALLARD 1979).

Der Abfall der Atemfrequenz bewirkt eine kompensatorische Erhöhung des Atemzugvolumens, sodass das Atemminutenvolumen und die arteriellen Blutgase auch bei erniedrigter Atemfrequenz konstant bleiben (MUIR und HAMLIN 1975; MUIR et al. 1979; NILSFORS et al. 1988; MUIR und MASON 1993).

Acepromazin beeinflusst auch die Atemmechanik. Die Abduktion des linken Giefßkannenkorpels (Cartilago arytaenoidea) des Kehlkopfes wird behindert und kann zu Fehleinschätzungen bei der endoskopischen Beurteilung der Larynxfunktion führen (LINDEGAARD et al. 2007).

Andere Autoren zeigen wiederum keine Beeinflussung der Atmung durch Acepromazin (KERR et al. 1972; MARROUM et al. 1994; FANTONI et al. 1999; LEISE et al. 2007; SCHIER et al. 2016). WATNEY et al. (1988) und MARNTELL et al. (2005) weisen sogar einen bronchodilatativen Effekt und die Verbesserung der arteriellen Oxygenation durch Acepromazin nach. In der Lunge wird das Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion genauestens geregelt und aufeinander abgestimmt. Kommt es in einem Lungenareal zu einem Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion, d.h. ein Lungenareal wird schlecht ventiliert, kontrahieren sich die Gefäße in diesem hypoxischen Areal und die Perfusion ventilierten Lungenareale wird gefördert (hypoxische pulmonäre Vasokonstriktion). Erhöhter Blutdruck im pulmonalen Gefäßsystem beeinträchtigt diesen reflektorischen Mechanismus, hypoxische Areale werden weiterhin perfundiert und die arterielle Oxygenation sinkt. Acepromazin wiederum senkt signifikant den Blutdruck in den Pulmonararterien und wirkt so protektiv auf die hypoxische pulmonäre Vasokonstriktion (MARNTELL et al. 2005).

WATNEY et al. (1988) vermuten einen bronchodilatativen Effekt von Acepromazin, der über die antimuskarinerge, antihistaminerge, antidopaminerge oder antiserotoninerge Wirkung zu einer besseren arteriellen Oxygenation führt.

### **2.1.5 Analgetischer Effekt**

PUGH (1964) berichtete von einem analgetischen Effekt von Acepromazin. Mittlerweile widerlegen mehrere Untersuchungen diese Aussage (POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; HAMM und JÖCHLE 1991; BARNHART et al. 2000; SANCHEZ et al. 2008; BERGADANO et al. 2009; MUIR 2009; ZAMUR et al. 2011; LOVE et al. 2012; POLLER et al. 2013).

POULSEN NAUTRUP und KELLER (1989) untersuchten die Schmerzreaktion bei Pferden nach mechanischer Stimulation mit einer chirurgischen Pinzette. Die Reaktion auf Kneifen an der Oberlippe, an der Halsseite oder Brustwand, an der Kniefalte oder in der Umgebung des Anus ist bei mit Acepromazin behandelten Pferden gleich wie bei nicht behandelten Tieren.

Auch neuere Untersuchungen zeigen, dass Acepromazin beim Pferd keinen analgetischen Effekt hat (BARNHART et al. 2000; SANCHEZ et al. 2008; ZAMUR et al. 2011; LOVE et al.

2012; POLLER et al. 2013). In diesen Untersuchungen wurden die somatischen Nozizeptoren am Widerrist (SANCHEZ et al. 2008; ZAMUR et al. 2011; LOVE et al. 2012; POLLER et al. 2013), an den Nüstern (POLLER et al. 2013) und am Kronrand der Vordergliedmaße (ZAMUR et al. 2011) thermisch stimuliert und das Auftreten von Abwehrreaktionen wie Kopfschütteln, Kopfreiben, Kopfumdrehen, Hautzittern und Zurückziehen des Hufes registriert.

SANCHEZ et al. (2008) testeten den Einfluss von Acepromazin auf die viszerale Nozizeption beim Pferd. Ballons wurden in das Rektum und das Duodenum eingeführt, schrittweise dilatiert und das Auftreten von Abwehrreaktionen registriert. Der duodenale und colorektale Grenzwert für das Auftreten von Abwehrreaktionen wird durch Acepromazin nicht verändert.

## **2.2 Sedation des Pferdes bei Stehendoperationen**

### **2.2.1 $\alpha$ -2-Agonisten**

Die beim Pferd am häufigsten zur Sedation verwendeten Substanzen sind die  $\alpha$ -2-Agonisten. Dazu zählen Xylazin, Detomidin, Romifidid, Medetomidin und Dexmedetomidin.  $\alpha$ -2-Agonisten binden im ZNS an präsynaptische  $\alpha$ -2-Adrenozeptoren und verhindern so die Ausschüttung des Neurotransmitters Noradrenalin, was wiederum die Neuronenaktivität senkt und zur Sedation führt (CLARKE und TAYLOR 1986). Die  $\alpha$ -2-Agonisten unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer und ihrer Selektivität für die Bindung an  $\alpha$ -2-Adrenozeptoren im Verhältnis zu  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren (Xylazin 160:1; Detomidin 260:1; Medetomidin 1620:1) (VIRTANEN et al. 1988; MUIR 2009).

Über die zentrale Wirkung der  $\alpha$ -2-Agonisten wird auch der analgetische Effekt vermittelt (BENSON und THURMON 1990; GEISER 1990; BRYANT et al. 1991; ENGLAND et al. 1992). Weitere zentrale Effekte sind die Dämpfung des Vasomotorenzentrums, Erhöhung des Vagotonus mit Bradykardie und erhöhter Barorezeptoraktivität (ALLERT und ADAMS 1987; GEISER 1990). Peripher stimulieren  $\alpha$ -2-Agonisten postsynaptische  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren (CLARKE und TAYLOR 1986). Dies führt zu Vasokonstriktion, Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes und folgender Hypertension (CLARKE und TAYLOR 1986; STICK et al. 1987; SARAZAN et al. 1989; WAGNER et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000; CAVALLI et al. 2002). Die Herzfrequenz wird reflektorisch gesenkt (SARAZAN et al. 1989; BENSON und THURMON 1990) und Bradyarrhythmien (AV-Block 2. Grades, sinoatrialer Block) treten vermehrt auf (GEISER 1990). Nach der initialen Hypertension folgt eine zentral vermittelte hypotensive Phase (GEISER 1990; CLARKE et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000).

In der praktischen Anwendung der  $\alpha$ -2-Agonisten bei Stehendoperationen reicht bei kurzen Eingriffen wie Wundnähten und Biopsien oftmals die einmalige Gabe eines Bolus aus (GOODRICH und LUDDERS 2004). Bei länger andauernden Eingriffen wie Laparoskopien, Chirurgien der oberen Atemwege, etc. müssen bei zu geringer Sedationstiefe weitere Boli

verabreicht werden (GOODRICH und LUDDERS 2004). Dazu wird ein Viertel bis die Hälfte der Anfangsdosis nachgegeben (VIGANI und GARCIA-PEREIRA 2014). Zunehmende Ataxie und ausgeprägte kardiovaskuläre Effekte mit jeder weiteren Injektion und eine wechselnde Sedationstiefe sind dabei die am häufigsten auftretenden Probleme (HAINISCH 2001). Eine konstante Sedationstiefe der Pferde mit gleichmäßiger Belastung aller Gliedmaßen ohne Anlehnen und Schwanken ist ideal für die Sedation bei Laparoskopien (TAYLOR 1985; HAINISCH 2001). Eine andere Möglichkeit für die Sedation bei längeren Eingriffen ist die Dauertropfinfusion mittels Infusionspumpe. Konstante Plasmakonzentrationen führen zu einer stabileren Sedationstiefe und Analgesie (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999; GOODRICH und LUDDERS 2004; RINGER et al. 2012b; RINGER et al. 2013b; VIGANI und GARCIA-PEREIRA 2014). Die kardiovaskulären Effekte der  $\alpha$ -2-Agonisten sind weniger ausgeprägt und stabiler (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999; RINGER et al. 2013b).

Bei der Sedation mit Detomidin wird ein Bolus von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. gefolgt von der Dauertropfinfusion mit 0,1 - 0,66  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  verwendet (VAN DIJK et al. 2003; VALVERDE 2005; VIGANI und GARCIA-PEREIRA 2014; POTTER et al. 2016; GOZALO-MARCILLA et al. 2019; HOLLIS et al. 2019).

### 2.2.2 Opiode

Opiode werden beim Pferd primär aufgrund ihrer analgetischen Effekte genutzt (TAYLOR 1985). Im Gegensatz zum Kleintier führen diese allein beim Pferd nicht zur Sedation (GEISER 1990) und werden deshalb häufig mit  $\alpha$ -2-Agonisten oder Tranquilizern kombiniert (CLARKE und PATON 1988). Die Kombination der verschiedenen pharmakologischen Gruppen ermöglicht die Dosen der einzelnen Wirkstoffe und somit ihre unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu reduzieren bei gleichzeitiger Verstärkung der gewünschten sedativen und analgetischen Wirkung (ROBERTSON und MUIR 1983; CLARKE und PATON 1988; CLARKE et al. 1991; SCHATZMAN et al. 2001; VALVERDE 2005; HOPSTER et al. 2008; MARLY et al. 2014; LOPES et al. 2016).

Allgemein unterscheidet man die Opiode nach ihrer Wirkung an den verschiedenen Rezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ , und  $\sigma$ ) in Agonisten, partielle Agonisten, gemischte Agonist-Antagonisten und Antagonisten (GEISER 1990; AMMER und POTSCHKA 2016). Der Haupteffekt von Opioiden ist die Analgesie:  $\mu$ -Rezeptoren vermitteln spinale und supraspinale Analgesie, Atemdepression und Sedation;  $\kappa$ -Rezeptoren Analgesie und Sedation und  $\delta$ -Rezeptoren Halluzinationen und Lokomotorstimulation (HÖLLT und ALLGAIER 2013). Agonisten führen im Gegenteil zu gemischten Agonist-Antagonisten zu mehr unerwünschten Nebeneffekten (GEISER 1990). Diese äußern sich als Exzitation, erhöhte Lokomotoraktivität und Schwitzen (GEISER 1990). Opiode stimulieren dosisabhängig über Opiatrezeptoren und dopaminerge

Rezeptoren zentral die Lokomotoraktivität beim Pferd (COMBIE et al. 1981; BALLARD et al. 1982; LOPES et al. 2016).

Butorphanol ist ein hoch affiner  $\kappa$ -Rezeptor-Agonist und  $\mu$ -Rezeptor-Antagonist (SELLON et al. 2001; AMMER und POTSCHKA 2016) und unterliegt im Gegensatz zu den anderen Opioiden nicht dem Betäubungsmittelrecht. Häufige beobachtete Nebeneffekte von Butorphanol sind lokaler Muskeltremor (KALPRAVIDH et al. 1984a; CLARKE und PATON 1988; CLARKE et al. 1991; TAYLOR et al. 1990; KNYCH et al. 2013), Maulzucken (CLARKE und PATON 1988; CLARKE et al. 1991; RINGER et al. 2012a), Kopfschütteln (ROBERTSON et al. 1981; KALPRAVIDH et al. 1984b; CLARKE et al. 1991; RINGER et al. 2012a; POLLER et al. 2013; MARLY et al. 2014; MANNEVEAU et al. 2018), Vorwärtsdrängen (KALPRAVIDH et al. 1984b; CLARKE et al. 1991; KNYCH et al. 2013; MARLY et al. 2014) und Ataxie (KALPRAVIDH et al. 1984a; CLARKE und PATON 1988; KNYCH et al. 2013).

Opiode können wie die  $\alpha$ -2-Agonisten als Bolus oder als Dauertropfinfusion verabreicht werden. Die Dauertropfinfusion führt im Vergleich zu wiederholten Boli zu konstanten Plasmakonzentrationen und Reduktion der Verhaltensveränderungen (SELLON et al. 2001; RINGER et al. 2012a,b). Als Anfangsbolus wird Butorphanol in der Dosierung 10 - 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  gefolgt von 20 - 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  genutzt (SELLON et al. 2001; GOODRICH und LUDDERS 2004; RINGER et al. 2012 a,b; HOPSTER et al. 2013; MARLY et al. 2014; MÜLLER et al. 2017).

### **2.2.3 Kombination Acepromazin mit $\alpha$ -2-Agonisten und Opioiden**

Die Kombination des Tranquilizers Acepromazin mit  $\alpha$ -2-Agonisten oder Opioiden führt zu einem synergistischen sedativen und analgetischen Effekt (DANIEL und LING 1972; MAC KENZIE 1977; MUIR et al. 1979; NOLAN und HALL 1984; NILSFORS et al. 1988; BROCK 1994; DOHERTY et al. 1997; HUBBELL et al. 1999; BARNHART et al. 2000; HALL et al. 2001; VALVERDE 2005; TAYLOR und CLARKE 2007; ALVAIDES et al. 2008; MUIR 2009; GRUBB 2012; LOVE et al. 2012; LOPES et al. 2016; POSNER 2017).

Die Kombination von Acepromazin mit Xylazin führt beim Pferd zu einer tieferen Sedation als die Gabe der einzelnen Wirkstoffe (MUIR et al. 1979; NILSFORS et al. 1988). Die Pferde sind zudem weniger ataktisch als bei der alleinigen Verwendung von Xylazin (GEISER 1990). Die kardiovaskulären Effekte sind charakteristisch für beide Wirkstoffe (MUIR et al. 1979; NILSFORS et al. 1988). Die Herzfrequenz sinkt signifikant (MUIR et al. 1979; NILSFORS et al. 1988) und 50 % der Pferde zeigen einen AV-Block 2. Grades (NILSFORS et al. 1988).  $\alpha$ -2-Agonisten wirken zentral sympatholytisch und erhöhen in der Peripherie den totalen Gefäßwiderstand und arteriellen Blutdruck (MUIR et a. 1979; HUBBELL et al. 1999). Die Vasokonstriktion durch Xylazin führt initial zu einem Blutdruckanstieg, Acepromazin führt später über die Vasodilatation zum Blutdruckabfall (biphasischer Verlauf) (MUIR et al. 1979). Acepromazin verhindert den initialen starken Anstieg des arteriellen Blutdruckes durch Xylazin

und führt zu einem stabilen Blutdruck unterhalb der Basiswerte (MUIR et al. 1979). Acepromazins vasodilatatorische Wirkung senkt die durch  $\alpha$ -2-Agonisten erhöhte Nachlast des Herzens und erhöht so den Herzauswurf (MUIR et al. 1979; SCHIER et al. 2016). Die arteriellen Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidsättigungswerte sind trotz einer niedrigeren Atemfrequenz unverändert. Das Atemminutenvolumen steigt kompensatorisch an (MUIR et al. 1979).

Die Kombination von Acepromazin mit Romifidin führt zu signifikant weniger AV-Blöcken als nach alleiniger Gabe von Romifidin (MARNTELL und NYMAN 1996; MARNTELL et al. 2005). Die Herzfrequenz ist unverändert. Auch der Blutdruck ändert sich nicht signifikant im Vergleich zu den Basalwerten. Acepromazin verhindert auch hier den Anstieg des totalen peripheren Gefäßwiderstandes und arteriellen Blutdruckes durch Romifidin (MARNTELL et al. 2005). Die Vasodilatation durch Acepromazin verbessert die systemische Zirkulation und arterielle Oxygenation während der Sedation mit  $\alpha$ -2-Agonisten durch den Einfluss auf das Verhältnis der Ventilation zur Perfusion in der Lunge (vgl. hypoxische pulmonäre Vasokonstriktion Kap. 2.1.5) (MARNTELL et al. 2005).

Die Kombination eines Neuroleptikums mit einem Opioid wird Neuroleptanalgesie genannt (DODMAN 1980). Die Kombination beider Wirkstoffgruppen verstärkt den analgetischen Effekt, reduziert unerwünschte Nebeneffekte der Opiode und verstärkt die Sedation bei simultaner Verringerung der Einzeldosen (GEISER 1990; HALL et al. 2001; GRUBB 2012).

Im ZNS bindet Acepromazin an Dopaminrezeptoren und blockiert auf diese Weise partiell die Lokomotorstimulation durch Fentanyl und Morphin (COMBIE et al. 1981; BALLARD et al. 1982; GEISER 1990). Die Lokomotoraktivität wird um 66 % für bis zu 6 Stunden gesenkt (COMBIE et al. 1981).

Die Kombination von Acepromazin mit Methadon wird zur Sedierung und Prämedikation eingesetzt (SCHAUFFLER 1969; PARSONS und WALMSLEY 1982; DOMBROMYLSKYJ et al. 1996). Die Kombination führt zu einer tieferen Sedation (NILSFORS et al. 1988) und stärkeren Analgesie (LOPES et al. 2016) als bei Anwendung der Einzelkomponenten. Die mechanischen und thermischen nozizeptiven Grenzwerte sind erhöht (BARNHART et al. 2000; LOPES et al. 2016) und der analgetische Effekt hält länger an (BARNHART et al. 2000). Erhöhte Lokomotoraktivität oder Erregung treten nicht auf (LOPES et al. 2016).

Die Neuroleptanalgesie mit Buprenorphin und Acepromazin führt zu einer lang andauernden Analgesie (LOVE et al. 2012; POLLER et al. 2013). Der Grad der Sedation und das Auftreten exzitatorischer Effekte wie Rastlosigkeit und Umherwandern ist variabel (NOLAN und HALL 1984; LOVE et al. 2012; POLLER et al. 2013). Die Herz- und Atemfrequenz sind unverändert (NOLAN und HALL 1984; LOVE et al. 2012).

Die Kombination von Butorphanol mit Acepromazin führt zu einer potenten Sedation (GEISER 1990; DOHERTY et al. 1997) und verlängerten Analgesie (6-fach verlängert) (LOVE et al.

2012). Herz- und Atemfrequenz und hämato-biochemische Parameter werden dabei nicht beeinflusst (LOVE et al. 2012; RAJPUT et al. 2017). Die Kombination Acepromazin und Butorphanol verändert nicht die Lokomotoraktivität im Vergleich zu Acepromazin allein (LOVE et al. 2012).

Die Kombination von Acepromazin mit Etorphin, bekannt als Immobilon®, wurde früher zur Immobilisation von Pferden und Ponies für kleinere chirurgische Eingriffe, Kastrationen, Tumorentfernung und Wundversorgung eingesetzt (JENKINS et al. 1972; SCHLARMANN et al. 1973; BOGAN et al. 1978; ROBERTSON 1987). Die Tiere sind innerhalb von 20 bis 60 Sekunden immobilisiert (JENKINS et al. 1972; SCHLARMANN et al. 1973; LEES und HILLIDGE 1975) und gehen nieder. Die Pferde sind für 50 bis 60 Minuten immobilisiert (MAC KENZIE 1977) und zeigen starken Muskeltremor (DOBBS und LING 1972; JENKINS et al. 1972; SCHLARMANN et al. 1973; HILLIDGE 1976; LEES und HILLIDGE 1976; ROBERTSON 1987; GASTHUYS et al. 1989) mit nach hinten gestrecktem Kopf, gestreckten Vordergliedmaßen und angebeugten Hintergliedmaßen (SCHLARMANN et al. 1973; LEES und HILLIDGE 1976; ROBERTSON 1987). Etorphin führt über eine Sympathikusstimulation zu einer ausgeprägten Tachykardie (DANIEL und LING 1972; DOBBS und LING 1972; JENKINS et al. 1972; SCHLARMANN et al. 1973; LEES und HILLIDGE 1975; HILLIDGE 1976; LEES und HILLIDGE 1976; MAC KENZIE 1977; ROBERTSON 1987; GASTHUYS et al. 1989) und Hypertension (DANIEL und LING 1972; SCHLARMANN et al. 1973; LEES und HILLIDGE 1975; HILLIDGE 1976; MAC KENZIE 1977). Zusätzlich tritt eine markante Atemdepression mit Zyanose und Cheyne-Stoke-Atmung auf (JENKINS et al. 1972; SCHLARMANN et al. 1973; HILLIDGE und LEES 1975a,b; HILLIDGE 1976; LEES und HILLIDGE 1976; MAC KENZIE 1977; HILLIDGE und LEES 1982; GASTHUYS et al. 1989). Immobilon® wird heutzutage noch zur Immobilisation von Wildtieren eingesetzt.

## **2.3 Gewebeblutfluss und Gewebesauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation**

### **2.3.1 Aufbau der Mikrozirkulation**

Die Mikrozirkulation ist das eigentliche Austauschgebiet für Flüssigkeiten, Nährstoffe, Gase und Stoffwechselprodukte zwischen dem Blut und dem Gewebe (SCHULTE 1998; LIEBICH 2010; SPERANDIO und BRANDES 2018). Andere Bezeichnungen dafür sind „Endstrombahn“ oder „terminale Strombahn“ (SCHULTE 1998). Histologisch besteht der afferente Schenkel der Mikrozirkulation aus Arteriolen, Metarteriolen und Kapillaren (SCHULTE 1998; LIEBICH 2010). Arteriolen sind die kleinsten arteriellen Gefäße (Durchmesser < 100 µm) und bestehen aus einem flachen, nicht gefensterter Endothel, einem dünnen Stratum subendotheliale, einer fragmentierten Membrana elastica interna und einer ein- bis dreilagigen kontinuierlichen Schicht glatter Muskelzellen (SCHULTE 1998; LIEBICH 2010; SPERANDIO und BRANDES

2018). Metarteriolen bestehen aus Endothel, einer Basalmembran und unregelmäßig verteilten glatten Muskelzellen. Die glatten Muskelzellen umfassen hier den Ursprung der meist rechtwinklig abgehenden Kapillaren und bilden dort eine Drosseleinrichtung (präkapillärer Sphinkter) (LANG 1977). Kapillaren (Haargefäße) sind zylindrische Gefäße mit einem Durchmesser von 4 - 8  $\mu\text{m}$  und einer Länge von 0,5 - 1 mm. Sie bestehen aus einem organspezifischen Endothel und einer Basalmembran (SCHULTE 1998; LIEBICH 2010). In Schleimhäuten ist das Endothel nicht fenestriert (Endothel von kontinuierlichem Typ) (LANG 1977).

An die Kapillaren schließt sich der venöse Kapillarschenkel an. Hier befinden sich einzelne Fenestrationsen zwischen den Endothelzellen und wenige Perizyten (LANG 1977; SCHULTE 1998). Postkapilläre Venolen entstehen aus dem Zusammenschluss mehrerer Kapillaren und sind 8 bis 30  $\mu\text{m}$  weit und ohne glatte Muskulatur (SPERANDIO und BRANDES 2018). Danach folgen die Sammelvenolen (Durchmesser 3 - 50  $\mu\text{m}$ ) mit einer geschlossenen Perizytenlage und vereinzelt Muskelzellen. Muskularisierte Venolen (Durchmesser 50 - 100  $\mu\text{m}$ ) mit einer ein- bis zweischichtigen Lage glatter Muskelzellen und kleine Sammelvenen folgen am Ende des venösen Schenkels (Durchmesser 100 - 300  $\mu\text{m}$ , mehrschichtige Muskelzellen) (LANG 1977; SCHULTE 1998). Betrachtet man die Verteilung des Blutvolumens in den verschiedenen Gefäßabschnitten, so befindet sich 75 % des Blutvolumens der Mikrozirkulation in den Venolen, 14 % in den Kapillaren und 11 % in den Arteriolen (SILBERNAGL und DESPOPOULOS 1991).

### **2.3.2 Regulation des Blutflusses in der Mikrozirkulation**

Die Durchblutung eines Organs wird von seinem Strömungswiderstand und vom Gefäßradius bestimmt (EHMKE 2018; SPERANDIO und BRANDES 2018). Der Gefäßradius wird über den Gefäßtonus reguliert und unterliegt neurogenen, physikalischen und endokrin/lokal-chemischen Einflüssen (SCHULTE 1998). In der Mikrozirkulation wird der Hauptwiderstand von den Arteriolen bestimmt. Diese werden daher auch als präkapilläre Widerstandsgefäße bezeichnet (SCHULTE 1998). Kapillaren besitzen hingegen selbst keine eigene Vasomotorik (SCHULTE 1998). Ihre Durchblutung erfolgt druckpassiv und in Abhängigkeit von der Durchblutung der präkapillären (Arteriolen, Sphinktergefäße) und postkapillären (Venolen) Widerstandsgefäße (SCHULTE 1998).

Der basale Gefäßtonus in Blutgefäßen beruht auf der aktiven, statischen Kontraktion der glatten Muskelzellen infolge der Aufdehnung durch den Blutdruck (myogener Tonus) (SPERANDIO und BRANDES 2018). Eine Erhöhung des Blutdrucks führt in den terminalen Arterien und Arteriolen zu einer weiteren dehnungsinduzierten Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (myogene Antwort, Bayliss-Effekt) (SPERANDIO und BRANDES 2018).

Das vegetative Nervensystem innerviert alle Anteile des Gefäßsystems und bedingt den neurogenen Gefäßtonus (EHMKE 2018S, SPERANDIO und BRANDES 2018). Varikositäten der sympathisch-adrenergen Nervenfasen bilden mit der Plasmamembran der glatten Gefäßmuskulatur synapsenähnliche Strukturen (SCHUBERT und BRANDES 2018). Hier und an den Endigungen der postganglionären sympathischen Axone werden die gespeicherten Transmitter Noradrenalin, ATP, Neuropeptid Y, Substanz P, Kinine und Serotonin freigesetzt (EHMKE 2018). Auf der Oberfläche der glatten Gefäßmuskulatur befinden sich sub- und extrasynaptisch  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren (GUIMARAES und MOURA 2001). Der Haupttransmitter Noradrenalin bindet vor allem an subsynaptische  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren, woraufhin über eine intrazelluläre Signalkaskade die Kontraktion der Muskelzelle ausgelöst wird. Infolge der Vasokonstriktion steigt der totale periphere Gefäßwiderstand und Blutdruck an (RUFFOLO 1985). Ein Teil des Noradrenalins bindet außerdem an präsynaptische  $\alpha$ -2-Adrenozeptoren und verhindert ein weiteres Ausschütten von Noradrenalin (Autoregulation) (SPERANDIO und BRANDES 2018).

In der glatten Gefäßmuskulatur existieren auch postjunktionale  $\alpha$ -2-Rezeptoren, die ebenso wie die  $\alpha$ -1-Rezeptoren zur Vasokonstriktion führen (KIOWSKI et al. 1983; RUFFOLO 1985; VAN ZWIETEN et al. 1986). Die  $\alpha$ -2-Rezeptoren befinden sich extrasynaptisch und werden durch zirkulierende Katecholamine, insbesondere Adrenalin, aktiviert (GUIMARAES und MOURA 2001).

Lokal wird der Gefäßtonus auch durch Endothelzellen beeinflusst (SPERANDIO und BRANDES 2018). Endothelzellen bilden eine Vielzahl vasodilatatorischer und -konstriktorischer Autakoide. Ein weiterer Mechanismus ist die als endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) beschriebene Reaktion: Die Hyperpolarisation der Endothelzelle z.B. durch Stimulation mit Acetylcholin wird direkt auf die darunterliegende Muskelzelle übertragen, woraufhin diese relaxiert. Zusätzlich schüttet das Endothel unter Ruhebedingungen kontinuierlich Stickstoffmonoxid (NO, endothelium-derived relaxing factor, EDRF) aus, welches in benachbarte Gefäßmuskelzellen diffundiert und diese ebenso relaxiert. NO wirkt der sympathisch-adrenergen Vasokonstriktion entgegen. Die basale NO-Freisetzung wird durch die Wandschubspannung an der Endothelzelloberfläche durch das strömende Blut sowie durch die Absenkung des Sauerstoffpartialdruckes verstärkt (SPERANDIO und BRANDES 2018).

Lokal vasodilatatorisch wirken auch die Erhöhung des  $\text{CO}_2$ -Partialdruckes bzw. der  $\text{H}^+$ -Konzentration, die Erhöhung der extrazellulären  $\text{K}^+$ -Konzentration und die Abnahme der arteriölen Sauerstoffpartialdruckes (metabolische Vasodilatation) (SPERANDIO und BRANDES 2018).

### **2.3.3 Gewebesauerstoffsättigung**

Die Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) ist ein Maß für den Grad der Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff und wird in Prozent (%) angegeben. In den Lungenkapillaren werden Sauerstoffmoleküle über Diffusion aufgenommen und an das Hämoglobin der Erythrozyten angelagert (Oxygenation) (JELKMANN 2018). Ein Hämoglobinmolekül kann dabei bis zu vier Sauerstoffmoleküle binden. Das oxygenierte Blut wird über die Arterien in die Mikrozirkulation der unterschiedlichen Gewebe und Organe transportiert, wo der Sauerstoff wieder vom Hämoglobin abgegeben wird und von den Zellen aufgenommen werden kann (Desoxygenation) (JELKMANN 2018).

Die Sauerstoffbindung des Blutes hängt vom Sauerstoffpartialdruck ab und verläuft in einer charakteristischen S-förmigen Kurve. Ist kein Sauerstoff vorhanden, liegt das Hämoglobin in desoxygenierter Form vor (Sauerstoffsättigung 0 %). Bei physiologischem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 90 bis 100 mm Hg ist das Hämoglobin zu über 97 % mit Sauerstoff gesättigt (JELKMANN 2018). Im gemischt-venösen Blut beträgt der Sauerstoffpartialdruck bei körperlicher Ruhe durchschnittlich 40 mm Hg, was einer Sauerstoffsättigung von 75 % entspricht. Die Messung der postkapillären Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ), also nach Sauerstoffextraktion, spiegelt den Rest-Sauerstoffgehalt wider und ist ein Maß für die Sauerstoffversorgung eines Gewebes (KRUG 2006). Hypoxie tritt bei einer Sauerstoffsättigung von unter 10 % ein (HARRISON et al. 1996). Der Zellstoffwechsel und damit verbunden auch die Zellfunktion kann bei Hypoxie für eine gewisse Zeit aufrechterhalten werden. Anhaltender Sauerstoffmangel führt jedoch zum Erlöschen der Zell- und letztendlich auch der Organfunktion (JELKMANN 2018).

### **2.3.4 Einfluss von $\alpha$ -2-Agonisten und Opioiden auf die Mikroperfusion**

Die zur Sedierung von Pferden eingesetzten  $\alpha$ -2-Agonisten haben einen biphasischen Effekt auf das Herz-Kreislauf-System (GUIMARAES und MOURA 2001). Zum einen aktivieren sie  $\alpha$ -2-adrenerge Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskulatur und vermitteln so über den Einstrom von Kalziumionen die Kontraktion der Muskelzellen (KIOWSKI et al. 1983; VAN ZWIETEN et al. 1986; HUNT et al. 1994; LINK et al. 1996; IIDA et al. 1999; GUIMARAES und MOURA 2001). Der Gefäßwiderstand und der Blutdruck steigen daraufhin signifikant an (STICK et al. 1987; RUTKOWSKI et al. 1991; SCHWARTZ und CLARK 1998; EDNER et al. 2002; KAWAAI et al. 2013; HOPSTER et al. 2017a). Der Blutfluss in der Mikrozirkulation nimmt infolge der Kontraktion der Arteriolen signifikant ab (HENNIG et al. 1995; EDNER et al. 2002; KAWAAI et al. 2013; HOPSTER et al. 2017a; NEUDECK et al. 2018). Als physiologische Reaktion auf den Blutdruckerhöhung wird kompensatorisch die Herzfrequenz gesenkt (Barorezeptorreflex). Zugleich wird zentral im Kreislaufzentrum der Sympathikuseinfluss durch die  $\alpha$ -2-Agonisten gesenkt und der Vagotonus überwiegt (SCHWARTZ und CLARK 1998). Die erniedrigte

Herzfrequenz senkt den Herzauswurf, was wiederum zur Abnahme der Durchblutung beiträgt (EDNER et al. 2002; KAWAAL et al. 2013). Die Gewebesauerstoffsättigung nimmt nach HOPSTER et al. (2017a) auch bei reduziertem Blutfluss nicht ab. Vermutlich sinkt der Sauerstoffverbrauch im Gewebe und der Blutfluss ist noch ausreichend um eine adäquate Gewebeoxygenation aufrecht zu erhalten (HOPSTER et al. 2017a). NEUDECK et al. (2018) wiesen hingegen eine signifikante Abnahme der Oxygenation nach. Bei gesenkter Sauerstoffzufuhr wird die Sauerstoffextraktion im Gewebe zwar initial kompensatorisch gesteigert (RISBERG et al. 2016; HOPSTER et al. 2017b); bei < 80 % arterieller Sauerstoffsättigung wird die Sauerstoffversorgung jedoch abhängig vom Sauerstoffzufluss (HOPSTER et al. 2017b).

Der Einfluss von Opioiden auf die Mikrozirkulation wurde bisher nur wenig untersucht. Auf die Kreislaufparameter Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Sauerstoffsättigung oder arterieller Sauerstoffpartialdruck haben Butorphanol und Morphin keinen Einfluss (ROBERTSON et al. 1981; ROBERTSON und MUIR 1983; CLARKE et al. 1991; NOLAN et al. 1991; RUTKOWSKI et al. 1991; HOFMEISTER et al. 2008). Ebenso hat Butorphanol keinen Einfluss auf den Blutfluss, den totalen peripheren Gefäßwiderstand und die Sauerstoffaufnahme in der Mikrozirkulation (STICK et al. 1989; STOCK et al. 2014).

## **2.4 Messung der Mikroperfusion und Oxygenierung mit dem O2C-Gerät**

### **2.4.1 Aufbau und Funktion des O2C-Gerätes**

Mithilfe des O2C (oxygen to see)-Gerätes kann in Echtzeit und nichtinvasiv der Blutfluss und die Gewebesauerstoffsättigung in der Mikroperfusion eines Gewebes bestimmt werden. Das O2C verbindet dabei zwei optische Messtechniken: die Weißlichtspektrometrie und das Laser-Doppler-Verfahren. Das Gerät besteht aus einer Computereinheit und einer optischen Sonde. Glasfasern im Sondenkopf strahlen Laser-Licht (Wellenlänge 830 nm) und Weißlicht (Wellenlänge 500 - 630 nm) in das Gewebe ein und detektieren das vom Gewebe veränderte Licht an der Gewebeoberfläche (KRUG 2006).

In der Weißlichtspektrometrie wird Weißlicht in das Gewebe eingestrahlt. Im Gewebe wird das Weißlicht an den Mitochondrien gestreut und läuft auf einem definierten Weg durch das Gewebe. Auf dem Weg durch das Gewebe kommt ein Teil des Weißlichtes mit den Erythrozyten im Kapillarnetzwerk in Kontakt und wird dort von dem Blutfarbstoff Hämoglobin absorbiert. In Abhängigkeit von der Sättigung des Blutes mit Sauerstoff absorbiert Hämoglobin unterschiedliche Wellenlängen und verändert somit das Spektrum des emittierten Weißlichtes. Das durch die Absorption vom Hämoglobin veränderte Weißlichtspektrum wird mit Referenzspektren für Hämoglobin verglichen. Hämoglobin, das zu 100 % gesättigt ist, hat eine hellrote Farbe, während sich die Farbe des Blutes bei abnehmender Sauerstoffsättigung

kontinuierlich in eine dunkelrote Farbe verändert. Aus dem Wellenlängen-Spektrum des Lichtes an der Gewebeoberfläche kann somit die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins  $SO_2$  in Prozent (%) bestimmt werden, da jeder Wert für die Sauerstoffsättigung einem spezifischen Absorptionsspektrum des Hämoglobins zugeordnet werden kann. Zugleich kann über den Grad der Lichtabschwächung die relative Hämoglobinmenge in arbiträren Einheiten (AU = arbitrary units) im Gewebe bestimmt werden. Je mehr Hämoglobin im Gewebe vorhanden ist, umso stärker wird das Weißlicht rot eingefärbt (KRUG 2006).

Beim Laser-Doppler-Verfahren wird Laserlicht in ein Gewebe eingestrahlt. Vereinfacht betrachtet ist Laserlicht gerichtetes, monochromatisches Licht, d.h. Licht einer einzigen Wellenlänge bzw. Frequenz. Trifft das Laserlicht auf einen sich bewegenden Erythrozyten, so werden die Lichtwellen in ihrer Frequenz verschoben, dies wird als Doppler-Effekt bezeichnet. An der Gewebeoberfläche wird das frequenzverschobene Laserlicht detektiert und die Differenz zwischen gesendeter und empfangener Frequenz bestimmt (Doppler-Shift). Aus der Frequenzverschiebung kann die Geschwindigkeit der Erythrozyten (in AU) bestimmt werden. Umso mehr Erythrozyten sich im Gewebe befinden und mit welcher Geschwindigkeit sie sich bewegen, umso mehr Licht erfährt einen Doppler-Shift. Der weit höhere Anteil des eingestrahnten Laserlichtes wird nicht an bewegten Erythrozyten gestreut und unverändert aus dem Gewebe zurückgestreut. Diese Tatsache macht sich das O2C zu Nutze und vergleicht den Anteil an frequenzverschobenem zu nicht veränderter Licht. Dieses Verhältnis wird vom O2C in den Wert „Flow“ (in AU) umgerechnet, der eine Angabe über den relativen Blutfluss im Gewebe darstellt (KRUG 2006).

### **2.4.2 Verwendung des O2C-Gerätes in Medizin und Forschung**

In der Humanmedizin wird das O2C vielseitig eingesetzt. Es wird zum Beispiel zur Überwachung der Blut- und Sauerstoffversorgung transplantierte Gewebe wie z.B. Hautlappen oder Lebertransplantaten, in der Neurochirurgie oder auch zum Monitoring der Wundheilung genutzt (KLEIN et al. 2010; LI et al. 2017; SOMMER et al. 2017; ROTHER und LANG 2018).

Beim Pferd wurde das O2C bisher nur in der Forschung eingesetzt. HOPSTER et al. (2015) nutzten als Erste die Kombination aus Laser-Doppler-Flowmetrie und Weißlichtspektroskopie zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Inhalationsanästhetikakonzentrationen auf den intestinalen Blutfluss und die Oxygenation. Untersuchungen zum Einfluss von  $\alpha$ -2-Agonisten, Vasopressoren, kontrollierter Hypoxämie und Hypovolämie und positiver-end-expiratorischer-Druckbeatmung auf die intestinale Mikroperfusion folgten (HOPSTER et al. 2017a,b,c; DANCKER et al. 2018; NEUDECK et al. 2018; WITTENBERG-VOGES et al. 2018). MIRLE et al. (2017) untersuchten die intestinale Sauerstoffsättigung in Relation zur Darmwanddicke beim akut kolikkranken Pferd. HOPSTER et al. (2018) wiesen eine

signifikante Korrelation zwischen dem Blutfluss an der Maulschleimhaut und dem Blutfluss am Dünn- und Dickdarm nach. Demzufolge ist kein direkter Zugang mehr zum Messen der intestinalen Mikroperfusion nötig und die Messung am wachen oder sedierten Pferd ist möglich. Veränderungen der intestinalen Mikroperfusion können so frühzeitig erkannt und optimiert werden, was wiederum zu einem verbesserten Patientenoutcome führt (HOPSTER et al. 2018).

### **3 Material und Methode**

#### **3.1 Probanden**

Bei den Probanden handelte es sich um 24 Pferde in Privatbesitz, die in der Klinik für Pferde Chirurgie, Orthopädie der Justus-Liebig-Universität Gießen für elektive Operationen am stehenden, sedierten Pferd vorgestellt wurden. Bei den Operationen handelte es sich ausschließlich um laparoskopische Eingriffe. Nur gesunde Pferde ohne Anzeichen einer akuten Erkrankung wurden ausgewählt. Alle Pferde erhielten bis zur Operation freien Zugang zu Wasser und 48 bis 12 Stunden vor der Operation eine laxierende Fütterung mit Heucobs. Das Versuchsvorhaben wurde beim Regierungspräsidium Gießen - Dezernat V 54 - Veterinärwesen und Verbraucherschutz angezeigt (AktENZEICHEN V 54 - 19 c 20 15 h 02 Gi 18/12 KTV 13/2018).

#### **3.2 Versuchsvorbereitung**

##### **3.2.1 Wiegen**

Das Körpergewicht der Probanden wurde am Vortag der Operation mithilfe einer Pferdewaage (EziWeigh 2, TRU-TEST®, Neuseeland) in Kilogramm bestimmt.

##### **3.2.2 Bestimmen des Schweifwurzelumfanges**

Der Umfang der Schweifwurzel wurde mit einem handelsüblichen Maßband gemessen und protokolliert.

##### **3.2.3 Klinische Untersuchung**

Am Tag der Untersuchung wurde die Allgemeingesundheit und Operationsfähigkeit mit einer Allgemeinen klinischen Untersuchung und einer Blutuntersuchung (Leukozytenzahl, Hämatokrit, Gesamteiweiß) überprüft.

##### **3.2.4 Invasive Instrumentierung**

Unmittelbar vor der Operation wurde eine Jugularvene zur aseptischen Katheterisierung vorbereitet. Hierfür wurde im Übergang des oberen zum mittleren Drittel die Haut auf einer Fläche von ca. 6 x 8 cm geschoren und gereinigt. Anschließend wurde ein Venenverweilkatheter (WVI PU Soft Venenverweilkanüle 12G Länge 80 mm soft, Walter GmbH, Deutschland) in die Vene eingebracht. Dieser Katheter diente der weiteren Applikation von Medikamenten und Infusionen.

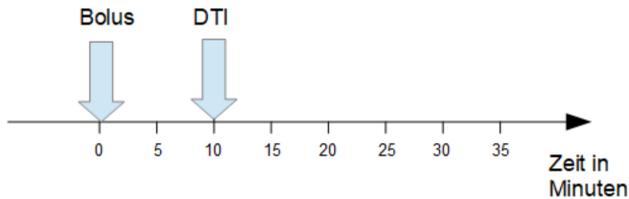
### 3.3 Einteilung der Versuchsgruppen

Die Probanden wurden randomisiert und verblindet in zwei Versuchsgruppen eingeteilt: Gruppe A und Gruppe K. Für die Operation wurden beide Gruppen mit Detomidin und Butorphanol sediert und anschließend an eine Dauertropfinfusion mit Detomidin und Butorphanol angeschlossen. Pferde der Gruppe A erhielten zusätzlich zum oben beschriebenen Sedierungsprotokoll Acepromazin. Pferde der Gruppe K erhielten nur Detomidin und Butorphanol. Die Einteilung der Probanden in die zwei Gruppen erfolgte als einfache Blindstudie. Dabei wählte die Betreuerin eine der beiden Gruppen durch blinde Entnahme eines Zettels aus einem blickdichten Stoffbeutel ohne den Zettel danach zurückzulegen. Der Beutel enthielt je 12 Zettel mit der Beschriftung „+ ACP“ und 12 Zettel mit der Beschriftung „ohne ACP“. So wurde bei jeder Sedation weiter verfahren bis der Beutel leer war. Die Beschriftung „+ ACP“ bedeutete die Zuteilung zu Gruppe A, die Beschriftung „ohne ACP“ Zuteilung zu Gruppe K. Die Betreuerin notierte Patient- und Besitzername, das Datum und die Gruppenzuteilung in ein für die Untersucherin nicht einzusehendem Protokoll.

### 3.4 Sedierungsprotokoll

Das Sedierungsprotokoll bestand bei beiden Gruppen aus einer Bolussedation und einer Dauertropfinfusion. Pferde der Gruppe A wurden initial mit Detomidin (Cepesedan® 10 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Deutschland) in der Dosierung 0,01 mg/kg und Butorphanol (Butorgesic® 10 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Deutschland) in der Dosierung 0,01 mg/kg und zusätzlich Acepromazin (Neurotranq® 10 mg/ml, Alfasan, Niederlande) in der Dosierung 0,05 mg/kg intravenös sediert. Pferde der Gruppe K wurden initial mit Detomidin (Cepesedan® 10 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Deutschland) in der Dosierung 0,01 mg/kg und Butorphanol (Butorgesic® 10 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Deutschland) in der Dosierung 0,01 mg/kg i.v. sediert. Zu Beginn der Operation wurden die Pferde von der Betreuerin und einer Hilfsperson in der Box sediert (s. Abb. 3.1) und im Anschluss in den Stand im Operationsraum geführt. Die Sedation wurde bei beiden Gruppen mit der Dauertropfinfusion 0,33 µg/kg/min Detomidin (Cepesedan® 10 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Deutschland) und 25 µg/kg/h Butorphanol (Butorgesic® 10 mg/ml, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Deutschland) aufrecht erhalten. Die Dauertropfinfusion wurde 10 Minuten nach der Bolussedation gestartet (s. Abb. 3.1). Hierfür wurde die für 60 Minuten benötigte Menge von Detomidin und Butorphanol in 500 ml Natriumchloridlösung (Isotonische Natriumchlorid-Lösung 0,9 % ad us.vet. B. Braun Vet Care, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) verdünnt und mit einer Infusionspumpe (scil InfuVet ad us. Vet., scil animal care company GmbH, Deutschland) infundiert. Alle Pferde

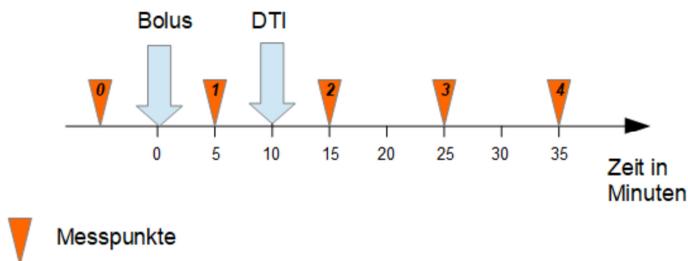
wurden zusätzlich mit einer balancierten Elektrolytlösung (Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann B. Braun Vet Care, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) im Erhaltungsbedarf (2 - 5 ml/kg/h) infundiert.



**Abbildung 3.1:** Sedierungsprotokoll im Zeitverlauf.  
Bolus - Bolussedation; DTI - Dauertropfinfusion.

### 3.5 Messprotokoll

Das Messprotokoll bestand aus einer Basismessung und vier Verlaufsmessungen. Die gemessenen Parameter sind unter 3.6 aufgeführt. Unabhängig vom Operationsbeginn und vor jeglicher Medikamentengabe wurde morgens am Tag der Operation die Messung der Basiswerte in der Box des Pferdes durchgeführt. Die Basismessung wurde als Messpunkt 0 definiert (s. Abb. 3.2). Die nächste Messung erfolgte im Untersuchungs- und Operationsstand fünf Minuten nach der Bolussedation und wurde als Messpunkt 1 definiert. Die weiteren Messungen erfolgten im Abstand von 10 Minuten zum jeweils vorherigen Messzeitpunkt und wurden als Messpunkte 2, 3 und 4 definiert (s. Abb. 3.2). Die Messungen wurden während der Vorbereitung des Patienten für die Operation, d.h. während der aseptischen Waschung bis hin zum Setzen der Lokalanästhesien und Abdecken des Operationsfeldes durchgeführt und vor dem Einführen der Trokare gestoppt.



**Abbildung 3.2:** Messprotokoll und Sedierungsprotokoll im Zeitverlauf.

### 3.6 Gemessene Parameter

Folgende Parameter wurden an den jeweiligen Messpunkten gemessen und aufgezeichnet: die Kopfhöhe über dem Boden, die Tiefe und Qualität der Sedation, die Herzfrequenz (HF) und der systolische, mittlere und diastolische indirekte arterielle Blutdruck (SAP, MAP, DAP). Zur Bestimmung der Mikroperfusion wurde die Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) und der Blutfluss (Flow) an der Maulschleimhaut gemessen.

#### 3.6.1 Kopfhöhe über dem Boden

Die Kopfhöhe des Pferdes über dem Boden („head height above ground“ = HHAG) wurde mittels eines freistehenden Messstabes ermittelt. Der Messstab wurde ca. 30 cm seitlich und 50 cm rostral des Ohrgrundes der Pferde platziert und die Höhe (in cm) des am hängenden Pferdekopfes tiefsten Kopfpunktes abgelesen. Für die Basismessung wurde der wache, nicht sedierte Proband initial 10 Minuten beobachtet und die HHAG drei Mal im Abstand von drei Minuten abgelesen und protokolliert. Zu den anderen Messpunkten wurde die HHAG jeweils drei Mal vor den anderen Messungen bestimmt und protokolliert. Dazu wurde der Pferdekopf aus seiner Aufhängung im Zahnhalter gelöst und die Vordertür des Untersuchungsstandes geöffnet um ein Freihängen des Kopfes zu ermöglichen.

#### 3.6.2 Tiefe und Qualität der Sedation

Die Tiefe und Qualität der Sedation wurde zu den jeweiligen Messpunkten anhand eines Beurteilungsbogens (Sedationstiefe nach MARLY et al. 2014) bewertet und notiert. Der Pferdekopf wurde währenddessen nicht fixiert.

<b>Score zur Beurteilung Tiefe der Sedation</b>	<b>Wert</b>
<b>Verhalten</b>	
nervös	0
ruhig	1
sediert	2
tief sediert	3
<b>Standfestigkeit/ Ataxie</b>	
keine Ataxie, Pferd belastet Gliedmaßen gleichmäßig	0
ggr. Ataxie, leichtes Schwanken, Pferd lehnt sich gelegentlich leicht stützend an den Untersuchungsstand, überkreuzte Gliedmaßen	1
mgr. Ataxie, Pferd knickt gelegentlich in den Gliedmaßen ein, sucht permanente Stütze am Untersuchungsstand	2
hgr. Ataxie, Pferd droht nieder zu gehen, lehnt am Stand, knickt permanent in den Gliedmaßen ein, selbständiges Stehen kaum möglich	3
Pferd geht nieder	4

<b>Kopf</b>	
bewegend, reagierend auf externe Stimuli	0
ruhig	1
<b>Augen</b>	
normal	0
leicht geschlossen	1
<b>Ohren</b>	
bewegend	0
nicht bewegend, auf Stimuli reagierend	1
nicht auf Stimuli reagierend	2
<b>Maximale Gesamtzahl</b>	<b>11</b>

<b>Score zur Beurteilung Qualität der Sedation</b>	<b>Wert</b>
<b>Vorwärtsdrängen</b>	
ruhiger Stand	0
ggr. Vorwärtsdrängen, 1x/min	1
mgr. Vorwärtsdrängen, 2-3x/min	2
hgr. Vorwärtsdrängen, >3x/min	3
<b>Kopfschütteln/ Kopfzucken</b>	
Kopf ruhig	0
ggr. Kopfschütteln, 1x/min	1
mgr. Kopfschütteln, 2-3x/min	2
hgr. Kopfschütteln, >3x/min	3
<b>Naseschütteln/ Nasezucken</b>	
Nase normal	0
ggr. Naseschütteln, 1x/min	1
mgr. Naseschütteln, 2-3x/min	2
hgr. Naseschütteln, > 3x/min	3
<b>Maximale Gesamtzahl</b>	<b>9</b>

### 3.6.3 Mikroperfusion

Die Mikroperfusion der Maulschleimhaut wurde mit dem O2C-Gerät (LEA Medizintechnik GmbH, Deutschland) gemessen. Zu jedem Messpunkt wurde die Sonde (Modell LFX-33, Eindringtiefe 2,1 mm) drei Mal für 30 Sekunden an die Schleimhaut angelegt. Dazu klappte

die Untersucherin die Unterlippe des Pferdes herunter und platzierte die Messsonde des O2C-Gerätes mit Mittel- und Zeigefinger mit gleichmäßigem, geringem Druck auf der unpigmentierten Schleimhaut. Das O2C-Gerät bestimmte alle 25 Millisekunden die Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) und den Blutfluss (Flow) im Gewebe. Die Datensätze wurden gespeichert und entsprechend der Messpunkte beschriftet.

### **3.6.4 Weitere Messungen**

Bei allen Pferden wurde das Elektrokardiogramm (modifizierte bipolare Brustwandableitung) angelegt und während der Versuchsdauer überwacht (Datex Ohmeda, GE Healthcare GmbH, Deutschland). Die Herzfrequenz (HF) wurde zu jedem Messpunkt abgelesen und protokolliert. Das Herz wurde auskultatorisch auf Rhythmus, Abgesetztheit und Nebengeräusche der Herztöne untersucht.

Der arterielle Blutdruck wurde indirekt mit einer Blutdruckmanschette (GE Critikon Dura-Cuf®, GE Healthcare GmbH, Deutschland) an der Arteria coccygea bestimmt. Die Größe der Blutdruckmanschette wurde nach dem Verhältnis der Manschettenweite zum Schweifwurzelumfang (40 - 60%) und der Manschettenlänge (Manschettengröße 12 - 19 cm oder Manschettengröße 17 - 25 cm) gewählt. Die Blutdruckmessung wurde zu jedem Messpunkt manuell am Überwachungsmonitor initialisiert und die ermittelten Werte für den systolischen (SAP), mittleren (MAP) und diastolischen (DAP) Blutdruck protokolliert. Für die Basismessung wurde der Blutdruck dreimal im Abstand von 2 Minuten gemessen.

### **3.7 Datenauswertung und Statistik**

Die Höhe des Kopfes über dem Boden wurde zu jedem Messpunkt aus den drei Werten gemittelt und in eine Tabelle eingetragen (Open Office Calc). Die relative Kopfhöhe der Pferde in Bezug auf die Kopfhöhe der Basismessung (in Prozent) wurde in einer weiteren Tabelle berechnet und zur statistischen Auswertung genutzt. Die jeweiligen Werte der Scores für die Tiefe und Qualität der Sedation sowie die jeweiligen Gesamtzahlen wurden ebenfalls tabellarisch dokumentiert. Die Daten des O2C-Gerätes wurden in eine Tabelle übertragen (Open Office Calc) und die drei Datensätze einer Messung arithmetisch gemittelt, sodass pro Messpunkt ein Wert für den Blutfluss und ein Wert für die Sauerstoffsättigung erhalten wurde. Die Werte der Herzfrequenz- und Blutdruckmessungen wurden ebenfalls in eine Tabelle übertragen. Die Blutdruckwerte der Basismessung wurden arithmetisch gemittelt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware Stata 16.1 (StataCorp LLC, College Station, USA) und SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, USA). Die Unterschiede zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten wurden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit linearen gemischten Modellen für die kontinuierlichen abhängigen

Variablen (Prozedur mixed, REML, Berechnung der Freiheitsgrade nach Satterthwaite als Korrektur für kleine Fallzahlen) analysiert. Die Scores wurden als Zählvariablen interpretiert und mit Poisson-Modellen analysiert (Prozeduren xtpoisson, GEE, robuste Standardfehler für mögliche Verletzungen von Voraussetzungen).

Die modellbasierten Schätzer der Mittelwerte für die Gruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden substantiell interpretiert (margins, estimated marginal means). Zusätzlich zu den Haupteffekten Gruppe und Zeit wurde die Interaktion Gruppe\*Zeit analysiert. Unabhängig vom Ergebnis der Testung der Interaktion wurden die Gruppenvergleiche separat zu den einzelnen Zeitpunkten angefordert. Bei signifikanten Zeiteffekten wurden zusätzlich paarweise Zeitvergleiche zu den einzelnen Gruppen angefordert. Diese Tests wurden aufgrund der geringen Teststärke (=power) nicht für Multiples Testen korrigiert und sollten, wenn sie signifikant ausfallen, mit Vorsicht und eher explorativ interpretiert werden.

In den vorbereitenden Tests zeigten die kontinuierlichen Variablen Alter, Geschlecht und Verhältnis Blutdruckmanschette zu Schweifumfang teils deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. In Bezug auf Gewicht waren die Unterschiede mittelstark ( $r=0,3$ ) und in Bezug auf Verhältnis Blutdruckmanschette zu Schweifumfang sogar eher stark ( $r=0,45$ ). Daher wurde das Gewicht als Kontrollvariable in die statistischen Modelle aufgenommen. Für die Auswertung des Blutdrucks wurde zusätzlich das Verhältnis Blutdruckmanschette zu Schweifumfang berücksichtigt, da die Größe der Blutdruckmanschette den gemessenen Blutdruckwert beeinflusst. Die Daten wurden auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) überprüft.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probanden

Bei den Probanden handelte es sich um 13 Warmblutpferde, 3 Ponies, 2 Appaloosa, 2 Haflinger, 1 Araber-Mix, 1 Friesse, 1 Lusitano und 1 Tinker. Davon waren 4 Pferde Hengste, 9 Wallache, 10 Stuten und 1 Pseudohermaphrodit masculinus. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Alter und im Gewicht. Das Gewicht zeigte mittelstarke ( $r=0,3$ ) Unterschiede zwischen den Gruppen (Korrelation nach Pearson). In Gruppe A war der leichteste Proband (Tier Nr. 2, 267 kg), in Gruppe K der schwerste (Tier Nr. 15, 722 kg). Insgesamt wurden 7 Ovariectomien, 6 diagnostische Laparoskopien, 4 Verschlüsse des Milz-Nieren-Raumes, 3 Kryptorchidektomien und je 2 laparoskopische Kastrationen und Ovariohysterektomien durchgeführt.

	Gruppe A	Gruppe K
Probandenzahl (n)	12	12
Alter (Jahren)	10,4 ± 6,3 (2-22)	12,1 ± 5,2 (3-20)
Gewicht (kg)	462 ± 96 (267-584)	524 ± 105 (355-722)
Geschlecht		
Hengst	2	2
Wallach	3	6
Stute	6	4
Pseudohermaphrodit masculinus	1	0

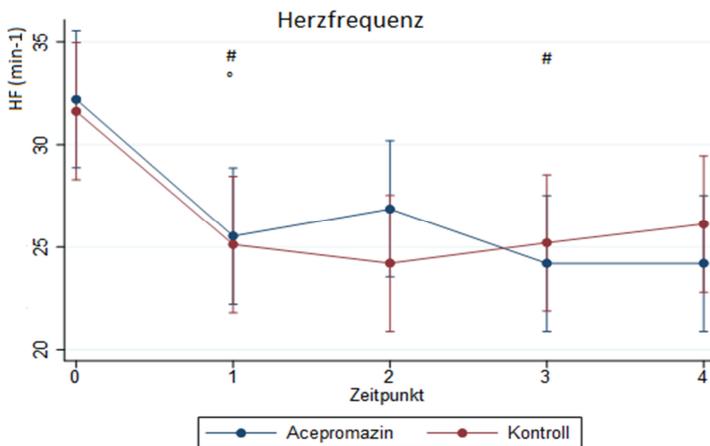
**Tab. 4.1:** Tabellarische Darstellung der Probandenzahl (n), des mittleren Alters [Jahren] mit Standardabweichung und Spannweite, des mittleren Gewichtes [kg] mit Standardabweichung und Spannweite und der Geschlechtsverteilung beider Gruppen. Gruppe A = Acepromazingruppe, Gruppe K = Kontrollgruppe.

## 4.2 Globale Kreislaufparameter

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Basismessungen der globalen Kreislaufparameter. Die Ergebnisse der globalen Kreislaufparameter für jeden Messpunkt sind zusammen mit den Ergebnissen der Mikroperfusion als Tabelle (Anhang1) im Anhang aufgeführt.

### 4.2.1 Herzfrequenz

Insgesamt über alle Zeitpunkte hinweg unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant in der Herzfrequenz. Nach der Bolus sedation sank die Herzfrequenz in beiden Gruppen signifikant im Vergleich zur Basismessung (Zeitpunkt 1) ab ( $p < 0,001$ ). Einen weiteren signifikanten Abfall verzeichnete Gruppe A zum Zeitpunkt 3 im Vergleich zum Zeitpunkt 2 ( $p = 0,045$ ). Insgesamt unterschied sich die Entwicklung der Herzfrequenz in beiden Gruppen nicht signifikant.



**Abb. 4.1:** Darstellung der Herzfrequenz (HF [Schläge/min]) zu den Zeitpunkten 0 - 4.

Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.

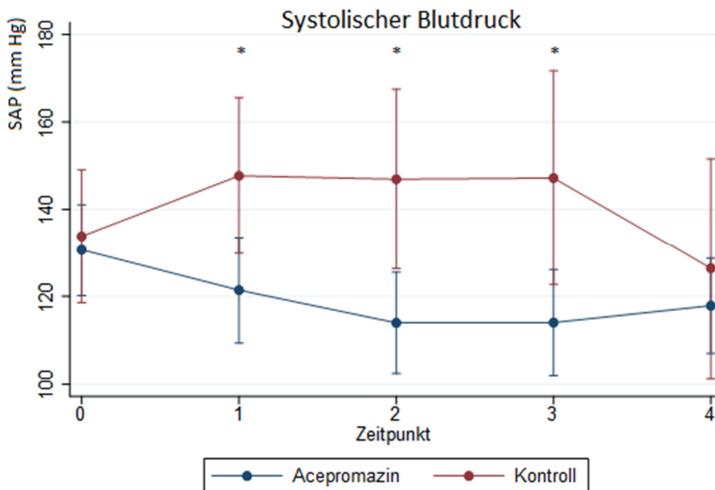
n A,0-4=12 (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12); n K,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =12).

# signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied in Gruppe A.

° signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied in Gruppe K.

#### 4.2.2 Systemischer Blutdruck

Insgesamt über alle Zeitpunkte hinweg gab es einen signifikanten Unterschied im systolischen (SAP) und diastolischen (DAP) Blutdruck in den beiden Gruppen ( $p=0,004$ ;  $p=0,007$ ). Der SAP und DAP war in Gruppe A signifikant niedriger als in Gruppe K. Direkt nach der Bolus sedation zeigten beide Gruppen einen signifikant unterschiedlichen SAP (Zeitpunkt 1) ( $p=0,019$ ). Der SAP in Gruppe A war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Auch zu den Zeitpunkten 2 und 3 erreichte Gruppe A signifikant niedrigere SAP als Gruppe K ( $p=0,007$ ;  $p=0,019$ ). In beiden Gruppen traten keine signifikanten Änderungen über die Zeit auf und der Verlauf des SAP war nicht signifikant unterschiedlich.



**Abb. 4.2:** Darstellung des systolischen Blutdruckes (SAP [mm Hg]) zu den Zeitpunkten 0 - 4. Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariablen Gewicht und Verhältnis Manschettenweite zu Schweifwurzelumfang mit 95 % Konfidenzintervall nach Ausschluss der Ausreißer Tier Nr. 8, Zeitpunkt 0; Tier Nr. 14, Zeitpunkte 3 u.4, Tier Nr. 22, Zeitpunkt 4.

n A,0 =11 (Anzahl Probanden Gruppe A zum Zeitpunkt 0 =11); n K,0 =12 (Anzahl Probanden Gruppe K zum Zeitpunkt 0 =12);

n A,1 =8; n K,1 =8;

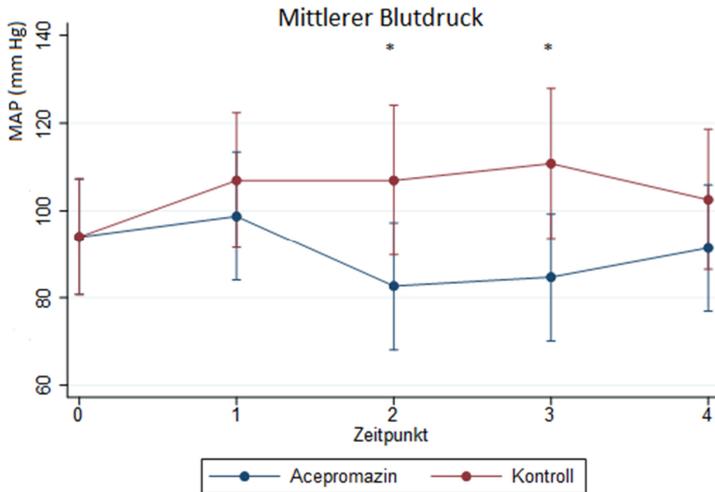
n A,2 =9; n K,2 =6;

n A,3 =8; n K,3 =4;

n A,4 =10; n K,4 =4.

\* signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

Der mittlere Blutdruck (MAP) unterschied sich insgesamt über alle Zeitpunkte hinweg nicht signifikant in den Gruppen. Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Veränderungen des MAP über die Zeit. Nach der Bolussedation stieg der MAP in beiden Gruppen nicht signifikant an (Zeitpunkt 1). An den Zeitpunkten 2 und 3 traten signifikante Unterschiede in beiden Gruppen auf ( $p=0,040$ ;  $p=0,027$ ). Der MAP in Gruppe A war signifikant niedriger als in Gruppe K.



**Abb. 4.3:** Darstellung des mittleren Blutdruckes (MAP [mm Hg]) zu den Zeitpunkten 0 - 4. Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariablen Gewicht und Verhältnis Manschettenweite zu Schweißwurzelumfang mit 95 % Konfidenzintervall.

n A,0 =12 (Anzahl Probanden Gruppe A zum Zeitpunkt 0 =12); n K,0 =12 (Anzahl Probanden Gruppe K zum Zeitpunkt 0 =12);

n A,1 =9; n K,1 =8;

n A,2 =9; n K,2 =6;

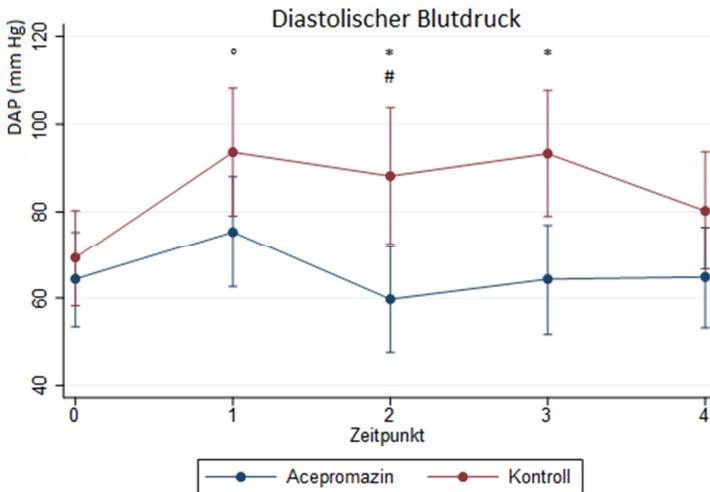
n A,3 =9; n K,3 =6;

n A,4 =9; n K,4 =7.

\* signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

Insgesamt über alle Zeitpunkte betrachtet unterschieden sich die Gruppen signifikant im diastolischen Blutdruck ( $p=0,007$ ). Gruppe A zeigte signifikant niedrigere DAP als Gruppe K. Zu den Zeitpunkten 2 und 3 war der DAP in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,006$ ;  $p=0,004$ ). Beide Gruppen zeigten signifikante Änderungen über die Zeit ( $p=0,006$ ). In Gruppe K stieg der DAP nach der Bolus sedation signifikant an (Zeitpunkt 1) ( $p=0,001$ ). Gruppe A verzeichnete nach Start der Dauertropfinfusion (Zeitpunkt 2) einen signifikanten Abfall des DAP im Vergleich zu Zeitpunkt 1 ( $p=0,023$ ).

Zusammengefasst gab es nur an den Zeitpunkten 2 und 3 signifikante Unterschiede im SAP, MAP und DAP zwischen den Gruppen. Die Blutdrücke in Gruppe A waren zu diesen Zeitpunkten jeweils signifikant niedriger als in Gruppe K. Der SAP und MAP änderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant über die Zeit, lediglich beim DAP gab es in beiden Gruppen einen signifikanten Zeiteffekt ( $p=0,006$ ). Der Verlauf der jeweiligen Blutdrücke unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant.



**Abb. 4.4:** Darstellung des diastolischen Blutdruckes (DAP [mm Hg]) zu den Zeitpunkten 0 - 4. Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariablen Gewicht und Verhältnis Manschettenweite zu Schweißwurzelumfang mit 95 % Konfidenzintervall.

$n_{A,0}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zum Zeitpunkt 0 =12);  $n_{K,0}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zum Zeitpunkt 0 =12);

$n_{A,1}=8$ ;  $n_{K,1}=6$ ;

$n_{A,2}=9$ ;  $n_{K,2}=5$ ;

$n_{A,3}=8$ ;  $n_{K,3}=6$ ;

$n_{A,4}=10$ ;  $n_{K,4}=7$ .

\* signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

# signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied in Gruppe A.

° signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied in Gruppe K.

#### **4.2.3 Verhältnis Manschettenweite zu Schweifwurzelumfang**

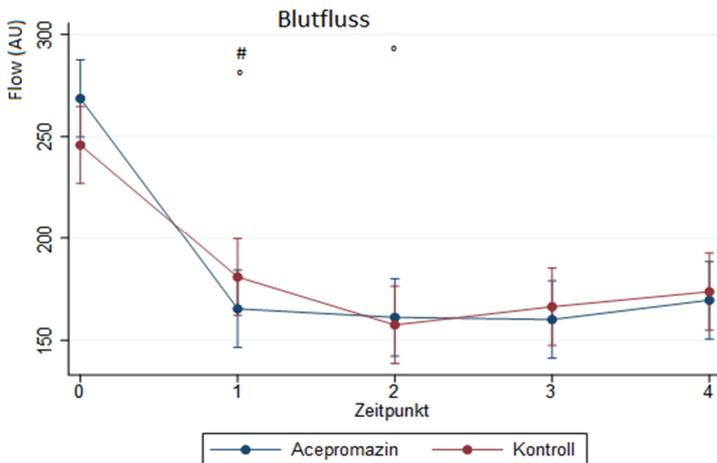
Das Verhältnis der Weite der Blutdruckmanschette zum Schweifwurzelumfang war in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,027$ ). In Gruppe A betrug es  $52,1 \pm 3,4$  % und in Gruppe K  $47,9 \pm 5,1$  %.

### 4.3 Mikroperfusion

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Basismessungen der Mikroperfusion. Die Ergebnisse der Mikroperfusion für jeden Messpunkt sind tabellarisch (Anhang 1) im Anhang aufgeführt.

#### 4.3.1 Blutfluss

Der Blutfluss in beiden Gruppen unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant. Nach der Bolussedation sank der Blutfluss in beiden Gruppen signifikant (Zeitpunkt 1) ( $p < 0,001$ ). Gruppe K zeigte einen weiteren signifikanten Abfall des Blutflusses nach Start der Dauertropfinfusion (Zeitpunkt 2) im Vergleich zu Zeitpunkt 1 ( $p = 0,037$ ). Die Entwicklung des Blutflusses verlief in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.



**Abb. 4.5:** Darstellung des Blutflusses (Flow [AU]) zu den Zeitpunkten 0-4.

Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.

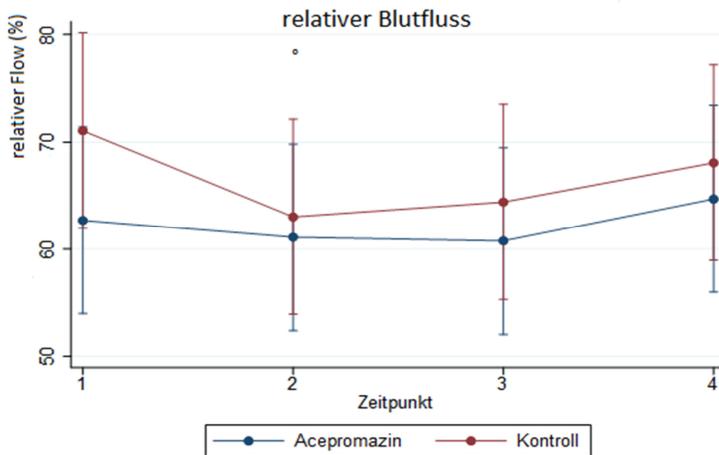
$n_{A,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 = 12);  $n_{K,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 = 12).

# signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied in Gruppe A.

° signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied in Gruppe K.

### 4.3.2 Relativer Blutfluss

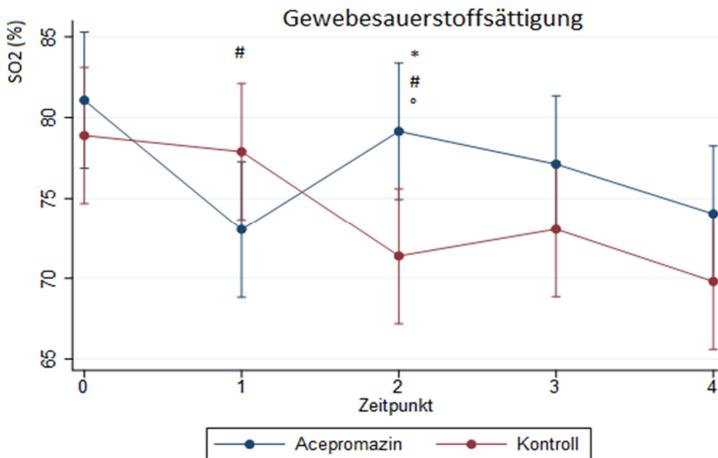
Die beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant im relativen Blutfluss. Der Wert der Basismessung wurde als 100 % definiert. Nach der Bolussedation ist der relative Blutfluss in beiden Gruppen gesunken (Zeitpunkt 1). In Gruppe K sank der relative Blutfluss nach Start der Dauertropfinfusion signifikant ab (Zeitpunkt 2) ( $p=0,021$ ). Der Verlauf des Blutflusses während der Sedation war nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen. Ein Pferd der Gruppe K (Tier Nr. 20) zeigte erheblich abweichende Werte des relativen Blutflusses und wurde ausgeschlossen.



**Abb. 4.6:** Darstellung des relativen Blutflusses (relativer Flow [%]) in Relation zum Basiswert (Zeitpunkt 0) zu den Zeitpunkten 1 - 4. Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.  $n_{A,0-4}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12);  $n_{K,0-4}=11$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =11). ° signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied in Gruppe K.

### 4.3.3 Gewebesauerstoffsättigung

Insgesamt unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant in der Gewebesauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>). In beiden Gruppen gab es signifikante Änderungen über die Zeit ( $p < 0,001$ ) und die Entwicklung über die Zeit verlief signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Nach der Bolussedation (Zeitpunkt 1) sank die SO<sub>2</sub> in Gruppe A signifikant im Vergleich zur Basismessung ( $p < 0,001$ ) und stieg zum Zeitpunkt 2 wieder signifikant an ( $p = 0,003$ ). In Gruppe K sank die SO<sub>2</sub> nach der Bolussedation nicht signifikant (Zeitpunkt 1). Nach Start der Dauertropfinfusion (Zeitpunkt 2) fiel die SO<sub>2</sub> in Gruppe K signifikant im Vergleich zu Zeitpunkt 1 ab ( $p = 0,002$ ). Zum Zeitpunkt 2 war die SO<sub>2</sub> in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p = 0,012$ ). Die SO<sub>2</sub> war hier in Gruppe A signifikant höher als in Gruppe K. Im weiteren Verlauf nahmen die Werte in beiden Gruppen zum Messpunkt 4 ab.



**Abb. 4.7:** Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> [%]) zu den Zeitpunkten 0 - 4. Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.

n A,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12); n K,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =12).

\* signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

# signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied in Gruppe A.

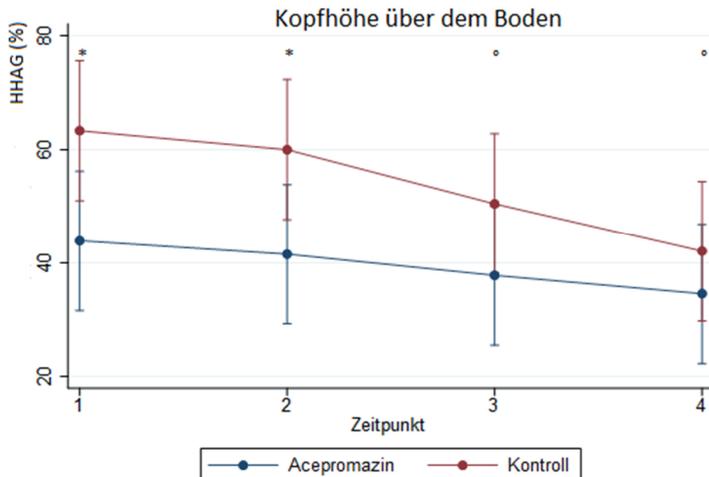
° signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied in Gruppe K.

#### 4.4 Tiefe der Sedation

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Basismessung der Tiefe der Sedation. Die Ergebnisse der Tiefe der Sedation für jeden Messpunkt sind zusammen mit den Ergebnissen der Qualität der Sedation als Tabelle (Anhang 2) im Anhang aufgeführt.

##### 4.4.1 Kopfhöhe über dem Boden

Die Kopfhöhe über dem Boden („head height above ground“ = HHAG) unterschied sich insgesamt über die Zeit hinweg nicht signifikant zwischen den Gruppen. Der Wert der Basismessung wurde als 100 % definiert. Nach der Bolussedation ist die HHAG in beiden Gruppen gesunken. Gruppe A erreichte hier eine signifikant niedrigere HHAG als Gruppe K ( $p=0,032$ ). Auch zum Zeitpunkt 2 war die HHAG in Gruppe A signifikant niedriger als in Gruppe K ( $p=0,041$ ). Der Verlauf der HHAG war nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen: in beiden Gruppen sank die Kopfhöhe während der weiteren Sedation kontinuierlich ab. In Gruppe K nahm die Kopfhöhe zwischen den Messpunkten 2 und 3 und zwischen den Messpunkten 3 und 4 signifikant ab ( $p=0,012$ ;  $p=0,027$ ). Die niedrigsten Kopfhöhen wurden am Ende der Messungen (Messpunkt 4) beobachtet.



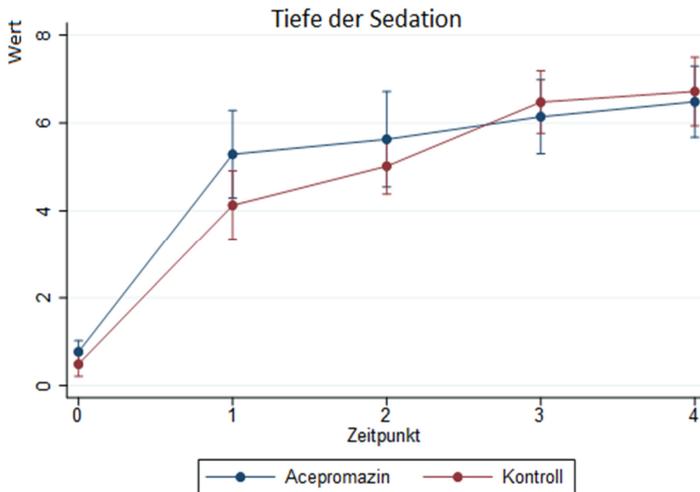
**Abb. 4.8:** Darstellung der prozentualen Veränderung der Kopfhöhe über dem Boden (HHAG [%]) in Relation zum Basiswert (Zeitpunkt 0) zu den Zeitpunkten 1 - 4. Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.  $n_{A,0-4}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12);  $n_{K,0-4}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =12).

\* signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

° signifikanter ( $p<0,05$ ) Unterschied in Gruppe K.

#### 4.4.2 Score Tiefe der Sedation

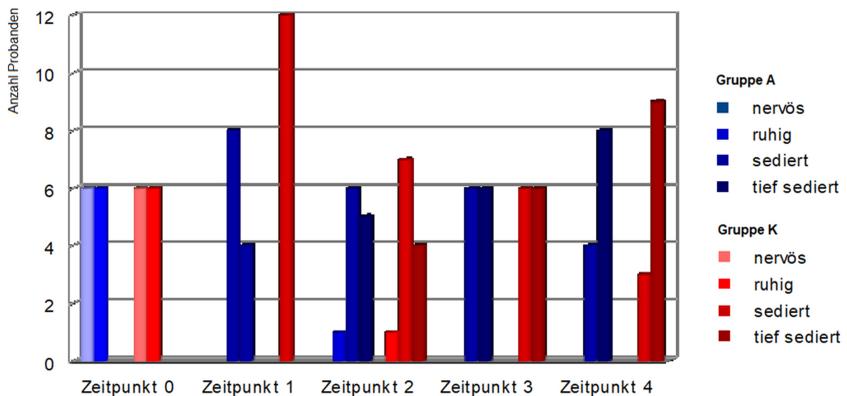
Die maximal zu erreichende Gesamtzahl des Scores Tiefe der Sedation war der Wert 11. Beide Gruppen unterschieden sich zu keinem Messpunkt signifikant in der Tiefe der Sedation. Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Zeiteffekt ( $p < 0,001$ ): nach der Bolus sedation stieg die Gesamtzahl in beiden Gruppen stark an. Der Verlauf des Scores war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die höchsten mittleren Gesamtzahlen wurden am Ende der Messungen (Messpunkt 4) mit 6,5 (5,7/7,3) bzw. 6,7 (5,9/7,5) in Gruppe A bzw. Gruppe K erreicht. Das Gewicht der Probanden hatte einen positiven Einfluss auf die Gesamtzahl Tiefe der Sedation (incidence rate ratio =  $IRR > 1$ ), der auch signifikant war ( $p = 0,008$ ).



**Abb. 4.9:** Darstellung der Gesamtzahl Tiefe der Sedation [Wert] zu den Zeitpunkten 0 - 4. Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.  
 n A,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12); n K,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =12).

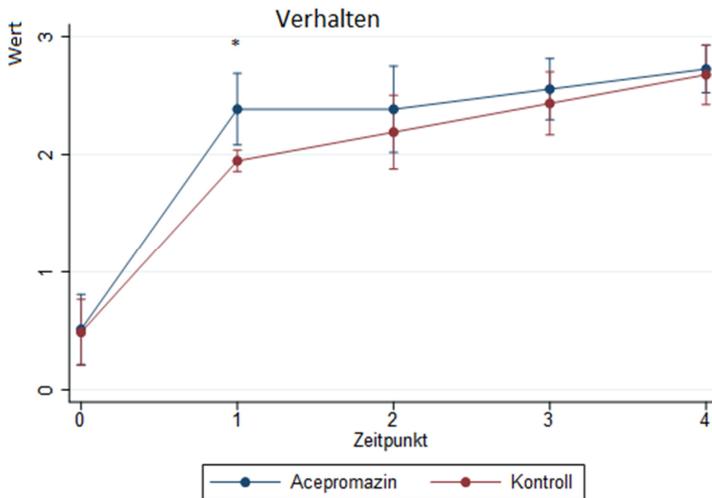
#### 4.4.3 Verhalten

Während der Basismessung zeigten 50 % der Pferde in Gruppe A und in Gruppe K ein nervöses Verhalten und 50 % der Pferde jeweils ein ruhiges Verhalten. Zum Zeitpunkt 1 waren 4 Pferde in Gruppe A gemäß dem Score tief sediert, alle anderen Pferde in Gruppe A und K waren hier sediert. Nach Start der Dauertropfinfusion waren je 1 Pferd pro Gruppe ruhig, die anderen waren sediert oder tief sediert (Zeitpunkt 2). Nach 25 Minuten nach der Bolussedation (Zeitpunkt 3) waren in beiden Gruppen jeweils die Hälfte der Pferde sediert, die andere Hälfte tief sediert. Zum Ende der Messung waren in beiden Gruppen die Mehrheit der Pferde tief sediert (Gruppe A 8 Pferde, Gruppe K 9 Pferde), die restlichen waren sediert.



**Abb. 4.10:** Darstellung der Probandenzahl pro Gruppe aufgeteilt nach den Unterkategorien des Scores Verhalten (nervös, ruhig, sediert, tief sediert) zu den Zeitpunkten 0 - 4 als Säulendiagramm. Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation;  $n_{A,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 = 12);  $n_{K,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 = 12).

Das Verhalten unterschied sich insgesamt über alle Zeitpunkte hinweg nicht signifikant zwischen den Gruppen. Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Zeiteffekt ( $p < 0,001$ ): nach der Bolussedation stieg der Wert in beiden Gruppen stark an (Messpunkt 1). Gruppe A erreichte zu diesem Zeitpunkt signifikant höhere Scorewerte als Gruppe K ( $p = 0,004$ ). Beide Gruppen zeigten einen vergleichbaren Verlauf während der Sedation. Das Gewicht der Probanden hatte einen positiven Einfluss auf das Verhalten ( $IRR > 1$ ), der auch signifikant war ( $p = 0,001$ ).



**Abb. 4.11:** Darstellung des Scores für Verhalten [Wert] zu den Zeitpunkten 0 - 4.

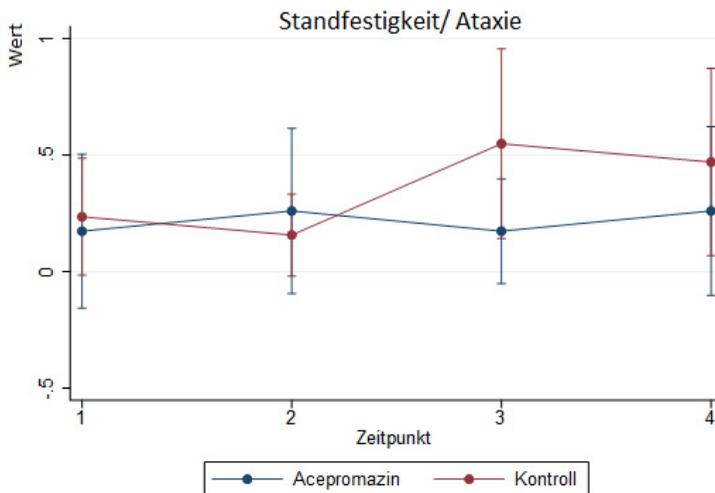
Zeitpunkt 0 = Basismessung, Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall.

$n_{A,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 = 12);  $n_{K,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 = 12).

\* signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

#### 4.4.4 Standfestigkeit/ Ataxie

In der Basismessung belasteten alle Pferde die Gliedmaßen gleichmäßig und zeigten keine Ataxie (Wert 0). Während der Sedation war die Standfestigkeit in den Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Auch zeigten beide Gruppen keine signifikanten Veränderungen während der Sedation. Gruppe A zeigte zu jedem Zeitpunkt Mittelwerte  $\leq 0,3$ ; was einer gleichmäßigen Belastung der Gliedmaßen ohne Ataxie (Wert 0) entspricht. Pferde der Gruppe K zeigten zu den Messpunkten 3 und 4 (Mittelwerte  $\geq 0,5$ ) insgesamt eine geringgradige Ataxie mit leichtem Schwanken, gelegentlichem Anlehnen an den Untersuchungsstand und überkreuzten Gliedmaßen (Wert 1). Ein Pferd der Gruppe A (Tier Nr. 5) zeigte direkt nach der Bolussedation (Messpunkt 1) und zum 2. Messpunkt eine mittelgradige Ataxie mit gelegentlichem Einknicken der Gliedmaßen und permanentem Stützen am Untersuchungsstand (Wert 2). Ein weiteres Pferd der Gruppe A zeigte dies zum Messpunkt 4. Zwei Pferde aus Gruppe K zeigten nach Start der Dauertropfinfusion und während der weiteren Sedation (Messpunkte 2 bis 4) eine mittelgradige Ataxie. Hochgradige Ataxie (Wert 3) und das Niedergehen eines Pferdes (Wert 4) wurden bei keinem Pferd beobachtet. Das Gewicht der Probanden hatte einen positiven Einfluss auf die Standfestigkeit ( $IRR > 1$ ), der nicht signifikant war.



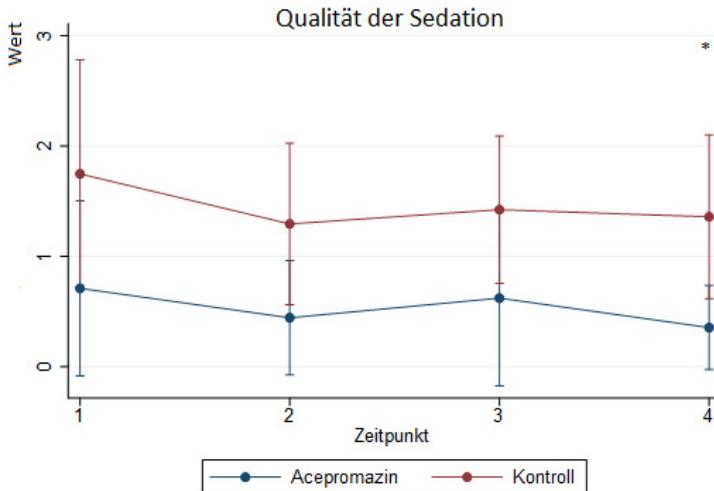
**Abb. 4.12:** Darstellung des Scores für Standfestigkeit/ Ataxie [Wert] zu den Zeitpunkten 1 - 4. Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolussedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall. Zeitpunkt 0 aufgrund fehlender Varianz (Wert 0 in beiden Gruppen) ausgeschlossen.

n A,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12); n K,0-4 =12 (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =12).

#### 4.5 Qualität der Sedation

Während der Basismessung zeigte kein Pferd Vorwärtsdrängen, Kopfschütteln oder Nasezucken (Gesamtzahl Qualität der Sedation = Wert 0). Die Ergebnisse der Qualität der Sedation für jeden Messpunkt sind zusammen mit den Ergebnissen der Tiefe der Sedation als Tabelle (Anhang 2) im Anhang aufgeführt.

Die maximal zu erreichende Gesamtzahl betrug 9. Während der Sedation erzielte Gruppe A insgesamt eine signifikant niedrigere Gesamtzahl als Gruppe K ( $p=0,030$ ). In Gruppe A lagen die Mittelwerte zu jedem Zeitpunkt  $\leq 0,7$ ; in Gruppe K  $\geq 1,3$ . Zum Zeitpunkt 4 war die Gesamtzahl in Gruppe A signifikant niedriger als in Gruppe K ( $p=0,030$ ). Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Veränderungen während der Sedation. Das Gewicht der Probanden hatte einen positiven Einfluss auf die Qualität der Sedation ( $IRR>1$ ), der auch signifikant war ( $p=0,006$ ).



**Abb. 4.13:** Darstellung der Gesamtzahl Qualität der Sedation [Wert] zu den Zeitpunkten 1-4. Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall. Zeitpunkt 0 aufgrund fehlender Varianz (Wert 0 in beiden Gruppen) ausgeschlossen.

$n_{A,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 = 12);  $n_{K,0-4} = 12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 = 12).

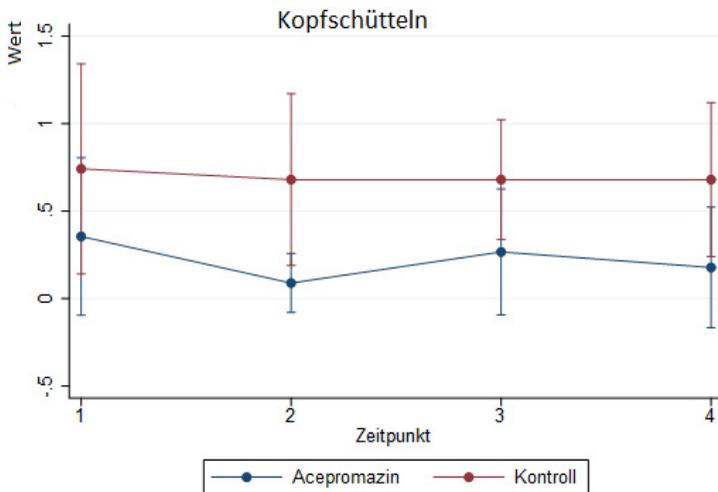
\* signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen den Gruppen.

##### 4.5.1 Vorwärtsdrängen

Zum Zeitpunkt 0 zeigten alle Pferde einen ruhigen Stand (Wert 0). Insgesamt zeigte nur ein Pferd der Gruppe K (Tier Nr. 14) während der gesamten Sedation ein geringgradiges Vorwärtsdrängen (Wert 1).

#### 4.5.2 Kopfschütteln

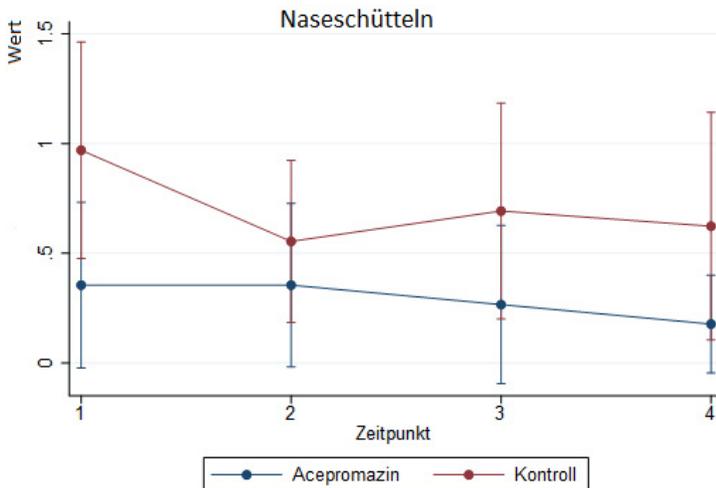
Insgesamt zeigte Gruppe A während der Sedation signifikant weniger Kopfschütteln als Gruppe K ( $p=0,043$ ). Gruppe A erzielte zu jedem Zeitpunkt der Sedation Mittelwerte  $\leq 0,4$ ; was keinem Auftreten von Kopfschütteln (Wert 0) entsprach. Gruppe K erzielte jeweils im Mittel den Wert 0,7; was dem Auftreten von 1x Kopfschütteln pro Minute entsprach (Wert 1). In beiden Gruppen gab es keine signifikanten Änderungen über die Zeit. Bei drei Pferden in Gruppe K wurde während der Sedation ein hochgradiges Kopfschütteln ( $> 3x/min$ ) beobachtet. Das Gewicht der Probanden hatte einen positiven Einfluss auf das Kopfschütteln ( $IRR>1$ ), der auch signifikant war ( $p=0,012$ ).



**Abb. 4.14:** Darstellung des Scores für Kopfschütteln/ Kopfzucken [Wert] zu den Zeitpunkten 1 - 4. Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall. Zeitpunkt 0 aufgrund fehlender Varianz (Wert 0 in beiden Gruppen) ausgeschlossen.  $n_{A,0-4}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 =12);  $n_{K,0-4}=12$  (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 =12).

### 4.5.3 Naseschütteln

Während der Basismessung trat bei keinem Pferd Naseschütteln bzw. Nasezucken auf (Wert 0). Während der Sedation erzielte Gruppe A im Mittel Messwerte  $\leq 0,4$ ; was keinem Auftreten von Naseschütteln (Wert 0) entsprach. Gruppe K erzielte jeweils im Mittel Werte  $\geq 0,6$ ; was dem Auftreten von 1x Naseschütteln pro Minute (Wert 1) entsprach. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen oder signifikante Änderungen innerhalb der Gruppen. Das Gewicht der Probanden hatte einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Naseschütteln ( $IRR > 1$ ), der auch signifikant war ( $p=0,034$ ).



**Abb. 4.15:** Darstellung des Scores für Naseschütteln/ Nasezucken [Wert] zu den Zeitpunkten 1 - 4. Zeitpunkte 1-4 = Verlaufsmessungen 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Bolus sedation; Darstellung der Mittelwerte (Punkt) adjustiert für die Kontrollvariable Gewicht mit 95 % Konfidenzintervall. Zeitpunkt 0 aufgrund fehlender Varianz (Wert 0 in beiden Gruppen) ausgeschlossen.  
 n A, 0-4 = 12 (Anzahl Probanden Gruppe A zu den Zeitpunkten 0-4 = 12); n K, 0-4 = 12 (Anzahl Probanden Gruppe K zu den Zeitpunkten 0-4 = 12).

## 5 Diskussion

Ziel der Studie war es, den Einfluss von Acepromazin auf die Mikroperfusion der Maulschleimhaut und den Einfluss auf die Sedationstiefe und -qualität am stehenden, sedierten Pferd zu untersuchen. Zwei Hypothesen wurden vor der Durchführung der Studie aufgestellt:

1. Acepromazin verbessert durch seine antagonistische Wirkung an  $\alpha$ -1-adrenergen Rezeptoren die Durchblutung in der Mikrozirkulation der Maulschleimhaut
2. Acepromazin verstärkt die Sedationstiefe und verbessert die Sedationsqualität der mit Detomidin und Butorphanol sedierten Pferde.

### 5.1 Diskussion der Methode

#### 5.1.1 Auswahl der Probanden

Die vorliegende Untersuchung wurde als prospektive, klinische Studie mit allgemein gesunden Pferden durchgeführt. Dabei wurden nur Pferde mit elektiven, laparoskopischen Eingriffen im Stehen ausgewählt. Für laparoskopische Eingriffe im Stehen müssen die Pferde inklusive der Vorbereitungszeit in der Regel zwischen 45 und 60 Minuten sediert werden, welches ein großzügiges, kontinuierliches und gut in den Klinikalltag integrierbares Messfenster ermöglicht.

Die Pferde wurden alle nach demselben Standardprotokoll zur Operation vorbereitet und sediert, sodass eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen den Tieren und Gruppen gewährleistet war. Während der gesamten Operation war die Maulschleimhaut zur Messung der Mikroperfusion einfach zugänglich und die Operation wurde nicht behindert.

Unabhängig von der durchzuführenden Operation und dem Geschlecht wurden die Pferde randomisiert den Gruppen zugeteilt. Hengste wurden im Vorfeld der Studienplanung als mögliche Probanden der Acepromazingruppe miteingeschlossen. Der Einsatz von Acepromazin beim männlichen Pferd, insbesondere beim Hengst, war in der Vergangenheit sehr umstritten (GIBB 1978; JONES 1979; VALVERDE 2005; MATTHEWS 2009; WAGNER 2009; DRIESSEN et al. 2011; TAYLOR und BOLT 2011). Die Prävalenz eines Penisprolapses nach Anwendung von Acepromazin beträgt jedoch laut GERRING (1981) nur 0,56 %. DRIESSEN et al. (2011) wiesen für das Risiko einer permanenten penilen Dysfunktion eine Prävalenz von weniger als 0,015 % nach, sodass Hengste in der vorliegenden Arbeit mit randomisiert und verblindet den Gruppen zugeteilt wurden.

Die notwendige Probandenzahl wurde im Vorfeld mit einer statistischen Poweranalyse ermittelt und an die jährliche Fallzahl an elektiven Laparoskopien in der Klinik für Pferde

Chirurgie, Orthopädie Gießen angepasst, sodass die Daten in einem definierten Zeitraum gewonnen werden konnten.

### 5.1.2 Sedierungsprotokoll

Für das Sedierungsprotokoll wurde eine Bolus sedation mit dem in der Pferdepraxis üblichen  $\alpha$ -2-Agonisten Detomidin und dem Opioid Butorphanol gewählt. In Anlehnung an Studien über die Bolus sedation mit anschließender Dauertropfinfusion für Operationen am stehenden, sedierten Pferd wurde für den Bolus die Dosierung von 0,01 mg/kg für beide Wirkstoffe gewählt, gefolgt von 0,33  $\mu$ g/kg/min ( $\pm$  19,8  $\mu$ g/kg/h) Detomidin und 25  $\mu$ g/kg/h Butorphanol (HAINISCH 2001; SELLON et al. 2001; VAN DIJK et al. 2003; GOODRICH und LUDDERS 2004; MELANIE et al. 2004; RINGER et al. 2012a,b; HOPSTER et al. 2013; MARLY et al. 2014; POTTER et al. 2016; HAUNHORST et al. 2017; MEDEIROS et al. 2017). Die Studien von GOZALO-MARCILLA et al. (2019a,b) und HOLLIS et al. (2019) empfehlen mittlerweile für Stehendoperationen - außer Dentaleingriffen - geringere Dosierungen für den Bolus und die Dauertropfinfusion. Die Erkenntnisse wurden jedoch erst nach Abschluss der Datengewinnung veröffentlicht, sodass diese in der Studienplanung keine Berücksichtigung fanden und die Dosierungen anhand der bis dato vorliegenden Literatur gewählt wurden.

Das Opioid Butorphanol unterliegt nicht den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes und wird zur unterstützenden Analgesie und Sedation beim Pferd eingesetzt (ROBERTSON und MUIR 1983; CLARKE und PATON 1988; CLARKE et al. 1991; SCHATZMAN et al. 2001; VALVERDE 2005; HOPSTER et al. 2008; MARLY et al. 2014; LOPES et al. 2016). Die Dosierungen für die Kombination einer Butorphanol-Dauertropfinfusion mit einer Detomidin-Dauertropfinfusion wurden aufgrund der größten Übereinstimmung des Sedationsprotokolls mit den Protokollen von RINGER et al. (2012a,b) und POTTER et al. (2016) gewählt.

Die Vorteile einer Dauertropfinfusion wurden bereits unter 2.2. Sedation des Pferdes bei Stehendoperationen angesprochen. Die Dauertropfinfusion ist in dem vorliegenden Versuchsaufbau zu bevorzugen, da an jedes Pferd individuell angepasste Nachdosierungen mit Detomidin und Butorphanol zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Vergleichbarkeit der Pferde und Gruppen erschwert hätte. Bei Bolusapplikationen der  $\alpha$ -2-Agonisten sind die kardiovaskulären Effekte und vermutlich damit einhergehend auch die Effekte auf die Mikroperfusion im Vergleich zur Dauertropfinfusion deutlich ausgeprägter. Während der Dauertropfinfusion stabilisieren sich diese jedoch wieder (BETTSCHART - WOLFENSBERGER et al. 1999; RINGER et al. 2012a,b; RINGER et al. 2013a,b). Außerdem kann durch das Erreichen einer kontinuierlichen Plasmakonzentration des Sedativums eine konstante Sedierungstiefe gewährleistet werden (BETTSCHART - WOLFENSBERGER et al. 1999; GOODRICH und LUDDERS 2004; RINGER et al. 2012a,b; RINGER et al. 2013a,b), welche bei Bolusapplikationen schwer zu erreichen ist. Durch die Dauertropfinfusion sollte bei

allen Pferden ein konstanter Plasmaspiegel aufrechterhalten werden, ohne dass zusätzlich notwendige Boligaben von Detomidin und Butorphanol die Mikroperfusion, Sedation und Vergleichbarkeit der Gruppen zusätzlich beeinflussen. Daher wurde die Geschwindigkeit der Infusion nicht dem Sedierungsgrad oder einem vorher definierten Zeitschema angepasst.

Acepromazin wurde zusammen mit der Bolussedation gegeben. Die zeitlich getrennte Gabe der Medikamente hätte den Vorteil gehabt, den Einfluss von Acepromazin auf die Mikroperfusion ohne Vasokonstriktion durch den  $\alpha$ -2-Agonisten Detomidin mit einer richtigen Kontrollgruppe (d.h. ohne Medikamente) zu untersuchen. Das Verblinden der Studie wäre jedoch nicht möglich gewesen, da Acepromazin die Pferde äußerlich erkennbar sediert.

Die Dosierung für Acepromazin wurde anhand der vorliegenden Literatur über die durchblutungssteigernde Wirkung von Acepromazin auf die Digitalarterien und Mikrozirkulation der Huflederhaut beim Pferd ausgewählt (0,04-0,066 mg/kg i.v.) (WALKER und GEISER 1986; ADAIR et al. 1994; HUNT et al. 1994; INGLE-FEHR und BAXTER 1999; LEISE et al. 2007; CASTRO et al. 2010).

### **5.1.3 Messprotokoll**

Das Messprotokoll bestand aus einer Basismessung am nicht sedierten Pferde und 4 Verlaufsmessungen während der Sedation. Im Vorfeld der Studie wurde das Messprotokoll durch Probemessungen mit dem Sedierungsprotokoll abgestimmt. Pharmakologische und klinische Studien zeigen, dass 5 Minuten nach intravenöser Injektion die höchsten Blutplasmaspiegel von Acepromazin erreicht werden (KNYCH et al. 2018) und die sedativen (POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; BENSON und THURMON 1990; HAMM und JÖCHLE 1991; HASHEM und KELLER 1993; HUNT et al. 1994; MARROUM et al. 1994; GAIKWAD et al. 2006; PEQUITO et al. 2012; KNYCH et al. 2018) und kardiovaskulären (BOGAN et al. 1978; NILSFORS et al. 1988; MUIR und MASON 1993) Effekte eintreten. Die Studien über den durchblutungssteigernden Effekt von Acepromazin beim Pferd wiesen das Eintreten des Effektes 15 Minuten nach intravenöser Injektion nach (WALKER und GEISER 1986; ADAIR et al. 1994; HUNT et al. 1994; INGLE-FEHR und BAXTER 1999; LEISE et al. 2007; CASTRO et al. 2010). Hierzu lässt sich sagen, dass die erste Messung in diesen Untersuchungen erst nach 10 bis 15 Minuten erfolgte und der genaue Wirkeintritt somit nicht bekannt ist. Dieser tritt aber vermutlich aufgrund des auch eher eintretenden hypotensiven Effektes deutlich schneller ein. Durch die erste Messung 5 Minuten nach der Acepromazininjektion sollte der Effekt von Acepromazin von Beginn an und über weitere 30 Minuten verfolgt werden. Engere zeitliche Messabstände waren aufgrund der Verschiedenheit der einzelnen Messparameter, z.B. Kopf frei hängend, dann wieder fixiert, Stand offen, Stand zu, etc. und der Erfahrungen der Vortests nicht umsetzbar.

Das Versuchsprotokoll war insgesamt gut durchführbar. Die Pferde waren während der Basismessung in der Box kaum aufgeregt und das Führen der Pferde in den Operationsstand verlief aufgrund der schon in der Box verabreichten Sedation problemlos.

Alle Pferde bekamen standardmäßig unmittelbar vor der Platzierung der Trokare zur Darmrelaxation und Minimierung des Perforationsrisikos eine intravenöse N-Butylscopolamin-Injektion (Buscopan compositum®, Boehringer Ingelheim, Deutschland). Das kurzwirksame Parasympatholytikum N-Butylscopolamin führt beim mit  $\alpha$ -2-Agonisten sedierten Pferd zu Tachykardie, Hypertension und erhöhtem Herzauswurf (MORTON et al. 2011; PIMENTA et al. 2011; PEROTTA et al. 2014; TAPIO et al. 2018). Der Einfluss von N-Butylscopolamin auf die Mikroperfusion (noch zu veröffentlichende Daten) war nicht Teil der vorliegenden Studie, sodass hier nur die Messungen bis zur Injektion von N-Butylscopolamin berücksichtigt wurden. Um das Gefahrenrisiko für Mensch und Tier während der Operation zu verringern, wurde auch das Bestimmen der Kopfhöhe bei geöffneter Standvordertür vor Platzierung der Trokare beendet. Insgesamt konnten so bei jedem Probanden 4 Verlaufsmessungen vorgenommen werden.

#### **5.1.4 Messtechnik von Mikroperfusion und Oxygenierung**

Die Messung der Mikroperfusion an der Maulschleimhaut mit dem O2C-Gerät ermöglicht die nichtinvasive und gleichzeitige Messung des Blutflusses und der Gewebesauerstoffsättigung in Echtzeit. Die zugrundeliegende Messtechnik Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Flowmetrie wurde bereits unter 2.4.1 Aufbau und Funktion des O2C-Gerätes beschrieben. Als Einschränkung des Laser-Doppler-Verfahrens ist die Angabe des Blutflusses in arbiträren Einheiten [AU] zu nennen. Der Vergleich der Blutflusswerte eines Probanden lässt eigentlich nur eine Trendaussage über die Zeit zu und erfordert die Messung eines Basalwertes. In der Regel liegen jedoch auch die Basalwerte verschiedener Individuen nah beieinander, sodass bei identischen Messbedingungen auch der interindividuelle Vergleich der Messwerte in der Einheit [AU] möglich ist. Um den interindividuellen Blutfluss besser beurteilen zu können wurde daher bei jedem Probanden der Blutfluss auch als prozentualer Abfall oder Anstieg von der jeweiligen Basismessung berechnet (relativer Blutfluss).

Weitere Einschränkungen der Messmethode sind Artefakte durch Bewegung der Sonde und der Einfluss von Umgebungslicht. Bewegungen der Sonde traten insbesondere bei der Messung am nicht sedierten Pferd auf und wurden zum einem durch den Untersucher, zum anderen durch Abwehrreaktionen wie Kauen und Lippenbewegungen der Pferde verursacht. Eine Fixation der Messsonde über den gesamten Messzeitraum mit Pflaster, Kleber oder Annähen, wie es der Hersteller empfiehlt, war an der Innenseite der Unterlippe aus tierschutzrechtlichen Bestimmungen und des Zerkauens bei versehentlicher Ablösung nicht möglich.

Der Einfluss des Umgebungslichtes auf die Messung sollte als vernachlässigbar beurteilt werden, da auf der Innenseite der Unterlippe gemessen und die Sonde mit dem fixierenden Zeige- und Mittelfinger vor weiterem Lichteinfall abgeschirmt wurde. Durch kontinuierliche Kontrolle des emittierten Weißlichtspektrums und detektierten Hämoglobinspektrums vor und während der Messungen und dreimaliger Messung über je 30 Sekunden zu jedem Messzeitpunkt sollten diese Einflüsse weiter auf ein Minimum reduziert werden. Um eine zusätzliche Verfälschung der Ergebnisse durch unterschiedliche Handhabung der Messsonde zu verhindern, wurden zudem alle Messungen von derselben Untersucherin durchgeführt.

Nur bei einem Pferd mit stark pigmentierter Maulschleimhaut traten Probleme bei der Signaldetektion auf. Melanosomen absorbieren Photonen der Wellenlängen 500 - 1000 nm und reduzieren den Anteil des reflektierten Lichtes (ABBOT et al. 1996). Das O2C-Gerät nutzt Weißlicht mit einer Wellenlänge von 500 - 630 nm und Laserlicht mit einer Wellenlänge von 830 nm. Bei der Wellenlänge von 830 nm soll jedoch der Unterschied in Absorption und Reflektion des eingestrahlten Lichtes zwischen pigmentierter und nichtpigmentierter Haut vernachlässigbar sein (ABBOT et al. 1996). Weitere Einflüsse auf die Signalqualität waren starkes Speicheln oder eine zu trockene Maulschleimhaut.

Messungengenauigkeiten konnten auch dadurch entstehen, dass die Sonde zwischen den Messungen von der Schleimhaut entfernt wurde und nicht auf die exakt gleiche Stelle wieder aufgelegt wurde. Die Messfläche der Sonde beträgt nur wenige mm<sup>2</sup> und die Dichte der Kapillaren in der Maulschleimhaut variiert zwischen verschiedenen Stellen (ABBOT et al. 1996). Untersuchungen über den Aufbau des Kapillarnetzes der Mundschleimhaut beim Menschen zeigen, dass diese auch vom Alter und Geschlecht abhängt: Dichte und Länge der Kapillarschleifen sind bei Frauen größer als bei Männern und mit zunehmendem Alter nimmt bei beiden Geschlechtern die Dichte zu (SCARDINA et al. 2009). WANG et al. (2016) fanden auch Unterschiede in der Sauerstoffsättigung der Mundschleimhaut zwischen Kaukasiern und Han-Chinesen. Ob auch beim Pferd das Alter, Geschlecht und die Rasse einen Einfluss auf die Mikrozirkulation hat, wurde bisher nicht untersucht und bedarf weiterer Studien in der Zukunft.

Ein weiterer Einfluss auf die Mikrozirkulation insbesondere den Blutfluss ist der Auflagedruck des verwendeten Messinstrumentes, d.h. der Druck mit dem die Flachsonde auf die Messfläche aufgelegt wird. Als Beispiel sei hier die Messung der kapillaren Rückfüllzeit beim Pferd zur Evaluierung des Kreislaufzustandes genannt. Durch Fingerdruck wird das Blut aus den Kapillaren herausgedrückt bis die Schleimhaut nahezu weiß wird. Löst man nun den Finger, so füllt sich das Kapillarbett innerhalb weniger Sekunden mit Blut und wird wieder rosafarben. Überträgt man dieses Beispiel auf die hier verwendete Messtechnik, so ist die Messung des Blutflusses in der Mikrozirkulation nur bei gleichzeitiger Messung des Auflagedruckes aussagekräftig und vergleichbar.

In Kooperation mit den Feinmechanikern der Campuswerkstatt am Fachbereich Veterinärmedizin haben wir Möglichkeiten der Auflagedruckmessung durch Modifikation der Flachsonde LFX-33 diskutiert. Die Messstelle an der Innenseite der Unterlippe erlaubte aufgrund der Enge des verfügbaren Platzes der Maulvorhöhle nicht die Verwendung mechanischer Kraftmesser wie Kraftmessdosen. Auch Bügelkraftmesser, die wie eine Schraubzwinde von der Außenseite zur Innenseite der Unterlippe befestigt werden, erschienen aufgrund des ausgeübten permanenten Druckes auf die Messstelle ungeeignet. Außerdem musste die Toleranz der Pferde insbesondere bei der Messung am nicht sedierten Pferd in die Überlegungen mit einbezogen werden. Die Flachsonde LFX-33 des O2C-Gerätes besteht an der Messfläche aus einer ebenen Fläche mit den Glasfasern und wird von einem weichen, flexiblen Material ummantelt, welches ein einfaches Positionieren und Anschmiegen der Sonde an die Maulschleimhaut ermöglicht. Für die Verbindung der Sonde mit einem Drucktaster hätte die gummiartige Ummantelung mit festem Material vergrößert werden müssen, was wiederum wahrscheinlich das Messverhalten negativ beeinträchtigt hätte. Der Auseinanderbau der Sonde und Integration in eine Messapertur hätte die Funktionsfähigkeit schlimmstenfalls ganz zerstört und die Durchführung des vorliegenden Versuchsvorhabens zunichte gemacht.

Aufgrund dieser Überlegungen haben wir uns entschieden, die Studie ohne Messung des Auflagedruckes und mit bewusster Limitation der detektierten Werte durchzuführen. Die kontinuierliche Kontrolle des detektierten Hämoglobinspektrums während der Messungen und die Durchführung der Messungen von derselben Untersucherin sollten Unterschiede im Auflagedruck möglichst klein und vergleichbar zwischen allen Messungen halten.

Die bisherigen Untersuchungen zur Mikroperfusion beim anästhesierten Pferd mit dem O2C-Gerät zeigen vergleichbare Werte in den Basismessungen, obwohl der Auflagedruck nicht berücksichtigt wurde und die Messungen von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden (HOPSTER et al. 2015; HOPSTER et al. 2017a,b,c; DANCKER et al. 2018; HOPSTER et al. 2018; NEUDECK et al. 2018; WITTENBERG-VOGES et al. 2018). Die Basiswerte der Mikroperfusion der Maulschleimhaut am nichtsedierten Pferd in der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit den Basiswerten von NEUDECK et al. (2018). BARRY et al. (2019) umgingen diese Limitation durch Verbinden der Sonde mit einer modifizierten drucksensitiven Dentalsonde, wie sie in der Parodontosediagnostik beim Menschen verwendet wird. Die Mikroperfusion der Mundschleimhaut der Menschen wurde nur bei einer Kraft von weniger als 0,25 Newton bestimmt (BARRY et al. 2019). Inwieweit diese Dentalsonde auch beim Pferd praktikabel eingesetzt werden kann, bleibt abzuwarten.

### 5.1.5 Tiefe und Qualität der Sedation

Die Tiefe der Sedation wurde in der vorliegenden Studie objektiv durch Bestimmung der Kopfhöhe über dem Boden und subjektiv durch Zuordnen der Beobachtungen zu vorher definierten Bewertungszahlen (Score) bestimmt. Das Hängenlassen des Kopfes infolge der Relaxierung der Muskeln des Kopfes durch die Sedation mit  $\alpha$ -2-Agonisten korreliert sehr gut mit dem Grad der Sedierung. Das Bestimmen der Kopfhöhe eignet sich daher als objektive Methode zur Bestimmung der Sedationstiefe (KAMERLING et al. 1988; HAMM et al. 1995; FREEMAN und ENGLAND 2000; HAINISCH 2001; MUIR 2009; RINGER et al. 2012b). Je tiefer der Kopf ist, umso tiefer ist auch die Sedation (HAMM et al. 1995). In Anlehnung an die Studie von CLARKE et al. (1991) wurde die Distanz vom Boden bis zum Maul der Pferde bestimmt und Veränderungen der Kopfposition als Prozentzahl in Relation zur Normalkopfhöhe der Basismessung bestimmt. RINGER et al. (2012a,b) definierten eine ausreichende Sedationstiefe, wenn die Kopfhöhe kleiner oder gleich 50 % der Normalkopfhöhe entspricht.

Um die subjektiven Beobachtungen der Sedationstiefe und Sedationsqualität zu objektivieren, wurde die Sedationstiefe anhand des Scores nach MARLY et al. (2014) und die Sedationsqualität anhand eines nach HOPSTER et al. (2013) und MARLY et al. (2014) entwickelten Scores bewertet (siehe 3.6.2). Die Qualität der Sedation wurde hier – im Gegensatz zu RINGER et al. (2013a) – nicht als Reaktion der Pferde auf chirurgische oder andere Stimuli definiert, sondern als das Auftreten der unerwünschten Nebeneffekte von Butorphanol wie Kopfschütteln, Nasezucken und Vorwärtsdrängen; Effekte, die durch Acepromazin partiell blockiert werden (COMBIE et al. 1981; BALLARD et al. 1982; GEISER 1990).

Weitere Hauptkriterien waren das Verhalten und die Standfestigkeit der Pferde. Nach HAINISCH (2001) ist die Sedation eines Pferdes, insbesondere bei Laparoskopien, zu tief, wenn das Pferd sich an den Operationsstand anlehnt und eines der Hinterbeine entlastet. Das Knie und der distale Femur bewegen sich dabei nach kranioproximal und verändern so Größe und Form der Fossa paralumbalis, wo die Instrumente in die Bauchhöhle eingeführt werden. Dies führt auch zu ungewollten Bewegungen der Instrumente oder behindert den Chirurgen bei der chirurgischen Intervention. Das Anlehnen an den Stand erhöht zudem das Risiko, dass das Pferd ausrutscht und nieder geht. Eine konstante Sedationstiefe mit gleichmäßiger Belastung aller 4 Gliedmaßen ohne Anlehnen an den Stand ist die ideale Sedation für Laparoskopien (HAINISCH 2001).

SCHAUVLIEGE et al. (2019) geben einen umfangreichen und aktuellen Überblick über die unterschiedlichen Möglichkeiten der objektiven Bewertung der Sedation beim Pferd. QUINN et al. (2007) bemängeln, dass die Bewertung mit Scores von der bewertenden Person

abhängt. Zum besseren Vergleich der Bewertungen wurde daher das Zuordnen zu einem Score immer von derselben Untersucherin durchgeführt.

Die vorliegende Studie sollte nicht das ideale Sedierungsprotokoll für Laparoskopien am stehenden Pferd ermitteln. Deswegen wurden die Dosierungen für die Dauertropfinfusion auch nicht anhand der beobachteten Sedationstiefe angepasst. Die Kopfhöhe und die Scores dienten dem objektiven Vergleich zwischen der Sedation aus Acepromazin, Detomidin und Butorphanol in Gruppe A und Detomidin und Butorphanol in Gruppe K.

### **5.1.6 Nichtinvasive Blutdruckmessung**

Der Blutdruck wurde in der vorliegenden Studie nichtinvasiv und oszillometrisch an der Schweifrübe gemessen. Die Messung des nichtinvasiven Blutdruckes an der Arteria coccygea liefert in der Regel gut reproduzierbare Werte (GENT et al. 2015). Im Vergleich zur invasiven, intraarteriellen Messung an der Arteria facialis, ist die nichtinvasive Messung jedoch deutlich ungenauer und reflektiert nicht den wahren systemischen Blutdruck auf Herzbasis (GENT et al. 2015; HATZ et al. 2015; OLSEN et al. 2016; YAMAOKA et al. 2017). Der Blutdruck wird hierbei unterschätzt und unterliegt größeren Schwankungen (GENT et al. 2015; HATZ et al. 2015; OLSEN et al. 2016; YAMAOKA et al. 2017).

Bewegungen des Pferdes, erhöhter Muskeltonus und Aufregung führen zudem zu Fehlern bei der Detektion von Pulswellen an der Schweifrübe (GENT et al. 2015; HELICZER et al. 2016). Hinzu kommt, dass bei der oszillometrischen Messtechnik der mittlere arterielle Blutdruck über mehrere Herzschläge gemittelt wird und der systolische und diastolische Blutdruck anhand von Algorithmen berechnet werden (HELICZER et al. 2016; OLSEN et al. 2016). Dies macht die Blutdruckmessung bei Bradykardien und Arrhythmien ungenau oder unmöglich (HUBBELL und MUIR 2009; HELICZER et al. 2016). Änderungen der Herzfrequenz beeinflussen die Form und das Plateau der oszillometrischen Pulskurve und somit auch den detektierten mittleren Blutdruck (URSINO und CRISTALLI 1996). Auch periphere Vasokonstriktion, reduzierter Herzauswurf und Hypotension erschweren die Pulsdetektion (URSINO und CRISTALLI 1996; HUBBELL und MUIR 2009; GENT et al. 2015; HATZ et al. 2015; HELICZER et al. 2016).

Der nichtinvasive Blutdruck wurde hier als unkorrigierter Blutdruck gemessen. Zur akkuraten Messung des systemischen Blutdruckes müssen die Blutdruckwerte an der Schweifrübe aufgrund des hydrostatischen Druckunterschiedes auf die Höhe der Herzbasis korrigiert werden (7,4 mm Hg für 10 cm Höhendifferenz) (BROWN und HOLMES 1981; PARRY et al. 1984; HATZ et al. 2015). Die Höhendifferenz beträgt beim adulten Pferd im Mittel 35 cm, was wiederum einer Blutdruckdifferenz von 26 mm Hg entspricht (PARRY et al. 1984). Ziel der Blutdruckmessung war jedoch nicht der Vergleich von Messmethoden oder mit anderen Studien, sondern die Untersuchung der durch Acepromazin vermittelten Vasodilatation und

Hypotension auf die Mikroperfusion, sodass die Korrektur des Blutdruckes keine Berücksichtigung fand.

Die invasive Messung des Blutdruckes wäre in dem vorliegenden Studienprotokoll aufgrund besserer Genauigkeit und Vollständigkeit der Messungen und möglicher Erfassung weiterer Parameter wie arterieller Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck, etc. aussagekräftiger gewesen, konnte jedoch aufgrund tierschutzrechtlicher Bestimmungen nicht umgesetzt werden.

Die indirekte Doppler-sonografische Messung des Blutdruckes (GARNER et al. 1972; JOHNSON et al. 1976; GAY et al. 1977; BAILEY et al. 1994) oder die High-Definition-Oszillometrie (WALDERS und GEHLEN 2014; TÜNSMEYER et al. 2015) wäre eine andere nichtinvasive Möglichkeit gewesen vollständige Messungen zu erreichen.

Die Größe der Blutdruckmanschette wurde anhand der Herstellerempfehlungen (12-19 cm oder 17-25 cm) für jedes Pferd ausgewählt. Für die Messung am Schweif des Pferdes wird ein Verhältnis von 40 bis 60 % empfohlen (PARRY et al. 1982b; GENT et al. 2015; HATZ et al. 2015; ACIERNO et al. 2018), da zu weite Manschetten die Unterschätzung und zu enge Manschetten die Überschätzung des mittleren Blutdrucks bedingen (LATSHAW et al. 1979). Das laut LATSHAW et al. (1979) und TEARNEY et al. (2016) optimale Verhältnis von 20 bis 25 % beim anästhesierten Pferd widerspricht den vorgenannten Studien und den Herstellerempfehlungen für das in der vorliegenden Studie benutzte Gerät und wurde dementsprechend hier nicht beachtet.

Um den Einfluss einer variierenden Kopfhöhe auf den Blutdruck zu vermeiden (PARRY et al. 1980), wurde der Kopf auf gleicher, mittlerer Höhe fixiert und dann jeweils die Messung manuell gestartet.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Probanden**

Die Probanden bestanden aus einer Vielzahl unterschiedlicher Rassen, Altersgruppen und Größen. Bezüglich des Alters und Geschlechtes waren die Pferde homogen auf beide Gruppen aufgeteilt. Der Einsatz von Acepromazin beim Verschluss des Milz-Nieren-Raumes hatte keinen nachteiligen Effekt auf die Konsistenz der Milz und Durchführbarkeit der Operation (persönliche Kommunikation Prof. Dr. Röcken). Nach der Sedation bestehender Priapismus ist bei keinem der Wallache und Hengste aufgetreten.

## **5.2.2 Globale Kreislaufparameter**

### **5.2.2.1 Herzfrequenz**

In der vorliegenden Studie entsprach der Verlauf der Herzfrequenz mit initialem Abfall und nachfolgender Stabilisation in beiden Gruppen den typischen kardiovaskulären Effekten eines Bolus und folgender Dauertropfinfusion mit einem  $\alpha$ -2-Agonisten (VAN DIJK et al. 2003; MELANIE et al. 2004; RINGER et al. 2013b). Der hier beobachtete signifikante Abfall der Herzfrequenz in beiden Gruppen nach der Bolussedation ist auf den  $\alpha$ -2-Agonisten Detomidin zurückzuführen (SHORT et al. 1986; KAMERLING et al. 1988; FREEMAN und ENGLAND 2000; YAMASHITA et al. 2000).  $\alpha$ -2-Agonisten erhöhen zentral den Vagotonus, peripher führen sie zu Vasokonstriktion und Hypertension. Über diese beiden Mechanismen wird die Herzfrequenz abgesenkt (CLARKE und TAYLOR 1986; ALLERT und ADAMS 1987; STICK et al. 1987; SARAZAN et al. 1989; BENSON und THURMON 1990; GEISER 1990; WAGNER et al. 1991; CAVALLI et al. 2002). Butorphanol hat keinen Einfluss auf die Herzfrequenz (ROBERTSON et al. 1981; ROBERTSON und MUIR 1983; CLARKE et al. 1991; HOFMEISTER et al. 2008). Die Dauertropfinfusion verlängerte und stabilisierte die kardiovaskulären Effekte (MELANIE et al. 2004; RINGER et al. 2013a). Acepromazin hatte hier in der Kombination mit dem  $\alpha$ -2-Agonisten wie in den Studien von MUIR et al. (1979) und NILSFORS et al. (1988) keinen Einfluss auf die Herzfrequenz. Im Gegensatz zu MARTELL und NYMANN (1996) und HOLLIS et al. (2019) verhinderte Acepromazin hier nicht die durch den  $\alpha$ -2-Agonisten induzierte Bradykardie. Der signifikante Abfall der Herzfrequenz in Gruppe A 25 Minuten nach der Bolussedation (Zeitpunkt 3) von 27 (24/30) auf 24 (21/28) Schläge/min ist klinisch zu vernachlässigen.

### **5.2.2.2 Systemischer Blutdruck**

In der vorliegenden Studie stiegen der systolische, mittlere und diastolische Blutdruck infolge der durch Detomidin vermittelten Vasokonstriktion in Gruppe K deutlich an. Nach BETTSCHART-WOLFENBERGER et al. (1999) und RINGER et al. (2013b) sind die kardiovaskulären Effekte nach der Bolusgabe am ausgeprägtesten und stabilisieren sich während der Dauertropfinfusion wieder. Nach der initialen Hypertension folgt eine zentral vermittelte Hypotension (GEISER 1990; CLARKE et al. 1991; WAGNER et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000; FREEMAN et al. 2000), welche auch während einer Dauertropfinfusion auftritt (BETTSCHART-WOLFENBERGER et al. 1999; RINGER et al. 2013b). Der Beginn der Hypotension ist in der vorliegenden Studie mit dem Abfall des SAP, MAP und DAP in Gruppe K zwischen Messpunkt 3 und 4 angedeutet. Weitere Folgemessungen hätten die Hypotension wahrscheinlich deutlicher darstellen können. Gruppe A zeigte nach der Bolussedation mit Detomidin, Butorphanol und Acepromazin einen geringeren Anstieg des mittleren und diastolischen Blutdruckes als Gruppe K. In der Folge

nahmen der SAP, MAP und DAP in Gruppe A sogar ab und waren zum Zeitpunkt 2 und 3 signifikant niedriger als in Gruppe K. Zum Zeitpunkt 2 (15 Minuten nach Bolus) wurden in Gruppe A die niedrigsten Werte für den SAP, MAP und DAP erreicht. Der Abfall im Vergleich zum Basiswert betrug 6 bis 13 %.

Der hypotensive Effekt von Acepromazin ist umfassend beschrieben. Acepromazin dämpft nicht nur zentral das Vasomotoren- und Kreislaufzentrum (BYCK 1975; BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; MARROUM et al. 1994), sondern blockiert in der Peripherie  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren an den Gefäßmuskulzellen, sodass diese entspannen und es zur Vasodilatation kommt (BYCK 1975; LEES und HILLIDGE 1975; KLEIN und SHERMAN 1977; MUIR et al. 1979; PARRY et al. 1982a; BENSON und THURMON 1990; MUIR und MASON 1993; BROCK 1994; MARROUM et al. 1994). HUBBELL et al. (1999) und POSNER (2017) spezifizierten die Wirkung auf Blockade der  $\alpha$ -1-adrenergen Rezeptoren. Beide Effekte führen schließlich zur Hypotension.

Acepromazin alleine in der Dosierung 0,05 mg/kg i.v. senkt den systemischen Blutdruck innerhalb von 15 Minuten um 26 % des Basiswertes (PARRY et al. 1982a). Nach 1 Stunde wird der niedrigste Blutdruck und nach mehr als 15 Stunden der Basiswert wieder erreicht (PARRY et al. 1982a). Die hier beobachtete geringere Abnahme des systemischen Blutdruckes von nur bis zu 13 % vom Basiswert innerhalb von 15 Minuten und danach schon wieder beobachteten Anstieg ist durch die Kombination mit dem  $\alpha$ -2-Agonisten Detomidin bedingt. Detomidin führte zur Vasokonstriktion und Hypertension und verhinderte den initialen starken und den weiteren Abfall des Blutdruckes durch Acepromazin.

Anders ausgedrückt vermindert die durch Acepromazin ausgelöste Vasodilatation die initiale Vasokonstriktion und Hypertension des  $\alpha$ -2-Agonisten (MUIR et al. 1979; MARNTELL und NYMANN 1996; MARNTELL et al. 2005). Bei MARNTELL et al. (2005) verhinderte Acepromazin in Kombination mit dem  $\alpha$ -2-Agonisten Romifidin und Butorphanol die Vasokonstriktion durch Romifidin, sodass keine signifikanten Änderungen des systemischen Blutdruckes und des totalen peripheren Gefäßwiderstandes von den Basiswerten aufgetreten sind.

Bezogen auf die vorliegende Studie war der hypotensive Effekt durch Acepromazin in Gruppe A deutlich erkennbar. Der Blutdruck sank infolge des Startes der Dauertropfinfusion und dem Erreichen von konstanten Detomidinplasmakonzentrationen (wahrscheinlich ab Zeitpunkt 3) deutlich weniger als bei PARRY et al. (1982a) beschrieben und blieb konstant. Die durch Acepromazin vermittelte Vasodilatation wurde durch die Detomidin vermittelte Vasokonstriktion antagonisiert. Zum Zeitpunkt 4 zeigte Gruppe A einen Trend zum Anstieg des Blutdruckes auf den Basiswert. Gruppe K zeigte zur selben Zeit einen Abfall des Blutdruckes vermutlich aufgrund des zentralen hypotensiven Effektes von Detomidin. Um diese Entwicklungen genauer beurteilen zu können, wären weitere Messungen nötig gewesen.

Die Untersuchung des nichtinvasiven Blutdruckes wurde in der vorliegenden Studie durch Probleme während der Datengewinnung limitiert. Bei 27,5 % aller Messungen konnte kein mittlerer arterieller Blutdruck ermittelt werden. In Gruppe A betraf dies 20 % aller Beobachtungen und in Gruppe K sogar 35 %. Diese Fehlerrate korreliert zwar mit der von HATZ et al. (2015), ist jedoch als deutlich zu hoch zu beurteilen. Trotz der hohen Fehlerrate waren die in der Literatur beschriebenen kardiovaskulären Effekte von Detomidin und von der Kombination Detomidin und Acepromazin ersichtlich. Die Fehlerrate ist hier auf Artefakte durch Bewegung, langen Messzyklus bei keinem oder zu schwachem Signal, aber auch auf AV-Blöcke 2. Grades und Bradykardien zurückzuführen. Der Anteil an AV-Blöcken und Bradykardien war in beiden Gruppen vergleichbar, dies kann also die unterschiedliche Fehlerrate nur teilweise erklären. Niedriger Blutdruck scheint das Messvermögen des verwendeten Systems nicht einzuschränken: Pferde der Gruppe A hatten zwar signifikant niedrigere Blutdrücke, der Blutdruck konnte bei ihnen jedoch häufiger als in Gruppe K erfasst werden. Bei 3 Pferden aus Gruppe A konnte sogar trotz Arrhythmie und Hypotension der Blutdruck zu jedem Messpunkt ermittelt werden.

Die Richtlinien des American College of Veterinary Internal Medicine für die nichtinvasive Blutdruckmessung bei Hund und Katze (ACIERNO et al. 2018), welche empfehlen, den ersten Wert zu verwerfen und dann den Mittelwert von 3 bis 7 Messungen zu bestimmen, konnte aufgrund der beschriebenen Probleme nicht realisiert werden.

Das Verhältnis der Manschettenweite zum Schweifwurzelumfang betrug in Gruppe A  $52,1 \pm 3,4$  % und in Gruppe K  $47,9 \pm 5,1$  % und lag damit im mittleren Bereich des empfohlenen Verhältnisses von 40 bis 60 % (PARRY et al. 1982b; GENT et al. 2015; HATZ et al. 2015; ACIERNO et al. 2018). Aufgrund der hier signifikant unterschiedlichen Werte in den Gruppen wurde das Verhältnis als Kontrollvariable für die Auswertung des Blutdruckes genutzt.

### **5.2.3 Mikroperfusion**

Der Blutfluss und relative Blutfluss unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant in den beiden Gruppen. Die Hypothese, dass Acepromazin den Blutfluss in der Mikrozirkulation der Maulsleimhaut beim stehenden, sedierten Pferd verbessert, wurde nicht bewiesen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Untersuchungen von ADAIR et al. (1997), INGLE-FEHR und BAXTER (1999) und MEDINA-TORRES et al. (2016), wo die alleinige Gabe von Acepromazin i.v. den Blutfluss in der Mikrozirkulation der Huflederhaut nicht signifikant verändert hat. Dem gegenüber stehen die Studien von CASTRO et al. (2010) und GARGIULO et al. (2013), welche einen signifikant gesteigerten Blutfluss in der Mikroperfusion der Huflederhaut des Pferdes und des Fußballens der Maus nachwiesen.

Beide Gruppen zeigten in der vorliegenden Studie einen signifikanten Abfall der Durchblutung der Mikrozirkulation nach der Bolussedation im Vergleich zur Basismessung. Während der

Dauertropfinfusion stabilisierte sich die Durchblutung in beiden Gruppen auf einem vergleichbaren niedrigen Niveau. Detomidin kontrahiert über  $\alpha$ -2-adrenerge Rezeptoren die Arteriolen in der Mikrozirkulation und senkt so signifikant den Blutfluss. Diese Wirkung der  $\alpha$ -2-Agonisten auf die Mikroperfusion wurde bereits in mehreren Studien belegt (HENNIG et al. 1995; EDNER et al. 2002; KAWAAL et al. 2013; HOPSTER et al. 2017a; NEUDECK et al. 2018; WITTENBERG-VOGES et al. 2018).

Wie ADAIR et al. (1997) und INGLE-FEHR und BAXTER (1999) schon angemerkt haben, hat Acepromazin zwar einen Effekt auf die Makrozirkulation, aber keinen oder einen nur geringen Effekt auf die Mikrozirkulation. Der vasodilatierende Effekt auf die Makrozirkulation von Acepromazin ist in der vorliegenden Studie am Abfall des Blutdruckes zu erkennen. Acepromazin dilatiert durch seine antagonistische Wirkung an peripheren  $\alpha$ -1-adrenergen Rezeptoren Gefäße in der Makrozirkulation und führt somit zur Hypotension (LEES und HILLIDGE 1975; KLEIN und SHERMAN 1977; BENSON und THURMON 1990; BROCK 1994; NIE und POPE 1997; POSNER 2017). Die Untersuchungen an den palmaren Digitalarterien (HUNT et al. 1994; INGLE-FEHR und BAXTER 1999; LEISE et al. 2007), Arteria mediana (PEQUITO et al. 2012; PEQUITO et al. 2013) und Arteria dorsalis metatarsalis (WALKER und GEISER 1986) beim stehenden Pferd zeigen den gesteigerten Blutfluss mit Zunahme des Gefäßdurchmessers und Abnahme des totalen peripheren Gefäßwiderstandes in der Makrozirkulation. In-vivo-Untersuchungen der Digitalgefäße und Gefäße des großen Kolons zeigten, dass Venen signifikant stärker dilatiert werden als die Arterien (BAXTER et al. 1989; SEDRISH et al. 1999).

Die unterschiedliche Reaktion der Makro- und Mikroperfusion auf Acepromazin beruht auf der unterschiedlichen Innervation beider (ADAIR et al. 1997). Die adrenerge Regulation in Arterien, großen Arteriolen, Venolen und Venen erfolgt über  $\alpha$ -1- und  $\alpha$ -2-adrenerge Rezeptoren (FABER 1988; GUIMARAES und MOURA 2001). In kleinen Arterien und großen Arteriolen dominieren  $\alpha$ -1-Rezeptoren (FABER und MEININGER 1990). Diese Gefäße regulieren 45 - 55 % des totalen peripheren Gefäßwiderstandes (arterielle Widerstandsgefäße) (BRANDES 2018). Über den totalen peripheren Gefäßwiderstand (TPR) wird auch der systemische Blutdruck reguliert (mittlerer arterieller Blutdruck = Herzzeitvolumen x totaler peripher Gefäßwiderstand) (BRANDES 2018). Dies erklärt den systemischen hypotensiven Effekt des  $\alpha$ -1-Antagonisten Acepromazin (Abnahme des TPR) und den hypertensiven Effekt des  $\alpha$ -2-Agonisten Detomidin (Zunahme des TPR).

Kleine präkapillare Arteriolen (= Metarteriolen), die über präkapilläre Sphinkter den Blutfluss in der Mikrozirkulation regulieren, werden hingegen hauptsächlich von  $\alpha$ -2-adrenergen Rezeptoren innerviert (FABER 1988; FABER und MEININGER 1990). Dies erklärt, warum der  $\alpha$ -1-Antagonist Acepromazin keinen Effekt auf den Blutfluss in der Mikrozirkulation hatte. Die Vasokonstriktion des  $\alpha$ -2-Agonisten an den präkapillären Sphinkter dominierte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Acepromazin in der Kombination mit dem  $\alpha$ -2-Agonisten Detomidin und Butorphanol keinen Einfluss auf den Blutfluss in der Mikroperfusion hat.

Inwieweit die alleinige Gabe von Acepromazin den Blutfluss in der Mikrozirkulation steigern kann, bleibt weiter abzuklären.

Der signifikante Abfall des totalen und relativen Blutflusses nach Start der Dauertropfinfusion (Messpunkt 2) in Gruppe K ist als nicht klinisch relevant zu bewerten, der Blutfluss unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant in den Gruppen.

Insgesamt war die Gewebesauerstoffsättigung in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Noch einmal anzumerken ist, dass das O<sub>2</sub>C-Gerät hauptsächlich im venösen Schenkel der Mikroperfusion misst. Dementsprechend wird die postkapilläre Sauerstoffsättigung, also die niedrigste Sauerstoffsättigung des Gewebes, gemessen (BARRY et al. 2019). Die Werte der Basismessung der Sauerstoffsättigung sind mit denen von NEUDECK et al. (2018) vergleichbar. Beim Menschen beträgt die normale Gewebesauerstoffsättigung im Mund  $75,6 \pm 9 \%$  (BARRY et al. 2019). Hier wurden in der Basismessung beim Pferd Werte von 79 (75/83) % (Gruppe K) und 81 (77/85) % (Gruppe A) erreicht. Wie bei NEUDECK et al. (2018) fiel nach der Gabe des  $\alpha$ -2-Agonisten die Gewebesauerstoffsättigung in beiden Gruppen signifikant ab. In Gruppe A war dies schon 5 Minuten nach der Bolussedation signifikant, in Gruppe K erst nach 15 Minuten. Detomidin vermindert wie der  $\alpha$ -2-Agonist Dexmedetomidin durch den reduzierten Blutfluss die Sauerstoffzufuhr in das Gewebe (RISBERG et al. 2016). Gewebe können bei reduzierter Sauerstoffzufuhr durch Erhöhung der Sauerstoffextraktion die Hypoxie bis zu einem gewissen Schwellenwert abpuffern. Ist der Schwellenwert erreicht, wird die Sauerstoffversorgung des Gewebes durch die Sauerstoffzufuhr limitiert und abhängig vom Blutfluss (GRUM 1993).

Im Gegensatz zu NEUDECK et al. (2018) scheint in der vorliegenden Studie das Limit dieses Kompensationsmechanismus erreicht worden zu sein, die SO<sub>2</sub> nahm in beiden Gruppen infolge des verminderten Blutflusses ab. Eine für das Gewebe kritische Hypoxie (SO<sub>2</sub>-Werte < 10 %) (HARRISON et al. 1996) wurde nicht erreicht.

Die Gewebesauerstoffsättigung ist auch abhängig von der arteriellen Oxygenation (SpO<sub>2</sub>) (HOPSTER et al. 2017b). Der signifikante Anstieg der Sauerstoffsättigung in Gruppe A zum Zeitpunkt 2 und die während der weiteren Messungen höheren Werte könnten auf der verbesserten arteriellen Oxygenierung durch Acepromazin zurückzuführen sein (vgl. 2.1.4 Effekte auf die Ventilation) (WATNEY et al. 1988; MARNTELL et al. 2005). Ohne gleichzeitige Bestimmung der arteriellen Oxygenation bleibt dies jedoch unklar.

Die Ergebnisse des Blutflusses und der Sauerstoffsättigung in der Mikroperfusion der Maulschleimhaut beim stehenden, sedierten Pferd stehen hier im Einklang mit den Untersuchungen in Allgemeinanästhesie (HOPSTER et al. 2017a; NEUDECK et al. 2018; WITTENBERG-VOGES et al. 2018). Die Studie zeigt, dass die Messung der Mikroperfusion der Maulschleimhaut mit dem O2C-Gerät auch beim stehenden, sedierten und unsedierten Pferd trotz der Limitationen durch Bewegungseinflüsse und Auflagedruck aussagekräftig und ein probates Mittel ist, das in Zukunft in der Überwachung und Therapie von Intensivpatienten eingesetzt werden könnte.

#### **5.2.4 Tiefe der Sedation**

Insgesamt war die Tiefe der Sedation zu allen Messpunkten in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Dies spiegelte sowohl die Kopfhöhe über dem Boden als auch der Score für die Tiefe der Sedation wider. Auffällig waren jedoch signifikante Unterschiede in der Kopfhöhe zwischen den Gruppen zu den Zeitpunkten 1 und 2, d.h. 5 Minuten nach der Bolussedation (Messpunkt 1) und 5 Minuten nach Start der Dauertropfinfusion (Messpunkt 2). Hier war die Kopfhöhe in Gruppe A signifikant niedriger als in Gruppe K, d.h. Pferde der Gruppe A waren hier signifikant tiefer sediert als die der Gruppe K. Dies äußerte sich auch im Verhalten. Gruppe A erreichte entsprechend der Definition von RINGER et al. (2012a,b) bereits zum Zeitpunkt 1 und 2 eine ausreichende Sedationstiefe (Kopfhöhe  $\leq 50$  % der Normalkopfhöhe); Gruppe K erreichte diese erst ab Zeitpunkt 3.

Insgesamt war das Verhalten zwar nicht signifikant unterschiedlich, doch direkt nach der Bolussedation zeigte Gruppe A einen signifikant höheren Score im Verhalten als Gruppe K. Diese Beobachtungen zeigen den synergistischen Effekt von Acepromazin auf die Sedationstiefe, auch wenn er in diesem Versuchsaufbau nur schwach ausgeprägt ist. Die Zugabe von Acepromazin zu  $\alpha$ -2-Agonisten verstärkt die Sedation (MUIR et al. 1979; NILSFORS et al. 1988; MARNTELL et al. 1996; HUBBELL et al. 1999; VALVERDE 2005; MUIR 2009). Dieser Effekt ist bei Dosierungen von Acepromazin von 0,02 bis 0,05 mg/kg beschrieben (MUIR et al. 1979; NILSFORS et al. 1988; MARNTELL et al. 1996; HUBBELL et al. 1999; VALVERDE 2005).

Der Eintritt des sedativen Effektes von Acepromazin 5 Minuten nach i.v. Injektion, auch wenn hier nur als synergistischer Effekt erkennbar, steht im Einklang mit der Literatur (POULSEN NAUTRUP und KELLER 1989; BENSON und THURMON 1990; HAMM und JÖCHLE 1991; HASHEM und KELLER 1993; HUNT et al. 1994; MARROUM et al. 1994; GAIKWAD et al. 2006; PEQUITO et al. 2012; KNYCH et al. 2018). Der synergistische Effekt war hier jedoch nur bis 5 Minuten nach dem Start der Dauertropfinfusion signifikant nachweisbar (Messpunkt 2). Danach traten keine signifikanten Unterschiede in der Tiefe der Sedation, der Kopfhöhe oder dem Verhalten auf. Mit zunehmender Zeit nahm die Tiefe der Sedation in beiden Gruppen

zu. Dies äußerte sich in der kontinuierlichen Abnahme der HHAG und dem kontinuierlichen Anstieg des Scores für Tiefe der Sedation und für Verhalten. Diese Entwicklung nach der Dauertropfinfusion ist vermutlich auf die zusätzliche Sedation durch die Dauertropfinfusion mit Detomidin und Butorphanol zurückzuführen. Hierbei führt das Erreichen einer kontinuierlichen Plasmakonzentration des Sedativums zu einer konstanten Sedierungstiefe (BETTSCHART - WOLFENBERGER et al. 1999; GOODRICH und LUDDERS 2004; RINGER et al. 2012a,b; RINGER et al. 2013a,b). Wahrscheinlich wurde in der vorliegenden Studie die konstante Plasmakonzentration von Detomidin und Butorphanol erst ab Zeitpunkt 3 erreicht, sodass sich erst ab diesem Zeitpunkt die Stabilisation der Sedierungstiefe abzeichnete. Dies ist in den Verläufen der Tiefe der Sedation und im Verhalten angedeutet. Das Erreichen eines konstanten Plasmaspiegels von Detomidin bei abnehmender Acepromazinkonzentration hat vermutlich den synergistischen Effekt von Acepromazin überlagert. Entsprechend des Scores von MARLY et al. (2014) wurde bei einem Teil der Pferde eine zu tiefe Sedation (Gesamtzahl Sedationstiefe > 7) erreicht. Die Kopfhöhe hingegen zeigte auch zum Messende einen kontinuierlichen Abfall. Zur genaueren Überprüfung wären hier weitere Folgemessungen nötig gewesen.

Die Standfestigkeit war in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Ein Trend zu insgesamt besserem Standvermögen in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe K war auffällig. GEISER (1990) zeigt, dass die Kombination von Acepromazin mit einem  $\alpha$ -2-Agonisten zu weniger Ataxien als die alleinige Verwendung von  $\alpha$ -2-Agonisten führt. Ataxie tritt aber insbesondere auch als Nebeneffekt von Butorphanol auf (KALPRAVIDH et al. 1984a; CLARKE und PATON 1988; KNYCH et al. 2013). Das nur wenig beeinträchtigte Standvermögen im vorliegenden Versuchsaufbau ist vermutlich wie die Parameter der Qualität der Sedation auf die geringe Dosierung von Butorphanol, stabilisierende Effekte der Dauertropfinfusion und die Fixation des Pferdes im Untersuchungsstand zurückzuführen (siehe unter 5.2.5). Auch wenn es durchaus üblich ist den Grad der Ataxie im Untersuchungsstand zu bewerten (CLARKE und PATON 1988; BRYANT et al. 1991, CLARKE et al. 1991, ENGLAND et al. 1992, HAMM et al. 1995), sollte berücksichtigt werden, dass die Fixation des Pferdes zu falsch niedrigen Werten führen kann.

Die Hypothese, dass Acepromazin die Sedationstiefe verstärkt, konnte insgesamt nicht bestätigt werden. Zum Zeitpunkt 1 und 2 wurden zwar in Gruppe A signifikant niedrigere Kopfhöhen registriert, insgesamt über alle Zeitpunkte hinweg gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Kopfhöhe und in dem Score Tiefe der Sedation zwischen den Gruppen.

Das Gewicht der Pferde hatte einen positiven Einfluss auf die Gesamtzahl Tiefe der Sedation, Gesamtzahl Qualität der Sedation und die Unterkategorien Verhalten, Standfestigkeit/ Ataxie, Kopf- und Naseschütteln, der exklusive der Standfestigkeit/ Ataxie signifikant war. Schwerere

Pferde erreichten insgesamt höhere Werte als leichtere Pferde. Bei der Dosierung der Medikamente auf das tatsächliche Körpergewicht werden auch stoffwechsellinaktive, aber zum Gewicht beitragende Kompartimente des Körpers wie Fettgewebe mit einbezogen. Der Anteil von Fettgewebe steigt proportional mit dem Gewicht an, der Anteil der Magermasse des Körpers (= Körpergewicht minus Speicherfett) nimmt gleichzeitig proportional ab (LEYKIN et al. 2011). Zusammen mit einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik kann dies zur Überdosierung von Medikamenten bei adipösen Patienten führen (SCHRÖDER et al. 2001; LEYKIN et al. 2011). Daher werden in der Humanmedizin insbesondere Anästhetika, stark lipophile Wirkstoffe und Wirkstoffe mit einer geringen therapeutischen Breite auf das ideale Körpergewicht dosiert (SCHRÖDER et al. 2001; LEYKIN et al. 2011). Auch beim Pferd wurden Formeln zur Berechnung des idealen Körpergewichtes bei ausgewählten Rassen wie z.B. Miniature Horse, Araber, Welsh Pony, American Quarter Horse und Vollblütern mittlerweile entwickelt (MARTINSON et al. 2014; CATALANO et al. 2019). In der vorliegenden Studie wurde der Ernährungszustand (Body Conditioning Score), der BMI (Body Mass Index) und das ideale Körpergewicht der Pferde nicht bei der Medikamentendosierung berücksichtigt. Dies kann hier zu einer Überdosierung von Acepromazin, Detomidin und Butorphanol bei adipösen Tieren geführt haben, was sich letztlich in dem positiven Einfluss des Gewichtes auf die Sedationsparameter widergespiegelt hat. Medikamente wie Sedativa und Anästhetika auf das ideale Körpergewicht zu dosieren sollte daher in Zukunft auch in der Pferdemedizin Berücksichtigung finden.

### **5.2.5 Qualität der Sedation**

Die zur Gesamtzahl der Qualität der Sedation bewerteten Parameter Vorwärtsdrängen, Kopfschütteln („head bobbing“) und Naseschütteln sind insgesamt in beiden Gruppen weniger häufig und ausgeprägt als erwartet aufgetreten. In der Gesamtzahl der Qualität der Sedation und beim Kopfschütteln erreichte Gruppe A signifikant niedrigere Werte als Gruppe K. Hier zeigte sich, dass die Zugabe von Acepromazin in der Dosierung 0,05 mg/kg i.v. zusätzlich zur Bolussedation und folgender Dauertropfinfusion aus Detomidin und Butorphanol signifikant das Auftreten von Kopfschütteln vermindert. Die Hypothese, dass Acepromazin die Sedationsqualität insgesamt verbessert, wurde bestätigt. Acepromazin bindet im ZNS an Dopaminrezeptoren und blockiert auf diese Weise partiell die Stimulation durch Opiode (COMBIE et al. 1981; BALLARD et al. 1982; GEISER 1990; MUIR 2009). Dieser Effekt ist hier bei einer deutlich geringeren Dosierung als bei COMBIE et al. (1981) eingetreten. Diese zeigten, dass Acepromazin in der Dosierung 0,16 mg/kg i.v. die durch Morphium und Fentanyl induzierte Lokomotorstimulation partiell um bis zu 66 % senken konnte.

Die Tiefe der Sedation hat in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf das Auftreten von Kopfschütteln. Gruppe A und K zeigten insgesamt keine signifikanten Unterschiede in der

Kopfhöhe über dem Boden und im Score für die Tiefe der Sedation, dennoch trat in Gruppe A signifikant weniger Kopfschütteln auf.

Das Auftreten von Naseschütteln („muzzle tremor“) war zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich in den Gruppen. Ein Trend zu häufigerem und stärkerem Naseschütteln in Gruppe K war ersichtlich. Dies ist auch auf den zentralen antidopaminergen Effekt von Acepromazin (COMBIE et al. 1981; BALLARD et al. 1982; GEISER 1990; MUIR 2009) zurückzuführen, auch wenn der Unterschied hier nicht signifikant war.

Die Beobachtung Vorwärtsdrängen ist insgesamt nur bei einem Pferd der Gruppe K während der Sedation aufgetreten und wurde statistisch nicht weiter analysiert.

Die hier insgesamt nur schwach ausgeprägten Nebeneffekte von Butorphanol Kopfschütteln, Naseschütteln und Vorwärtsdrängen sind vermutlich auf die geringe Dosierung von Butorphanol zurückzuführen. Das Auftreten dieser Effekte wird als dosisabhängig beschrieben (KALPRAVIDH et al. 1984a; SELLO et al. 2001); erhöhte Lokomotoraktivität und Vorwärtsdrängen durch Butorphanol wurden in der Dosierung 0,05 mg/kg bis 0,4 mg/kg i.v. beobachtet (ROBERTSON et al. 1981; KALPRAVIDH et al. 1984a; CLARKE et al. 1991; NOLAN et al. 1994; SELLO et al. 2001; KNYCH et al. 2013). Kopfschütteln und Nasezucken traten nach Butorphanol in der Dosierung 0,05 - 0,4 mg/kg i.v. auf (ROBERTSON et al. 1981; CLARKE und PATON 1988; CLARKE et al. 1991; KALPRAVIDH et al. 1984b). Im vorliegenden Versuchsaufbau wurde Butorphanol als Bolus in der Dosierung 0,01 mg/kg i.v. gefolgt von einer Dauertropfinfusion in der Dosierung 25 µg/kg/h verabreicht.

Wie SELLO et al. (2001) und RINGER et al. (2012a,b) zeigten, führt die Dauertropfinfusion von Butorphanol im Vergleich zu wiederholten Boli zu konstanten Plasmakonzentrationen und reduziert das Auftreten von Verhaltensveränderungen. Dies könnte zu den hier schwach ausgeprägten und kaum beobachteten Nebeneffekten von Butorphanol beigetragen haben.

Beim Vorwärtsdrängen ist ein möglicher Einfluss durch die Fixation im Untersuchungsstand nicht auszuschließen. Die Qualität der Sedation wurde zwar am unfixierten, hängenden Kopf und geöffneter Standvordertür bewertet, dennoch kann das konditionierte Verhalten der Pferde beim Stehen, Führen oder Hängerfahren nicht nach vorne zu drängen zu dem Nichtauftreten von Vorwärtsdrängen beigetragen haben.

### **5.2.6 Schlussfolgerung und Ausblick**

Diese Studie zeigte, dass Acepromazin keinen Einfluss auf die Mikroperfusion der Maulschleimhaut beim mit Detomidin und Butorphanol sedierten stehenden Pferd hat. Die Zugabe von Acepromazin zur Sedation mit Detomidin und Butorphanol hat keine nachteiligen Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem und mindert sogar das Auftreten von unerwünschtem Kopf- und Naseschütteln. Auch wenn hier nicht untersucht, kann durch die Kombination von Acepromazin mit  $\alpha$ -2-Agonisten und Butorphanol, die zur Sedation benötigte Dosis des  $\alpha$ -2-

Agonisten reduziert werden. Eine geringere Dosis des  $\alpha$ -2-Agonisten führt voraussichtlich zu einer geringeren Vasokonstriktion in der Makro- und Mikroperfusion. Die Kombination einer Detomidin-Dauertropfinfusion mit einer Butorphanol-Dauertropfinfusion führt zu einer guten Sedationstiefe mit wenig beeinträchtigter Standfestigkeit und akzeptablen Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen. Für die routinemäßige Anwendung für die Stehendsedation bei Laparoskopien sollten die Dosierungen jedoch reduziert werden und die Geschwindigkeit der Infusion zu jedem Zeitpunkt gemäß der Sedationstiefe angepasst werden. Das O2C-Gerät ermöglicht auch beim stehenden Pferd gut reproduzierbare Echtzeitmessungen der Mikroperfusion und kann in Zukunft in der Überwachung und Therapie von equinen Intensivpatienten eingesetzt werden.

## 6 Zusammenfassung

Katrin Dahmen

### **Einfluss von Acepromazin auf die Mikroperfusion der Maulschleimhaut und die Sedationstiefe und -qualität am stehenden, sedierten Pferd**

Das Phenothiazinderivat Acepromazin ist beim Pferd für seine vasodilatatorische und blutflusssteigernde Wirkung an Gefäßen bekannt. Dieser Effekt beruht auf dem Antagonismus an  $\alpha$ -1-adrenergen Rezeptoren an den Gefäßmuskelnzellen. Bisherige Studien konzentrieren sich auf den Blutfluss der Digitalarterien und die Mikroperfusion der Huflederhaut. Die Mikroperfusion des Gastrointestinaltraktes und ihre Beeinflussung durch Medikamente ist in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerückt. Nachdem die Mikroperfusion des Gastrointestinaltraktes beim Pferd auch über die Messung an der Maulschleimhaut untersucht und analysiert werden kann, ist die Untersuchung auch nichtinvasiv beim stehenden Pferd durchführbar. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Acepromazin auf die Mikroperfusion der Maulschleimhaut am stehenden, sedierten Pferd zu untersuchen. Als weiteres Ziel sollte der Einfluss von Acepromazin auf die Sedationstiefe und -qualität eben dieser Pferde untersucht werden.

Die Durchführung der Untersuchung wurde vom Regierungspräsidium Gießen - Dezernat V 54 - Veterinärwesen und Verbraucherschutz genehmigt (Aktenzeichen V 54 - 19 c 20 15 h 02 Gi 18/12 kTV 13/2018). Hierfür wurden 24 Pferde in Privatbesitz randomisiert und verblindet in zwei Versuchsgruppen (Gruppe A und Gruppe K) eingeteilt. Beide Gruppen wurden initial mit Detomidin (0,01 mg/kg i.v.) und Butorphanol (0,01 mg/kg i.v.) sediert. Zugleich erhielten Pferde der Gruppe A zusätzlich Acepromazin (0,05 mg/kg i.v.). Die Sedation wurde in beiden Gruppen mit einer Detomidin-Dauertropfinfusion (0,33  $\mu$ g/kg/min i.v.) in Kombination mit einer Butorphanol-Dauertropfinfusion (25  $\mu$ g/kg/h i.v.) aufrecht-erhalten.

Die Basiswerte wurden am unsedierten Pferd gemessen. Während der Sedation der Pferde wurden 4 Verlaufsmessungen im Abstand von 10 Minuten durchgeführt (Zeitpunkte 1-4). Die erste Messung (Zeitpunkt 1) erfolgte 5 Minuten nach der Bolussedation. Zu jedem Messzeitpunkt wurden die Herzfrequenz (HF) und der systolische (SAP), mittlere (MAP) und diastolische (DAP) arterielle Blutdruck gemessen. Der Blutfluss (Flow) und die Gewebe-sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) der Mikroperfusion wurden mittels Laser-Doppler-Flowmetrie und Weißlichtspektrometrie an der Maulschleimhaut gemessen. Weiterhin wurde zu jedem Messzeitpunkt die Kopfhöhe der Pferde („head height above ground“ = HHAG) gemessen und die Sedationstiefe und -qualität anhand eines Scores bewertet. In der Sedationstiefe wurde die Gesamtzahl aus den Einzelparametern Verhalten, Standfestigkeit/ Ataxie, Kopf,

Augen und Ohren berechnet. Für den Score Sedationsqualität wurde die Gesamtzahl aus den Einzelparametern Vorwärtsdrängen, Kopfschütteln und Naseschütteln berücksichtigt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware Stata 16.1 (StataCorp LLC, College Station, USA) und SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, USA). Die Unterschiede zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten wurden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit linearen gemischten Modellen für die metrischen Variablen (Prozedur mixed) und als ordinale Regression mit Poisson-Modellen für die ordinalen Variablen analysiert (Prozedur xtpoisson). Die Daten wurden auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) überprüft. Zusätzlich zu den Unterschieden zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,05$ ) wurde innerhalb der Gruppen auch auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten ( $p < 0,05$ ) getestet.

Die Gabe von Acepromazin führte nach 15 Minuten zu einem signifikant niedrigeren SAP als in der Kontrollgruppe (Gruppe A: 114 (102/126) mm Hg; Gruppe K: 147 (126/167) mm Hg), MAP (Gruppe A: 83 (68/97) mm Hg; Gruppe K: 107 (90/124) mm Hg) und DAP (Gruppe A: 60 (48/72) mm Hg; Gruppe K: 88 (73/104) mm Hg). Auch nach 25 Minuten war der SAP (Gruppe A: 114 (102/126) mm Hg; Gruppe K: 147 (123/172) mm Hg), MAP (Gruppe A: 85 (70/99) mm Hg; Gruppe K: 11 (94/128) mm Hg) und DAP (Gruppe A: 64 (52/77) mm Hg; Gruppe K: 93 (79/108) mm Hg) signifikant niedriger. Acepromazin bewirkte nach 15 Minuten einen signifikanten Anstieg der Gewebesauerstoffsättigung (Gruppe A: 79 (75/83) %; Gruppe K: 71 (67/76) %). Die Herzfrequenz und der totale und relative Blutfluss zeigten keine relevanten Veränderungen durch die Gabe von Acepromazin.

Acepromazin bewirkte einen signifikanten Abfall der HHAG nach 5 Minuten (Gruppe A: 44 (32/56) %; Gruppe K: 63 (51/76) %) und signifikant höhere Scorewerte im Verhalten (Gruppe A: 2,4 (2,1/2,7); Gruppe K: 1,9 (1,9/2,0)). Die signifikant niedrigere HHAG bestand auch noch nach 15 Minuten (Gruppe A: 42 (29/54) %; Gruppe K: 60 (48/72) %). Im Score Tiefe der Sedation, Standfestigkeit/ Ataxie und Vorwärtsdrängen traten keine relevanten Veränderungen auf. Acepromazin bewirkte insgesamt signifikant niedrigere Werte im Score Qualität der Sedation und Kopfschütteln und einen Trend zu weniger Naseschütteln.

Die vorliegende Studie zeigte, dass Acepromazin aufgrund seiner vasodilatatorischen Wirkung in der Makroperfusion am stehenden, sedierten Pferd zwar zur Hypotension führt, aber keinen Effekt auf die Mikroperfusion der Maulschleimhaut hat. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Zugabe von Acepromazin zur Sedation mit Detomidin und Butorphanol die Sedationsqualität verbessert und die Sedationstiefe verstärkt.

## 7 Summary

Katrin Dahmen

### **Effect of acepromazine on oral microperfusion and sedation in standing, sedated horses**

The phenothiazine acepromazine is known for its vasodilatory and blood flow increasing effect. This effect is based on antagonistic action of acepromazine at  $\alpha$ -1-receptors in vascular muscle cells and has been studied so far on digital arteries and the laminar microperfusion in horses. Since microperfusion in the horse's oral mucosa is related to the gastrointestinal microperfusion, the effect of drugs on microperfusion can be studied non-invasively in standing horses. Aim of this study was to determine the effect of acepromazine on oral mucosal microperfusion and sedation parameters in horses sedated with detomidine and butorphanol.

Twenty-four horses for elective laparoscopic surgical procedures and with a mean (range) age of 11 (2 - 22) years and a mean (range) bodyweight of 493 (267 - 722) kg were randomly assigned into two groups (group A, n=12 and group K, n=12). All horses were considered healthy based on clinical examination and routine bloodwork. Both groups were initially sedated with a bolus of detomidine (0,01 mg/kg IV) and butorphanol (0,01 mg/kg IV). Horses of group A received simultaneously an additional dose of acepromazine (0,05 mg/kg IV). In all horses sedation for standing surgery was continued by continuous rate infusion (CRI) with detomidine (0,33  $\mu$ g/kg/min IV) and butorphanol (25  $\mu$ g/kg/h IV).

Measured parameters included heart rate (HR) and systolic (SAP), mean (MAP) and diastolic (DAP) arterial blood pressure. Blood flow (Flow) and oxygen saturation (SO<sub>2</sub>) in microcirculation of the oral mucosa were measured by Laser-Doppler-Flowmetry and White-Light-Spectrometry (O2C device). Depth and quality of sedation were quantified and assessed by head height above ground (HHAG) distance and numerical rating scales. Quality of sedation was defined as occurrence of forward movement, head bobbing and nose twitching. Baseline measurements were taken prior to sedation. During sedation four measurements were taken every 10 minutes, starting 5 minutes after administration of the bolus sedation. For statistics Shapiro-Wilk test and two-way ANOVA were used.

There were no differences in baseline measurements between groups. HR and blood flow were not significant different between groups at any timepoint. Group A showed significant lower SAP, MAP and DAP between 15 and 25 minutes after bolus sedation and a significant increase in SO<sub>2</sub> after 15 minutes in comparison to group K.

HHAG was significant decreased between 5 and 15 minutes in group A. There were no significant differences between groups in total score for depth of sedation, degree for ataxia or forward movement. Total score for quality of sedation and head bobbing were significant smaller in group A compared to group K. A trend to less nose twitching was observed in group A.

As Acepromazine induced hypotension by vasodilatation in macroperfusion, there was no effect on microperfusion of the oral mucosa. Acepromazine improved quality of sedation and augmented depth of sedation with detomidine and butorphanol.

## 8 Literaturverzeichnis

ABBOT, N. C.; FERRELL, W. R.; LOCKHART, J. C.; LOWE, J. G. (1996): Laser Doppler perfusion imaging of skin blood flow using red and near-infrared sources. In: *The Journal of investigative dermatology* 107 (6), S. 882–886.

ACIERNO, M. J.; BROWN, S.; COLEMAN, A. E.; JEPSON, R. E.; PAPICH, M.; STEPIEN, R. L.; SYME, H. M. (2018): ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. In: *Journal of veterinary internal medicine* 32 (6), S. 1803–1822.

ADAIR, H. S.; GOBLE, D. O.; SHIRES, G. M. H.; SANDERS, W. L. (1994): Evaluation of laser Doppler flowmetry for measuring coronary band and laminar microcirculatory blood flow in clinically normal horses. In: *American Journal of Veterinary Research* 55 (4), S. 445–449.

ADAIR, H. S.; SCHMIDHAMMER, J. L.; GOBLE, D. O.; GREEN, E. M.; RIVERA-WALKER, C. (1997): Effects of acepromazine maleate, isoxsuprine hydrochloride and prazosin hydrochloride on laminar microcirculatory blood flow in healthy horses. In: *Journal of Equine Veterinary Science* 17 (11), S. 599–603.

ALLERT, J. A.; ADAMS, H. R. (1987): Pharmacologic considerations in selection of tranquilizers, sedatives, and muscle relaxant drugs used in inducing animal restraint. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191 (10), S. 1241–1244.

ALVAIDES, R. K.; TEIXEIRA NETO, F. J.; AGUIAR, A. J. A.; CAMPAGNOL, D.; STEAGALL, P. V. M. (2008): Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. In: *Veterinary Record* 162 (26), S. 852–856.

AMMER, H.; POTSCSKA, H. (2016): Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: A. Richter, H.-H. Frey und W. Löscher (Hg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 125–168.

BAGGOT, J. D. (1977): Principles of drug disposition in domestic animals. The basis of veterinary clinical pharmacology. Philadelphia. Saunders. S. 1–150.

BAILEY, J. E.; DUNLOP, C. I.; CHAPMAN, P. L.; DEMME, W. C.; ALLEN, S. L.; HEATH, R. B. et al. (1994): Indirect Doppler ultrasonic measurement of arterial blood pressure results in a large measurement error in dorsally recumbent anaesthetised horses. In: *Equine veterinary journal* 26 (1), S. 70–73.

- BALLARD, S.; BLAKE, J. W.; KOWNACKI, A. A.; SHULTS, T.; TOBIN, T. (1982): The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. In: *J Vet Pharmacol Ther* 5 (1), S. 21–31.
- BARNHART, M. D.; HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. (2000): Evaluation of the analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 27 (2), S. 89–96.
- BARRY, O.; WANG, Y.; WAHL, G. (2019): Determination of baseline alveolar mucosa perfusion parameters using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry in healthy adults. In: *Acta odontologica Scandinavica*, S. 1–7.
- BAXTER, G. M.; TACKETT, R. L.; MOORE, J. N. (1989): Reactivity of equine palmar digital arteries and veins to vasodilating agents. In: *Vet Surgery* 18 (3), S. 221–226.
- BENSON, G. J.; THURMON, J. C. (1990): Intravenous anesthesia. In: *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 6 (3), S. 513–528.
- BERGADANO, A.; ANDERSEN, O. K.; ARENDT-NIELSEN, L.; SPADAVECCHIA, C. (2009): Modulation of nociceptive withdrawal reflexes evoked by single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs by low-dose acepromazine. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 36 (3), S. 261–272.
- BETTSCHART-WOLFENBERGER, R.; BETTSCHART, R. W.; VAINIO, O.; MARLIN, D.; CLARKE, K. W. (1999): Cardiopulmonary effects of a two hour medetomidine infusion and its antagonism by atipamezole in horses and ponies. In: *Journal of Veterinary Anaesthesia* 26 (1), S. 8–12.
- BLAICH, U.; PETZOLD, S.; BARTMANN, C. P. (2001): Dopplersonographische Untersuchungen des Gefäßwiderstandes der Arteria uterina beim Pferd unter Einfluss vasoaktiver und antikoagulativer Substanzen. In: *Pferdeheilkunde* 17 (5), S. 453–457.
- BOGAN, J. A.; MACKENZIE, G.; SNOW, D. H. (1978): An evaluation of tranquilisers for use with etorphine as neuroleptanalgesic agents in the horse. In: *Veterinary Record* 103 (21), S. 471–472.
- BOOTH, N. H. (1978): Psychotropic drugs in veterinary medicine. In: W. G. Clark, J. del Giudice und G. C. Aden (Hg.): *Principles of psychopharmacology*. 2nd ed. New York: Academic Press, S. 655–687.
- BRADLEY, P. B.; KEY, B. J. (1959): A comparative study of the effects of drugs on the arousal system of the brain. In: *Brit Jour Pharmacol* 14, S. 340–349.

- BRANDES, R. (2018): Makrozirkulation. In: R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt (Hg.): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer Lehrbuch, S. 223–240.
- BROCK, N. (1994): Acepromazine revisited. In: *Can Vet J* 35, S. 458–459.
- BROWN, C. M.; HOLMES, J. R. (1981): A review of some factors which may influence values of indirectly recorded arterial blood pressure in the horse. In: *Equine Veterinary Science* 1, S. 208–211.
- BRYANT, C. E.; ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. (1991): Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. In: *Veterinary Record* 129 (19), S. 421–423.
- BUHL, R.; ERSBOLL, A. K.; LARSEN, N. H.; ERIKSEN, L.; KOCH, J. (2007): The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 34 (1), S. 1–8.
- BYCK, R. (1975): Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: L. S. Goodman und A. Gilman (Hg.): *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 5th ed. New York, London: Macmillan; Collier Macmillan, S. 152–200.
- CASTRO, J. R.; ADAIR, H. S.; RADECKI, S. V.; KIEFER, V. R.; ELLIOT, S. B.; LONGHOFER, S. L. (2010): Effects of domperidone on digital laminar microvascular blood flow in clinically normal adult horses. In: *American journal of veterinary research* 71 (3), S. 281–287.
- CATALANO, D. N.; COLEMAN, R. J.; HATHAWAY, M. R.; NEU, A. E.; WAGNER, E. L.; TYLER, P. J. et al. (2019): Estimation of actual and ideal bodyweight using morphometric measurements of Miniature, saddle-Type, and Thoroughbred horses. In: *Journal of Equine Veterinary Science* 78, S. 117–122.
- CAVALLI, M.; CARCANO, R.; BERETTA, C. (2002): Different contractile effects of alpha1- and alpha2-adrenergic agonists on horse isolated common digital artery smooth muscle ring preparations in vitro. In: *Pharmacological Research* 46 (4), S. 311–316.
- CHOU, C. C.; CHEN, C. L.; RICE, B. L.; COLAHAN, P. T. (2002): Reduced resident time and pharmacodynamic effects of acepromazine after subclinical multiple dosage in exercised thoroughbreds. In: *J Vet Pharmacol Ther* 25 (5), S. 379–382.
- CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M. (1986): Detomidine: A new sedative for horses. In: *Equine veterinary journal* 18 (5), S. 366–370.
- CLARKE, K. W.; Paton, B. S. (1988): Combined use of detomidine with opiates in the horse. In: *Equine Veterinary Journal* 20 (5), S. 331–334.

- CLARKE, K. W.; ENGLAND, G.C.W.; GOOSSENS, L. (1991): Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. In: *Journal of Veterinary Anaesthesia* 18 (1), S. 25–29.
- COMBIE, J.; SHULTS, T.; NUGENT, E. C.; DOUGHERTY, J.; TOBIN, T. (1981): Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. In: *American journal of veterinary research* 42 (5), S. 716–721.
- COURTOT, D.; ROUX, L.; MOUTHON, G.; JEANIN, E.; BLANCHARD, E.; DENIS, F. (1975): Effect of tranquilizer doping on the muscular activity on the sport horse. 1. Acepromazine. In: *Annales de Recherches Veterinaires* 6 (2), S. 103–116.
- CZUPALLA, I.; GERHARDS, H. (2013): Narkoserisiko bei Pferden - Eine retrospektive Studie anhand von 1.989 Narkosen. In: *Pferdeheilkunde* 29 (6), S. 729–738.
- DANCKER, C.; HOPSTER, K.; ROHN, K.; KÄSTNER, S. B. R. (2018): Effects of dobutamine, dopamine, phenylephrine and noradrenaline on systemic haemodynamics and intestinal perfusion in isoflurane anaesthetised horses. In: *Equine veterinary journal* 50 (1), S. 104–110.
- DANIEL, M.; LING, C. M. (1972): The effect of an etorphine/acepromazine mixture on the heart rate and blood pressure of the horse. In: *Veterinary Record* 90 (12), S. 336–339.
- DEWEY, E. A.; MAYLIN, G. A.; EBEL, J. G.; HENION, J. D. (1981): The metabolism of promazine and acetylpromazine in the horse. In: *Drug metabolism and disposition* 9 (1), S. 30–36.
- DOBBS, H. E.; LING, C. M. (1972): The use of etorphine-acepromazine in the horse and donkey. In: *Veterinary Record* 91 (2), S. 40–41.
- DODMAN, N. H. (1980): Chemical restraint in the horse. In: *Equine veterinary journal* 12 (4), S. 166–170.
- DOHERTY, T. J.; GEISER, D. R.; ROHRBACH, B. W. (1997): Effect of acepromazine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. In: *Equine veterinary journal* 29 (5), S. 374–376.
- DOMBROMYLSKYJ, P.; DAWLING, S.; SEAR, J. W.; LAGERWEIJ, E.; TAYLOR, P. M. (1996): Pharmacokinetics of l-methadone and acepromazine when administered in combination to horses. In: *Journal of Veterinary Anaesthesia* 23, S. 31.
- DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L.; KALIR, B.; BERTOLOTTI, L. (2011): Contemporary use of acepromazine in the anaesthetic management of male horses and ponies: a retrospective study and opinion poll. In: *Equine veterinary journal* 43 (1), S. 88–98.

DUGDALE, A. H. A.; TAYLOR, P. M. (2016): Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 43 (3), S. 242–255.

DYSON, D. H.; PETTIFER, G. R. (1997): Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine. In: *Canadian Journal of Veterinary Research* 61 (4), S. 241–245.

EDNER, A.; NYMAN, G.; ESSEN-GUSTAVSSON, B. (2002): The relationship of muscle perfusion and metabolism with cardiovascular variables before and after detomidine injection during propofol-ketamine anaesthesia in horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 29 (4), S. 182–199.

EHMKE, H. (2018): Das Kreislaufsystem. In: H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl und R. Klinke (Hg.): *Physiologie*. Unter Mitarbeit von R. Gay und A. Rothenburger. 8., unveränderte Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme, S. 214–265.

ENGELHARDT, W. VON (2015): Kreislauf. In: W. von Engelhardt, G. Breves, M. Diener, G. Gäbel und S. Leonhard-Marek (Hg.): *Physiologie der Haustiere*. Unter Mitarbeit von W. von Engelhardt, G. Breves, M. Diener, G. Gäbel, W. Arnold, J. R. Aschenbach et al. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Enke, S.192–215.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W.; GOOSSENS, L. (1992): A comparison of the sedative effects of three  $\alpha$  2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. In: *J Vet Pharmacol Ther* 15 (2), S. 194–201.

FABER, J. E. (1988): In situ analysis of alpha-adrenoceptors on arteriolar and venular smooth muscle in rat skeletal muscle microcirculation. In: *Circulation Research* 62 (1), S. 37–50.

FABER, J. E.; MEININGER, G. A. (1990): Selective interaction of alpha-adrenoceptors with myogenic regulation of microvascular smooth muscle. In: *American Journal of Physiology* 259 (4 Pt 2), H1126-33.

FANTONI, D. T.; FUTEMA, F.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA, L. C. L. C. DA; VERENGUER, M.; MIRANDOLA, R.; FERREIRA, M. A. (1999): Avaliacao comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. In: *Ciencia Rural* 29 (1), S. 45–50.

FREEMAN, S. L.; ENGLAND, G. C. W. (2000): Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. In: *Veterinary Record* 147 (18), S. 507–511.

FREEMAN, S. L.; BOWEN, I. M.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R.; ENGLAND, G. C. (2000): Cardiopulmonary effects of romifidine and detomidine used as premedicants for ketamine/halothane anaesthesia in ponies. In: *Veterinary Record* 147 (19), S. 535–539.

FREY, H.-H.; LÖSCHER, W. (2005): Zentrales Nervensystem (ZNS). In: W. von Engelhardt und G. Breves (Hg.): *Physiologie der Haustiere*. 2., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Enke, S. 43–67.

GAIKWAD, S. V.; KHANDEKAR, G. S.; SARKATE, L. B.; LOKHANDE, D. U.; CHAUHAN, A. R.; VENDE, S. S.; CHOUDHARI, K. S. (2006): Clinico-physiological evaluation of acepromazine maleate in combination with xylazine-ketamine anesthesia in horses. In: *Journal of Bombay Veterinary College* 14 (1/2), S. 121–123.

GARGIULO, S.; GRAMANZINI, M.; LIUZZI, R.; GRECO, A.; BRUNETTI, A.; VESCE, G. (2013): Effects of some anesthetic agents on skin microcirculation evaluated by laser Doppler perfusion imaging in mice. In: *BMC veterinary research* 9, S. 255.

GARNER, H. E.; COFFMAN, J. R.; HAHN, A. W.; HARTLEY, U. J. (1972): Indirect blood pressure measurement in the horse. In: *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, S. 343–349.

GASTHUYS, F.; VANDAMME, R.; MOOR, A. DE; MEURICHY, W. DE (1989): Haemodynamic, metabolic and physical responses to a neuroleptanalgesic-glyceryl guaiacolate combination in the horse. In: *Veterinary Research Communications* 13 (2), S. 113–126.

GAY, C. C.; MCCARTHY, M.; REYNOLDS, W. T.; CARTER, J. (1977): A method for indirect measurement of arterial blood pressure in the horse. In: *Australian Vet J* 53 (4), S. 163–166.

GEISER, D. R. (1990): Chemical restraint and analgesia in the horse. In: *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 6 (3), S. 495–512.

GENT, T. C.; SCHWARZ, A.; HATZ, L. A.; GOZALO-MARCILLA, M.; SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUYS, F.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. (2015): Evaluation of accuracy of invasive and non-invasive blood pressure monitoring in relation to carotid artery pressure in anaesthetised ponies. In: *Pferdeheilkunde* 31 (1), S. 33–38.

GERRING, E. L. (1981): Priapism and ACP in the horse. In: *Veterinary Record* 109 (3), S. 64.

GIBB, M. (1978): Acetypromazine maleate. In: *Veterinary Record* 102 (13), S. 291.

GODOI, T. L. O. S.; VILLAS-BOAS, J. D.; ALMEIDA, N. A. DOS S.; TRIGO, P. I.; ALMEIDA, F. Q. DE; MEDEIROS, M. A. DE (2014): Pharmacopuncture versus acepromazine in stress responses of horses during road transport. In: *Journal of Equine Veterinary Science* 34 (2), S. 294–301.

- GOODRICH, L. R.; LUDDERS, J. W. (2004): How to attain effective and consistent sedation for standing procedures in the horse using constant rate infusion. In: American Association of Equine Practitioners (Hg.): Proceedings of the 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. Denver, 04.-08.12. Lexington.
- GOZALO-MARCILLA, M.; LUNA, S. P. L.; GASTHUYS, F.; POLLARIS, E.; VLAMINCK, L.; MARTENS, A. et al. (2019a): Clinical applicability of detomidine and methadone constant rate infusions for surgery in standing horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 46 (3), S. 325–334.
- GOZALO-MARCILLA, M.; OLIVEIRA, A. R. DE; FONSECA, M. W.; POSSEBON, F. S.; PELLIGAND, L.; TAYLOR, P. M.; LUNA, S. P. L. (2019b): Sedative and antinociceptive effects of different detomidine constant rate infusions, with or without methadone in standing horses. In: *Equine veterinary journal* 51 (4), S. 530–536.
- GRUBB, T. (2012): Sedation and analgesia in the standing horse. In: C. A. Ragle (Hg.): Advances in Equine Laparoscopy. 1. Aufl. s.l.: Wiley-Blackwell (Advances in veterinary surgery), S. 69–81.
- GRUM, C. M. (1993): Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. In: *Critical Care Medicine* 21 (2 Suppl), S44-9.
- GUIMARAES, S.; MOURA, D. (2001): Vascular adrenoceptors: an update. In: *Pharmacological reviews* 53 (2), S. 319–356.
- HAINISCH, E. K. (2001): Sedation by continuous intravenous detomidine drip for standing surgical procedures. In: *Equine Veterinary Education* 13 (1), S. 43–44.
- HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. (2001): Veterinary anaesthesia. 10th ed. London, New York: W.B. Saunders. S. 75–112.
- HAMM, D.; JÖCHLE, W. (1991): Sedation and analgesia with Dormosedan (detomidine hydrochloride) or acepromazine for suturing of the vulvar lips in mares (Caslick's surgery). In: *Journal of Equine Veterinary Science* 11 (2), S. 86–88.
- HAMM, D.; TURCHI, P.; JÖCHLE, W. (1995): Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. In: *Veterinary Record* 136 (13), S. 324–327.
- HARKINS, J. D.; QUEIROZ-NETO, A.; WEST, D.; MUNDY, G. D.; TOBIN, T. (1996): Quantitation of the locomotor effect of therapeutic medication in a behaviour chamber: a preliminary report. In: David E. Auer (Hg.): Proceedings of the 11th International Conference

of Racing Analysts and Veterinarians. Queensland, Australia, 1996. Newmarket: R & W Publ, S. 117–120.

HARRIGAN, T.; BUREAU, Y. R. J.; PERSINGER, M. A.; PARKER, G. H. (1994): Prevention of sudden cardiac death by the atypical neuroleptic acepromazine following status epilepticus in rats. In: *Life Sciences* 54 (24), PL457-462.

HARRISON, D. K.; NEWTON, D. J.; MCCOLLUM, P. T.; JAIN, A. S. (1996): Lightguide spectrophotometry for the assessment of skin healing viability in critical limb ischaemia 388, S. 45–51.

HASHEM, A.; KELLER, H. (1993): Disposition, bioavailability and clinical efficacy of orally administered acepromazine in the horse. In: *J Vet Pharmacol Ther* 16 (3), S. 359–368.

HATZ, L. A.; HARTNACK, S.; KUMMERLE, J.; HASSIG, M.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. (2015): A study of measurement of noninvasive blood pressure with the oscillometric device, Sentinel, in isoflurane-anaesthetized horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 42 (4), S. 369–376.

HAUNHORST, F. R. (2017): Vergleichende Untersuchung über den Einfluss von Buprenorphin oder Butorphanol auf die Detomidinvermittelte Sedierungsqualität bei Pferden zur Backenzahnextraktion und Auswirkungen auf den postoperativen Schmerz. Dissertation. 1. Auflage. Göttingen: Cuvillier Verlag (Wissenschaftliche Reihe der Klinik für Pferde, v.35). S. 125-127.

HELICZER, N.; LORELLO, O.; CASONI, D.; NAVAS DE SOLIS, C. (2016): Accuracy and precision of noninvasive blood pressure in normo-, hyper-, and hypotensive standing and anesthetized adult horses. In: *Journal of veterinary internal medicine* 30 (3), S. 866–872.

HENNIG, G. E.; COURT, M. H.; KING, V. L. (1995): The effect of xylazine on equine muscle surface capillary blood flow. In: *J Vet Pharmacol Ther* 18 (5), S. 388–390.

HILLIDGE, C. J. (1976): Some effects of Immobilon in ponies. In: *Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland* 6 (1), S. 60–64.

HILLIDGE, C. J.; LEES, P. (1975a): Influence of etorphine acepromazine and diprenorphine on respiratory function in ponies. In: *British journal of pharmacology* 55 (2), 269P.

HILLIDGE, C. J.; LEES, P. (1975b): Influence of the neuroleptanalgesic combination of etorphine and acepromazine on the horse: blood gases and acid-base balance. In: *Equine veterinary journal* 7 (3), S. 148–154.

- HILLIDGE, C. J.; LEES, P. (1982): Some effects of neuroleptanalgesia on tissue oxygenation in the horse. In: *Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland* 10 (Suppl), S. 226.
- HOFMEISTER, E. H.; MACKEY, E. B.; TRIM, C. M. (2008): Effect of butorphanol administration on cardiovascular parameters in isoflurane-anesthetized horses - a retrospective clinical evaluation. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 35 (1), S. 38–44.
- HOLLIS, A. R.; PASCAL, M.; VAN DIJK, J.; JOLLIFFE, C.; KAARTINEN, J. (2020): Behavioural and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 47 (1), S. 76–81.
- HÖLLT, V.; ALLGAIER, C. (2013): Analgetika. In: K. Aktories, W. Forth, D. Henschler und W. Rummel (Hg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*. 11., überarb. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, S. 207–232.
- HOPSTER, K.; IVERSEN, C.; ROHN, K.; SCHIEMANN, V.; OHNESORGE, B. (2008): Einfluss der Kombination von Butorphanol und Detomidin in der Narkoseprämedikation des Pferdes auf den präoperativen Sedationsgrad, die intraoperative Kreislaufsituation und die frühe postoperative Phase. In: *Pferdeheilkunde* 24 (6), S. 775–783.
- HOPSTER, K.; BIENERT-ZEIT, A.; HOPSTER-IVERSEN, C.; KÄSTNER, S. B. R. (2013): Einfluss von Ketamin oder Midazolam in Kombination mit einer Dauertropfinfusion von Romifidin und Butorphanol auf die Sedierungsqualität während Zahnextraktionen am stehenden Pferd. In: *Pferdeheilkunde* 29 (2), S. 220–227.
- HOPSTER, K.; HOPSTER-IVERSEN, C.; GEBUREK, F.; ROHN, K.; KÄSTNER, S. B. R. (2015): Temporal and concentration effects of isoflurane anaesthesia on intestinal tissue oxygenation and perfusion in horses. In: *The Veterinary journal* 205 (1), S. 62–68.
- HOPSTER, K.; WITTENBERG-VOGES, L.; KÄSTNER, S. B. R. (2017a): Xylazine infusion in isoflurane-anesthetized and ventilated healthy horses: Effects on cardiovascular parameters and intestinal perfusion. In: *Can J Vet Res* 81 (4), S. 249–254.
- HOPSTER, K.; WITTENBERG-VOGES, L.; GEBUREK, F.; HOPSTER-IVERSEN, C.; KÄSTNER, S. B. R. (2017b): Effects of controlled hypoxemia or hypovolemia on global and intestinal oxygenation and perfusion in isoflurane anesthetized horses receiving an alpha-2-agonist infusion. In: *BMC veterinary research* 13 (1), S. 361.

- HOPSTER, K.; WOGATZKI, A.; GEBUREK, F.; CONZE, P.; KÄSTNER, S. B. R. (2017c): Effects of positive end-expiratory pressure titration on intestinal oxygenation and perfusion in isoflurane anaesthetised horses. In: *Equine veterinary journal* 49 (2), S. 250–256.
- HOPSTER, K.; NEUDECK, S.; WITTENBERG-VOGES, L.; KÄSTNER, S. B. R. (2018): The relationship between intestinal and oral mucosa microcirculation in anaesthetized horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 45 (1), S. 78–81.
- HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. (2009): Monitoring anesthesia. In: W. W. Muir und J. A. E. Hubbell (Hg.): *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. 2nd ed. St. Louis Mo.: Saunders/Elsevier, S. 149–170.
- HUBBELL, J. A.; HINCHCLIFF, K. W.; SCHMALL, L. M.; MUIR, W. W.; ROBERTSON, J. T.; SAMS, R. A. (1999): Cardiorespiratory and metabolic effects of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and acepromazine administered after exercise in horses. In: *American Journal of Veterinary Research* 60 (10), S. 1271–1279.
- HUNT, R. J.; BRANDON, C. I.; MCCANN, M. E. (1994): Effects of acetylpromazine, xylazine, and vertical load on digital arterial blood flow in horses. In: *American Journal of Veterinary Research* 55 (3), S. 375–378.
- IIDA, H.; OHATA, H.; IIDA, M.; WATANABE, Y.; DOHI, S. (1999): Direct effects of alpha1- and alpha2-adrenergic agonists on spinal and cerebral pial vessels in dogs. In: *Anesthesiology* 91 (2), S. 479–485.
- INGLE-FEHR, J. E.; BAXTER, G. M. (1999): The effect of oral isoxsuprine and pentoxifylline on digital and laminar blood flow in healthy horses. In: *Veterinary Surgery* 28 (3), S. 154–160.
- JELKMANN, W. (2018): Atemgastransport. In: R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt (Hg.): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin: SPRINGER, 254-264.
- JENKINS, J. T.; CROOKS, J. L.; CHARLESWORTH, C.; BLAINE, G. F.; LING, C. M. (1972): The use of etorphine-acepromazine (analgesic-tranquillizer) mixtures in horses. In: *Veterinary Record* 90 (8), S. 207–210.
- JOHNSON, J. H.; GARNER, H. E.; HUTCHESON, D. P. (1976): Ultrasonic measurement of arterial blood pressure in conditioned thoroughbreds. In: *Equine veterinary journal* 8 (2), S. 55–57.
- JOHNSTON, G. M. (2005): Findings from the CEPEF epidemiological studies into equine perioperative complications. In: *Equine Veterinary Education (Manual 7)*, S. 64–68.

- JOHNSTON, G. M.; EASTMENT, J. K.; WOOD, J. L. N.; TAYLOR, P. M. (2002): The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 29 (4), S. 159–170.
- JONES, R. S. (1972): A review of tranquillisation and sedation in large animals. In: *Veterinary Record* 90 (22), S. 613–617.
- JONES, R. S. (1979): Acepromazine in male horses. In: *Veterinary Record* 105 (17), S. 405.
- KALHORO, A. B. (2006): Sedative effects of acepromazine and xylazine in horses: a comparative study. In: *Pakistan Journal of Biological Sciences* 9 (1), S. 72–75.
- KALPRAVIDH, M.; LUMB, W. V.; WRIGHT, M.; HEATH, R. B. (1984a): Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. In: *American journal of veterinary research* 45 (2), S. 211–216.
- KALPRAVIDH, M.; LUMB, W. V.; WRIGHT, M.; HEATH, R. B. (1984b): Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. In: *American journal of veterinary research* 45 (2), S. 217–223.
- KAMERLING, S. G.; CRAVENS, W. M.; BAGWELL, C. A. (1988): Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. In: *European Journal of Pharmacology* 151 (1), S. 1–8.
- KAWAAI, H.; YOSHIDA, K.; TANAKA, E.; TOGAMI, K.; TADA, H.; GANZBERG, S.; YAMAZAKI, S. (2013): Dexmedetomidine decreases the oral mucosal blood flow. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 51 (8), S. 928–931.
- KERR, D. D.; JONES, E. W.; HOLBERT, D.; HUGGINS, K. (1972): Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. In: *American journal of veterinary research* 33 (4), S. 777–784.
- KIOWSKI, W.; HULTHEN, U. L.; RITZ, R.; BÜHLER, F. R. (1983): Alpha 2 adrenoceptor-mediated vasoconstriction of arteries. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 34 (5), S. 565–569.
- KLEIN, K. U.; SCHRAMM, P.; GLASER, M.; REISCH, R.; TRESCH, A.; WERNER, C.; ENGELHARD, K. (2010): Intraoperative monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation—a feasibility study using a novel photo-spectrometric laser-Doppler flowmetry. In: *Journal of neurosurgical anesthesiology* 22 (1), S. 38–45.
- KLEIN, L.; SHERMAN, J. (1977): Effects of preanesthetic medication, anesthesia, and position of recumbency on central venous pressure in horses. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 170 (2), S. 216–219.

- KNYCH, H. K.; CASBEER, H. C.; MCKEMIE, D. S.; ARTHUR, R. M. (2013): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of butorphanol following intravenous administration to the horse. In: *J Vet Pharmacol Ther* 36 (1), S. 21–30.
- KNYCH, H. K.; SEMINOFF, K.; MCKEMIE, D. S.; KASS, P. H. (2018): Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and metabolism of acepromazine following intravenous, oral, and sublingual administration to exercised Thoroughbred horses. In: *J Vet Pharmacol Ther* 41 (4), S. 522–535.
- KRUG, A. (2006): Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes. Methode des sogenannten O2C (oxygen to see). In: *Phlebologie* 35 (06), S. 300–312.
- LANG, J. (1977): Angioarchitektonik der terminalen Strombahn. In: H. Meessen und M. Boutet (Hg.): Mikrozirkulation. Microcirculation. Berlin u.a.: Springer Berlin Heidelberg (7), S. 1–134.
- LATSHAW, H.; FESSLER, J. F.; WHISTLER, S. J.; GEDDES, L. A. (1979): Indirect measurement of mean blood pressure in the normotensive and hypotensive horse. In: *Equine veterinary journal* 11 (3), S. 191–194.
- LEES, P.; HILLIDGE, C. J. (1975): Neuroleptanalgesia and cardiovascular function in the horse. In: *Equine veterinary journal* 7 (4), S. 184–191.
- LEES, P.; HILLIDGE, C. J. (1976): Immobilin: Some comments on its action. In: *Veterinary Record* 99 (3), S. 55–56.
- LEISE, B. S.; FUGLER, L. A.; STOKES, A. M.; EADES, S. C.; MOORE, R. M. (2007): Effects of intramuscular administration of acepromazine on palmar digital blood flow, palmar digital arterial pressure, transverse facial arterial pressure, and packed cell volume in clinically healthy, conscious horses. In: *Veterinary Surgery* 36 (8), S. 717–723.
- LEYKIN, Y.; MIOTTO, L.; PELLIS, T. (2011): Pharmacokinetic considerations in the obese. In: *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 25 (1), S. 27–36.
- LI, C. H.; GE, X. L.; PAN, K.; WANG, P. F.; SU, Y. N.; ZHANG, A. Q. (2017): Laser speckle contrast imaging and Oxygen to See for assessing microcirculatory liver blood flow changes following different volumes of hepatectomy. In: *Microvascular Research* 110, S. 14–23.
- LIEBICH, H.-G. (2010): Kreislaufsystem (Systema cardiovasculare et lymphovasculare). In: H.-G. Liebich (Hg.): Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel. Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. 5. Aufl. Stuttgart: Schattauer, S. 127–142.

- LINDEGAARD, C.; HUSTED, L.; ULLUM, H.; FJELDBORG, J. (2007): Sedation with detomidine and acepromazine influences the endoscopic evaluation of laryngeal function in horses. In: *Equine veterinary journal* 39 (6), S. 553–556.
- LINK, R. E.; DESAI, K.; HEIN, L.; STEVENS, M. E.; CHRUSCINSKI, A.; BERNSTEIN, D. et al. (1996): Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. In: *Science (New York, N.Y.)* 273 (5276), S. 803–805.
- LOPES, C.; LUNA, S. P. L.; ROSA, A. C.; QUARTERONE, C.; CROSIGNANI, N.; TAYLOR, P. M. et al. (2016): Antinociceptive effects of methadone combined with detomidine or acepromazine in horses. In: *Equine veterinary journal* 48 (5), S. 613–618.
- LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J.; WHAY, H. R. (2012): Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. In: *Equine veterinary journal* 44 (2), S. 221–225.
- LUCKE, J. N.; SANSOM, J. (1979): Penile erection in the horse after acepromazine. In: *Veterinary Record* 105 (1), S. 21–22.
- LUNA, S. P. L.; ANGELI, A. L.; FERREIRA, C. L.; LETTRY, V.; SCOGNAMILLO-SZABO, M. (2008): Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses. In: *Evidence-based complementary and alternative medicine* 5 (3), S. 267–272.
- MAC KENZIE, G. (1977): The effect of various tranquilisers in combination with etorphine to produce neuroleptanalgesia in ponies. In: *Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland (1974-1975)* (5), S. 40–49.
- MANNEVEAU, G.; LECALLARD, J.; THORIN, C.; PAMELA, H.; TESSLER, C. (2018): Comparison of morphological changes and tactile sensitivity of the pharynx and larynx between four standing sedative and analgesic protocols in eight adult healthy horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 45 (4), S. 477–486.
- MARLY, C.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R.; NUSSBAUMER, P.; MOINE, S.; RINGER, S. K. (2014): Evaluation of a romifidine constant rate infusion protocol with or without butorphanol for dentistry and ophthalmologic procedures in standing horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 41 (5), S. 491–497.
- MARNTTELL, S.; NYMAN, G. (1996): Effects of additional premedication on romifidine and ketamine anaesthesia in horses. In: *Acta veterinaria Scandinavica* 37 (3), S. 315–325.
- MARNTTELL, S.; NYMAN, G.; FUNKQUIST, P.; HEDENSTIERNA, G. (2005): Effects of acepromazine on pulmonary gas exchange and circulation during sedation and dissociative anaesthesia in horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 32 (2), S. 83–93.

- MARROUM, P. J.; WEBB, A. I.; AESCHBACHER, G.; CURRY, S. H. (1994): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acepromazine in horses. In: *American journal of veterinary research* 55 (10), S. 1428–1433.
- MARTINSON, K. L.; COLEMAN, R. C.; RENDAHL, A. K.; FANG, Z.; MCCUE, M. E. (2014): Estimation of body weight and development of a body weight score for adult equids using morphometric measurements. In: *Journal of animal science* 92 (5), S. 2230–2238.
- MATTHEWS, N. S. (2009): The case for the use of acepromazine in male horses. In: *AAEP Proceedings* 55, S. 18–19.
- MCGREE, J. M.; NOBLE, G.; SCHNEIDERS, F.; DUNSTAN, A. J.; MCKINNEY, A. R.; BOSTON, R.; SILLENCE, M. (2013): A Bayesian approach for estimating detection times in horses: exploring the pharmacokinetics of a urinary acepromazine metabolite. In: *J Vet Pharmacol Ther* 36 (1), S. 31–42.
- MEDEIROS, L. Q.; GOZALO-MARCILLA, M.; TAYLOR, P. M.; CAMPAGNOL, D.; OLIVEIRA, F. A. DE; WATANABE, M. J.; ARAUJO AGUIAR, A. J. DE (2017): Sedative and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions randomly receiving, or not, butorphanol in standing horses. In: *Veterinary Record* 181 (15), S. 402.
- MEDINA-TORRES, C. E.; UNDERWOOD, C.; POLLITT, C. C.; CASTRO-OLIVERA, E. M.; HODSON, M. P.; RICHARDSON, D. W.; VAN EPS, A. W. (2016): Microdialysis measurements of equine lamellar perfusion and energy metabolism in response to physical and pharmacological manipulations of blood flow. In: *Equine veterinary journal* 48 (6), S. 756–764.
- MELANIE, P.; BRIGANTI, A.; TOFANELLI, F.; LEONARDI, L.; BIANCHI, E. (2004): Intravenous constant infusion of detomidine during laparoscopic surgery in horse. In: *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa*, S. 115–120.
- MENZIES-GOW, N. J. (2008): Effects of sedation with acepromazine on echocardiographic measurements in eight healthy thoroughbred horses. In: *Veterinary Record* 163 (1), S. 21–25.
- MILLER, P. J.; MARTIN, I. C. A.; KOHNKE, J. R.; ROSE, R. J. (1987): Responses of horses to acepromazine maleate administered orally in a paste. In: *Research in Veterinary Science* 42 (3), S. 318–325.
- MIRLE, E.; WOGATZKI, A.; KUNZMANN, R.; SCHOENFELDER, A. M.; LITZKE, L. F. (2017): Correlation between capillary oxygen saturation and small intestinal wall thickness in the equine colic patient. In: *Veterinary record open* 4 (1), e000197.

- MONTEIRO, E. R.; SOUZA, J. F. F. DE; BAIOTTO, G. C.; FIGUEIRO, G. M.; RANGEL, J. DA P. P.; COELHO, C. S. (2011): Influence of acepromazine on the cardiovascular actions of dobutamine in isoflurane-anesthetized horses. In: *Ciencia Rural* 41 (3), S. 470–475.
- MORTON, A. J.; VARNEY, C. R.; EKIRI, A. B.; GROSCHE, A. (2011): Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses. In: *Equine veterinary journal. Supplement* (39), S. 117–122.
- MUIR, W. W. (2009): Anxiolytics, nonopioid sedative-analgesics, and opioid analgesics. In: W. W. Muir und J. A. E. Hubbell (Hg.): *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. 2nd ed. St. Louis Mo.: Saunders/Elsevier, S. 185–209.
- MUIR, W. W.; HAMLIN, R. L. (1975): Effects of acetylpromazine on ventilatory variables in the horse. In: *American journal of veterinary research* 36 (10), S. 1439–1442.
- MUIR, W. W.; MASON, D. E. (1993): Effects of diazepam, acepromazine, detomidine, and xylazine on thiamylal anesthesia in horses. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203 (7), S. 1031–1038.
- MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, W. (1979): Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. In: *American journal of veterinary research* 40 (11), S. 1518–1522.
- MÜLLER, T. M.; HOPSTER, K.; BIENERT-ZEIT, A.; ROHN, K.; KÄSTNER, S. B. R. (2017): Effect of butorphanol, midazolam or ketamine on romifidine based sedation in horses during standing cheek tooth removal. In: *BMC veterinary research* 13 (1), S. 381.
- MURISON, P. J.; CLUTTON, R. E.; BLISSITT, K. J.; FUNNELL, O. D. (2003): Blood pressure and electrocardiographic effects of acepromazine in anaesthetized horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 30 (2), S. 94–95.
- NEUDECK, S.; KÄSTNER, S. B. R.; WITTENBERG-VOGES, L.; ROHN, K.; HOPSTER, K. (2018): Comparison of desflurane and propofol at equipotent doses in combination with a constant rate infusion of dexmedetomidine on global and peripheral perfusion and oxygenation in horses. In: *American journal of veterinary research* 79 (5), S. 487–495.
- NIE, G. J.; POPE, K. C. (1997): Persistent penile prolapse associated with acute blood loss and acepromazine maleate administration in a horse. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211 (5), S. 587–589.
- NILSFORS, L.; KVART, C.; KALLINGS, P.; CARLSTEN, J.; BONDESSON, U. (1988): Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. In: *Equine veterinary journal* 20 (5), S. 364–367.

- NOGUEIRA, R. B.; FERNANDEZ DEL PALACIO, M. J.; LOPEZ, J. T.; RESENDE, R. M. (2012): Effects of sedation with acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride on femoral artery blood flow in healthy dogs. In: *Research in Veterinary Science* 93 (2), S. 989–992.
- NOLAN, A. M.; CHAMBERS, J. P.; HALE, G. J. (1991): The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetised under clinical conditions. In: *Journal of Veterinary Anaesthesia* 18 (1), S. 19–24.
- NOLAN, A. M.; HALL, L. W. (1984): Combined use of sedatives and opiates in horses. In: *Veterinary Record* 114 (3), S. 63–67.
- OLSEN, E.; PEDERSEN, T. L.; ROBINSON, R.; HAUBRO ANDERSEN, P. (2016): Accuracy and precision of oscillometric blood pressure in standing conscious horses. In: *Journal of veterinary emergency and critical care* 26 (1), S. 85–92.
- PARRY, B. W.; GAY, C. C.; MCCARTHY, M. A. (1980): Influence of head height on arterial blood pressure in standing horses. In: *American journal of veterinary research* 41 (10), S. 1626–1631.
- PARRY, B. W.; ANDERSON, G. A.; GAY, C. C. (1982a): Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate. In: *Australian Vet J* 59 (5), S. 148–152.
- PARRY, B. W.; MCCARTHY, M. A.; ANDERSON, G. A.; GAY, C. C. (1982b): Correct occlusive bladder width for indirect blood pressure measurement in horses. In: *American journal of veterinary research* 43 (1), S. 50–54.
- PARRY, B. W.; MCCARTHY, M. A.; ANDERSON, G. A. (1984): Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses. In: *Equine veterinary journal* 16 (1), S. 53–58.
- PARSONS, L. E.; WALMSLEY, J. P. (1982): Field use of an acetylpromazine/methadone/ketamine combination for anaesthesia in the horse and donkey. In: *Veterinary Record* 111 (17), S. 395.
- PEARSON, H.; WEAVER, B. M. Q. (1978): Priapism after sedation, neuroleptanalgesia and anaesthesia in the horse. In: *Equine veterinary journal* 10 (2), S. 85–90.
- PEQUITO, M.; AMORY, H.; MOFFARTS, B. DE; BUSONI, V.; SERTEYN, D.; SANDERSEN, C. (2013): Evaluation of acepromazine-induced hemodynamic alterations and reversal with norepinephrine infusion in standing horses. In: *Can Vet J* 54 (2), S. 150–156.
- PEQUITO, M.; AMORY, H.; SERTEYN, D.; BUSONI, V.; MOFFARTS, B. DE.; SANDERSEN, C. (2012): Comparison of the sedative and hemodynamic effects of acepromazine and

promethazine in the standing horse. In: *Journal of Equine Veterinary Science* 32 (12), S. 799–804.

PEROTTA, J. H.; CANOLA, P. A.; LOPES, M. C. S.; EVORA, P. M.; MARTINEZ, P. E. B.; ESCOBAR, A.; VALADAO, C. A. A. (2014): Hyoscine-N-butylbromide premedication on cardiovascular variables of horses sedated with medetomidine. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 41 (4), S. 357–364.

PIMENTA, E. L. M.; TEIXEIRA NETO, F. J.; SA, P. A.; PIGNATON, W.; GAROFALO, N. A. (2011): Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. In: *Equine veterinary journal* 43 (3), S. 332–340.

POLLER, C.; HOPSTER, K.; ROHN, K.; KÄSTNER, S. B. R. (2013): Nociceptive thermal threshold testing in horses - effect of neuroleptic sedation and neuroleptanalgesia at different stimulation sites. In: *BMC veterinary research* 9, S. 135.

POSNER, L. P. (2017): Sedatives and tranquilizers. In: J. E. Riviere und M. G. Papich (Hg.): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Tenth edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc, S. 324–368.

POTTER, J. J.; MACFARLANE, P. D.; LOVE, E. J.; TREMAINE, H.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J. C. (2016): Preliminary investigation comparing a detomidine continuous rate infusion combined with either morphine or buprenorphine for standing sedation in horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 43 (2), S. 189–194.

POULSEN NAUTRUP, B.; KELLER, H. (1989): Klinische Prüfung des Imino-imidazolidin-Derivates STH 2130 als Sedativum im Vergleich zu Acepromazin (Sedalin) und als Präanästhetikum an Pferden. In: *Pferdeheilkunde* 5 (3), 127-134.

PUGH, D. M. (1964): Acepromazine in veterinary use. In: *Veterinary Record* 76 (16), S. 439–443.

QUINN, M. M.; KEULER, N. S.; LU, Y.; FARIA, M. L. E.; MUIR, P.; MARKEL, M. D. (2007): Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. In: *Vet Surgery* 36 (4), S. 360–367.

RAIDAL, S. L.; BURNHEIM, K.; EVANS, D.; HUGHES, K. J. (2017): Effects of sedation and salbutamol administration on hyperpnoea and tidal breathing spirometry in healthy horses. In: *Veterinary journal* 222, S. 22–28.

RAJPUT, A.; MALIK, V.; VIJAY, R.; GANGWAR, H.; PANDEY, R. P. (2017): Clinical evaluation of acepromazine, xylazine and butorphanol in different combinations for standing

sedation in horses: a hemato-biochemical study. In: *Environment and Ecology* 35 (1B), S. 519–523.

RINGER, S. K.; PORTIER, K. G.; FOUREL, I.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2012a): Development of a romifidine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 39 (1), S. 12–20.

RINGER, S. K.; PORTIER, K. G.; FOUREL, I.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2012b): Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 39 (1), S. 1–11.

RINGER, S. K.; PORTIER, K.; TORGERSON, P. R.; CASTAGNO, R.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2013a): The effects of a loading dose followed by constant rate infusion of xylazine compared with romifidine on sedation, ataxia and response to stimuli in horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 40 (2), S. 157–165.

RINGER, S. K.; SCHWARZWALD, C. C.; PORTIER, K. G.; RITTER, A.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2013b): Effects on cardiopulmonary function and oxygen delivery of doses of romifidine and xylazine followed by constant rate infusions in standing horses. In: *Veterinary journal* 195 (2), S. 228–234.

RISBERG, A. I.; RANHEIM, B.; KRONTVEIT, R. I.; LERVIK, A.; HAGA, H. A. (2016): The cardiovascular status of isoflurane-anaesthetized horses with and without dexmedetomidine constant rate infusion evaluated at equivalent depths of anaesthesia. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 43 (4), S. 412–423.

ROBERTSON, S. A. (1987): Metabolic and hormonal responses to neuroleptanalgesia (etorphine and acepromazine) in the horse. In: *Equine veterinary journal* 19 (3), S. 214–217.

ROBERTSON, J. T.; MUIR, W. W. (1983): A new analgesic drug combination in the horse. In: *American journal of veterinary research* 44 (9), S. 1667–1669.

ROBERTSON, J. T.; MUIR, W. W.; SAMS, R. (1981): Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. In: *American journal of veterinary research* 42 (1), S. 41–44.

ROTHER, U.; LANG, W. (2018): Noninvasive measurements of tissue perfusion in critical limb ischemia. In: *Gefäßchirurgie : Zeitschrift für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie : Organ der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie* 23 (Suppl 1), S. 8–12.

RUFFOLO, R. R. (1985): Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. In: *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 22 (5), S. 827–833.

RUTKOWSKI, J. A.; EADES, S. C.; MOORE, J. N. (1991): Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses. In: *American journal of veterinary research* 52 (7), S. 1153–1158.

SAMS, R. A.; MUIR, W. W. (2009): Principles of drug disposition and drug interaction in horses. In: W. W. Muir und J. A. E. Hubbell (Hg.): *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. 2nd ed. St. Louis Mo.: Saunders/Elsevier, S. 171–184.

SANCHEZ, L. C.; ELFENBEIN, J. R.; ROBERTSON, S. A. (2008): Effect of acepromazine, butorphanol, or N-butyloscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. In: *American journal of veterinary research* 69 (5), S. 579–585.

SARAZAN, R. D.; STARKE, W. A.; KRAUSE, G. F.; GARNER, H. E. (1989): Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony. In: *J Vet Pharmacol Ther* 12 (4), S. 378–388.

SCARDINA, G. A.; CACIOPPO, A.; MESSINA, P. (2009): Anatomical evaluation of oral microcirculation: capillary characteristics associated with sex or age group. In: *Annals of anatomy* 191 (4), S. 371–378.

SCHATZMAN, U.; ARMBRUSTER, S.; STUCKI, F.; BUSATO, A.; KOHLER, I. (2001): Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. In: *J Vet Med Series A* 48 (6), S. 337–342.

SCHAUFFLER, A. F. (1969): Acetylpromazine plus methadone: Better equine restraint. In: *Modern Veterinary Practice* 50, S. 46–49.

SCHAUVLIEGE, S.; CUYPERS, C.; MICHIELSEN, A.; GASTHUYS, F.; GOZALOMARCILLA, M. (2019): How to score sedation and adjust the administration rate of sedatives in horses: a literature review and introduction of the Ghent Sedation Algorithm. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 46 (1), S. 4–13.

SCHIER, M. F.; RAISIS, A. L.; SECOMBE, C. J.; HOSGOOD, G.; MUSK, G. C.; LESTER, G. D. (2016): Effects of dobutamine hydrochloride on cardiovascular function in horses anesthetized with isoflurane with or without acepromazine maleate premedication. In: *American journal of veterinary research* 77 (12), S. 1318–1324.

SCHLARMANN, B.; GÖRLITZ, B.-D.; WINTZER, H.-J.; FREY, H.-H. (1973): Clinical pharmacology of an etorphine-acepromazine preparation: experiments in dogs and horses. In: *American journal of veterinary research* 34 (3), S. 411–415.

- SCHNEIDERS, F. I.; NOBLE, G. K.; BOSTON, R. C.; DUNSTAN, A. J.; SILENCE, M. N.; MCKINNEY, A. R. (2012): Acepromazine pharmacokinetics: a forensic perspective. In: *Veterinary journal* 194 (1), S. 48–54.
- SCHRÖDER, T.; NOLTE, M.; KOX, W. J.; SPIES, C. (2001): Anästhesie bei extremer Adipositas. In: *Herz* 26, S. 222–228.
- SCHUBERT, R.; BRANDES, R. (2018): Regulation des Gesamtkreislaufs. In: R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt (Hg.): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer Lehrbuch, S. 257–272.
- SCHULTE, K.-L. (1998): *Lehrbuch und Atlas der Angiologie*. 13., überarb. Aufl. Bern: Huber. S. 25-36
- SCHUMACHER, J.; HARDIN, D. K. (1987): Surgical treatment of priapism in a stallion. In: *Vet Surgery* 16 (3), S. 193–196.
- SCHWARTZ, D. D.; CLARK, T. P. (1998): Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. In: *J Vet Pharmacol Ther* 21 (2), S. 107–111.
- SEDRISH, S. A.; VENUGOPALAN, C. S.; HOLMES, E. P.; KOCH, C. E.; MOORE, R. M. (1999): In vitro response of large colon arterial and venous rings to vasodilating drugs in horses. In: *American journal of veterinary research* 60 (2), S. 204–210.
- SELLON, D. C.; MONROE, V. L.; ROBERTS, M. C.; PAPICH, M. G. (2001): Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. In: *American journal of veterinary research* 62 (2), S. 183–189.
- SHARROCK, A. G. (1982): Reversal of drug-induced priapism in a gelding by medication. In: *Australian Vet J* 58 (1), S. 39–40.
- SHORT, C. E.; MATTHEWS, N.; HARVEY, R.; TYNER, C. L. (1986): Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (detomidine/Domosedan) for use alone in horses or as a preanesthetic. In: *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 82, S. 139–155.
- SILBERNAGL, S.; DESPOPOULOS, A. (1991): *Taschenatlas der Physiologie*. 4., überarb. Aufl., Orig.-Ausg. Stuttgart u.a. (3182 : Thieme). S. 156-157.
- SOMMER, B.; KREUZER, M.; BISCHOFF, B.; WOLF, D.; SCHMITT, H.; EYUPOGLU, I. Y. et al. (2017): Combined laser-Doppler flowmetry and spectrophotometry: feasibility study of a novel device for monitoring local cortical microcirculation during aneurysm surgery. In: *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery* 78 (1), S. 1–11.

SPERANDIO, M.; BRANDES, R. (2018): Mikrozirkulation. In: R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt (Hg.): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. Berlin: Springer Lehrbuch, S. 241–256.

STEFFEY, E. P.; KELLY, A. B.; FARVER, T. B.; WOLINER, M. J. (1985): Cardiovascular and respiratory effects of acepromazine and xylazine on halothane-anesthetized horses. In: *J Vet Pharmacol Ther* 8 (3), S. 290–302.

STICK, J. A.; CHOU, C. C.; DERKSEN, F. J.; ARDEN, W. A. (1987): Effects of xylazine on equine intestinal vascular resistance, motility, compliance, and oxygen consumption. In: *American journal of veterinary research* 48 (2), S. 198–203.

STICK, J. A.; LOEFFLER, B. S.; ARDEN, W. A.; CHOU, C. C. (1989): Effects of butorphanol tartrate on arterial pressure, jejunal blood flow, vascular resistance, O<sub>2</sub> extraction, and O<sub>2</sub> uptake in halothane-anesthetized ponies. In: *American journal of veterinary research* 50 (8), S. 1202–1206.

STOCK, E.; VANDERPERREN, K.; VAN DER VEKENS, E.; HAERS, H.; DUCHATEAU, L.; POLIS, I. et al. (2014): The effect of anesthesia with propofol and sedation with butorphanol on quantitative contrast-enhanced ultrasonography of the healthy feline kidney. In: *Veterinary journal* 202 (3), S. 637–639.

SUTIL, D. V.; MATTOSO, C. R. S.; VOLPATO, J.; WEINERT, N. C.; COSTA, A.; ANTUNES, R. R. et al. (2017): Hematological and splenic Doppler ultrasonographic changes in dogs sedated with acepromazine or xylazine. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 44 (4), S. 746–754.

TAPIO, H. A.; RAEKALLIO, M. R.; MYKKÄNEN, A.; MAMA, K.; MENDEZ-ANGULO, J. L.; HAUTAJÄRVI, H.; VAINIO, O. M. (2018): Effects of MK-467 hydrochloride and hyoscine butylbromide on cardiorespiratory and gastrointestinal changes induced by detomidine hydrochloride in horses. In: *American journal of veterinary research* 79 (4), S. 376–387.

TAYLOR, P. M. (1985): Chemical restraint of the standing horse. In: *Equine veterinary journal* 17 (4), S. 269–273.

TAYLOR, A. H.; BOLT, D. M. (2011): Persistent penile erection (priapism) after acepromazine premedication in a gelding. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 38 (5), S. 523–525.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. (2007): Handbook of equine anaesthesia. 2nd ed. Edinburgh, New York: Elsevier Saunders. S. 19–21.

- TAYLOR, P. M.; RYMASZEWSKA, H.; YOUNG, S. S. (1990): Evaluation of combinations of nalbuphine with acepromazine or detomidine for sedation in ponies. In: *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland* 17 (1), S. 38–41.
- TEARNEY, C. C.; GUEDES, A. G. P.; BROSNAN, R. J. (2016): Equivalence between invasive and oscillometric blood pressures at different anatomic locations in healthy normotensive anaesthetised horses. In: *Equine veterinary journal* 48 (3), S. 357–361.
- TOBIN, T.; BALLARD, S. (1979): Pharmacology review: the phenothiazine "tranquilizers". In: *Journal of Equine Medicine and Surgery* 3 (10), S. 460–466.
- TÜNSMEYER, J.; HOPSTER, K.; FEIGE, K.; KÄSTNER, S. B. R. (2015): Agreement of high definition oscillometry with direct arterial blood pressure measurement at different blood pressure ranges in horses under general anaesthesia. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 42 (3), S. 286–291.
- URSINO, M.; CRISTALLI, C. (1996): A mathematical study of some biomechanical factors affecting the oscillometric blood pressure measurement. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 43 (8), S. 761–778.
- VALVERDE, A. (2005): Sedation for standing procedures. In: Eastern States Veterinary Association (Hg.): Proceedings of the North American Veterinary Conference: January 8-12, 2005, Orlando, Florida. v.19. Large animal ed. North American Veterinary Conference. Orlando, Florida, 08.-12.01. Gainesville: Eastern States Veterinary Association, S. 290.
- VAN DIJK, P.; LANKVELD, D. P. K.; RIJKENHUIZEN, A. B. M.; JONKER, F. H. (2003): Hormonal, metabolic and physiological effects of laparoscopic surgery using a detomidine-buprenorphine combination in standing horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 30 (2), S. 72–80.
- VAN ZWIETEN, P. A.; TIMMERMANS, P. B.; THOOLEN, M. J.; WILFFERT, B.; JONGE, A. DE (1986): Inhibitory effect of calcium antagonist drugs on vasoconstriction induced by vascular alpha 2-adrenoceptor stimulation. In: *The American journal of cardiology* 57 (7), 11D-15D.
- VETIDATA. Hg. v. VETIDATA Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht. Online verfügbar unter <https://www.vetidata.de/public/quicksearch/do.php?params=113,74,65,74,139,131,74,65,74,50,113,50,75,131,74,65,67,74,50,113,134,113,121,124,113,114,124,117,111,113,124,124,50,75,141>. Letzter Zugang: 30.11.2019.
- VIGANI, A.; GARCIA-PEREIRA, F. L. (2014): Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. In: *The Veterinary Clinics Of North America. Equine Practice* 30 (1), S. 1–17.

- VIRTANEN, R.; SAVOLA, J. M.; SAANO, V.; NYMAN, L. (1988): Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. In: *European Journal of Pharmacology* 150 (1-2), S. 9–14.
- WAGNER, A. E. (2009): The case against the use of acepromazine in male horses. In: *AAEP Proceedings* (55), S. 20–21.
- WAGNER, A. E.; MUIR, W. W.; HINCHCLIFF, K. W. (1991): Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. In: *American journal of veterinary research* 52 (5), S. 651–657.
- WALDERS, W.; GEHLEN, H. (2014): Nichtinvasive Blutdruckmessung mit High-Definition-Oscillometry-Technik bei Pferden mit Herzerkrankungen. In: *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere* 42 (1), S. 22–31.
- WALKER, M.; GEISER, D. (1986): Effects of acetylpromazine on the hemodynamics of the equine metatarsal artery, as determined by two-dimensional real-time and pulsed Doppler ultrasonography. In: *American journal of veterinary research* 47 (5), S. 1075–1078.
- WANG, Y.; BARRY, O.; WAHL, G.; CHEN, B.; LIN, Y. (2016): Pilot study of laser-doppler flowmetry measurement of oral mucosa blood flow. In: *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences* 48 (4), S. 697–701.
- WATNEY, G. C. G.; HALL, L. W.; JORDAN, C.; NOLAN, A. M. (1988): Effects of xylazine and acepromazine on bronchomotor tone of anaesthetised ponies. In: *Equine veterinary journal* 20 (3), S. 185–188.
- Weir, J. J.; Sanford, J. (1972): Urinary excretion of phenothiazine tranquilisers by the horse. In: *Equine veterinary journal* 4 (2), S. 88–92.
- WHITTLE, B. A.; CROOKS, J. L. (1977): Penile prolapse with Immobilon. In: *Veterinary Record* 101 (15), S. 312.
- WITTENBERG-VOGES, L.; KÄSTNER, S. B. R.; RAEKALLIO, M.; VAINIO, O. M.; ROHN, K.; HOPSTER, K. (2018): Effect of dexmedetomidine and xylazine followed by MK-467 on gastrointestinal microperfusion in anaesthetized horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 45 (2), S. 165–174.
- WOHLFENDER, F. D.; DOHERR, M. G.; DRIESSEN, B.; HARTNACK, S.; JOHNSTON, G. M.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. (2015): International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. In: *Equine veterinary journal* 47 (1), S. 65–71.
- YAMAOKA, T. T.; FLAHERTY, D.; PAWSON, P.; SCOTT, M.; AUCKBURALLY, A. (2017): Comparison of arterial blood pressure measurements obtained invasively or oscillometrically

using a Datex S/5 Compact monitor in anaesthetised adult horses. In: *Veterinary anaesthesia and analgesia* 44 (3), S. 492–501.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOKA, S.; UEDA, I.; HAMAGUCHI, H.; SENO, T. et al. (2000): Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. In: *J Vet Med Sci* 62 (10), S. 1025–1032.

ZAMUR, G.; ARAUJO, R. A.; FERRAZ, G. C.; QUEIROZ NETO, A. (2011): Comparison of the sedative and/or antinociceptive effects of acepromazine, levomepromazine and azaperone in horses. In: *Ars Veterinaria* 27 (4), S. 231–240.

ZAPATA, M.; HOFMEISTER, E. H. (2013): Refinement of the dose of doxapram to counteract the sedative effects of acepromazine in dogs. In: *Journal of Small Animal Practice* 54 (8), S. 405–408.

## 9 Anhang

**Anhang 1:** Mittelwerte adjustiert für die Kontrollvariablen Gewicht und Angabe des 95 % Konfidenzintervalls der Herzfrequenz (HF, Schläge/min), systolischen arteriellen Blutdruckes (SAP, mm Hg), des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP, mm Hg), diastolischen Blutdruckes (DAP), Blutflusses (Flow, AU), relativen Blutflusses (relativer Flow, %) und der Gewebesauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>, %) zu unterschiedlichen Zeitpunkten; 0 = Basismessung ohne Medikamente, 1 -4 = 5 Minuten (1), 15 Minuten (2), 25 Minuten (3), 35 Minuten (4) nach Applikation der Bolus sedation. Mittelwerte des SAP, MAP und DAP zusätzlich für die Kontrollvariable Verhältnis Manschettenweite zu Schweißwurzelumfang adjustiert.

		0	1	2	3	4
<b>HF</b>	A	32 (29/36)	26 (22/29)	27 (24/30)	24 (21/28)	24 (21/28)
	K	32 (28/35)	25 (22/28)	24 (21/28)	25 (22/29)	26 (23/29)
<b>SAP</b>	A	131 (120/141)	121 (109/133)	114 (102/126)	114 (102/126)	118 (107/129)
	K	134 (119/149)	148 (130/166)	147 (126/167)	147 (123/172)	126 (101/152)
<b>MAP</b>	A	94 (81/107)	99 (84/113)	83 (68/97)	85 (70/99)	91 (77/106)
	K	94 (81/107)	107 (91/122)	107 (90/124)	111 (94/128)	103 (86/119)
<b>DAP</b>	A	64 (53/75)	75 (63/88)	60 (48/72)	64 (52/77)	65 (53/76)
	K	69 (58/80)	94 (79/108)	88 (73/104)	93 (79/108)	80 (67/94)
<b>Flow</b>	A	269 (250/287)	165 (147/184)	161 (142/180)	160 (141/179)	170 (151/188)
	K	246 (227/265)	181 (162/200)	158 (139/176)	166 (148/185)	174 (155/193)
<b>relativer Flow</b>	A	100 (100/100)	63 (54/71)	61 (52/70)	61 (52/69)	65 (56/73)
	K	100 (100/100)	71 (62/80)	63 (54/72)	64 (55/74)	68 (59/77)
<b>SO<sub>2</sub></b>	A	81 (77/85)	73 (69/77)	79 (75/83)	77 (73/81)	74 (70/78)
	K	79 (75/83)	78 (74/82)	71 (67/76)	73 (69/77)	70 (66/74)

**Anhang 2:** Mittelwerte adjustiert für die Kontrollvariablen Gewicht und Angabe des 95 % Konfidenzintervalls der Kopfhöhe über dem Boden (HHAG, %), des Scores Tiefe der Sedation (Tiefe gesamt, Wert), des Verhaltens (Verhalten, Wert), der Standfestigkeit/ Ataxie (Ataxie, Wert), des Scores Qualität der Sedation (Qualität gesamt, Wert), des Kopfschüttelns (Kopfschütteln, Wert) und des Naseschüttelns (Naseschütteln, Wert) zu unterschiedlichen Zeitpunkten; 0 = Basismessung ohne Medikamente, 1 -4 = 5 Minuten (1), 15 Minuten (2), 25 Minuten (3), 35 Minuten (4) nach Applikation der Bolus sedation.

		0	1	2	3	4
<b>HHAG</b>	A	100 (100/100)	44 (32/56)	42 (29/54)	38 (25/50)	35 (22/47)
	K	100 (100/100)	63 (51/76)	60 (48/72)	50 (38/63)	42 (30/54)
<b>Tiefe gesamt</b>	A	0,8 (0,5/1,0)	5,3 (4,3/6,3)	5,6 (4,5/6,7)	6,1 (5,3/7,0)	6,5 (5,7/7,3)
	K	0,5 (0,2/0,8)	4,1 (3,3/4,9)	5,0 (4,4/5,7)	6,5 (5,8/7,2)	6,7 (5,9/7,5)
<b>Verhalten</b>	A	0,5 (0,2/0,8)	2,4 (2,1/2,7)	2,4 (2,0/2,8)	2,6 (2,3/2,8)	2,7 (2,5/2,9)
	K	0,5 (0,2/0,8)	1,9 (1,9/2,0)	2,2 (1,9/2,5)	2,4 (2,2/2,7)	2,7 (2,4/2,9)
<b>Ataxie</b>	A	0,0 (0,0/0,0)	0,2 (-0,2/0,5)	0,3 (-0,1/0,6)	0,2 (-0,1/0,4)	0,3 (-0,1/0,6)
	K	0,0 (0,0/0,0)	0,2 (0,0/0,5)	0,2 (0,0/0,3)	0,5 (0,1/1,0)	0,5 (0,1/0,9)
<b>Qualität gesamt</b>	A	0,0 (0,0/0,0)	0,7 (-0,1/1,5)	0,4 (-0,1/1,0)	0,6 (-0,2/1,4)	0,4 (0,0/0,7)
	K	0,0 (0,0/0,0)	1,7 (0,7/2,8)	1,3 (0,6/2,0)	1,4 (0,8/2,1)	1,4 (0,6/2,1)
<b>Kopf-schütteln</b>	A	0,0 (0,0/0,0)	0,4 (-0,1/0,8)	0,1 (-0,1/0,3)	0,3 (-0,1/0,6)	0,2 (-0,2/0,5)
	K	0,0 (0,0/0,0)	0,7 (0,1/1,3)	0,7 (0,2/1,2)	0,7 (0,3/1,0)	0,7 (0,2/1,1)
<b>Nase-schütteln</b>	A	0,0 (0,0/0,0)	0,4 (0,0/0,7)	0,4 (0,0/0,7)	0,3 (-0,1/0,6)	0,2 (0,0/0,4)
	K	0,0 (0,0/0,0)	1,0 (0,5/1,5)	0,6 (0,2/ 0,9)	0,7 (0,2/1,2)	0,6 (0,1/1,1)

**Anhang 3: O2C-Gerät (LEA Medizintechnik Gießen, Deutschland)**



O2C-Gerät



Flachsonde LFX-33 mit Schutzhülle



Auswertungsmonitor des O2C-Gerätes

1 - 4: aktuelle Werte der Parameter

1 - Sauerstoffsättigung des Hämoglobins SO<sub>2</sub> [%]

1\* - Verlaufsgraph Parameter 1

2 - Relative Hämoglobinmenge rHb [AU]

2\* - Verlaufsgraph Parameter 2

3 - Blutflussgeschwindigkeit Velocity [AU]

3\* - Verlaufsgraph Parameter 3

4 - Blutfluss Flow [AU]

4\* - Verlaufsgraph Parameter 4

5 - Histogramm der Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten

6 - Rohspektrum des eingestrahnten Weißlichtes

7 - detektiertes Weißlichtspektrum („Hämoglobinspektrum“)

8 - Verlaufsgraphen der Parameter 1 - 4

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Röcken und Frau Dr. L. Wittenberg-Voges für die Vergabe dieses Themas und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung bedanken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Röcken für die Erlaubnis zur Durchführung dieses Projektes an der Klinik für Pferde Chirurgie, Orthopädie und die Geduld bei der Datengewinnung.

Frau Dr. Wittenberg-Voges danke ich besonders für die wissenschaftliche Hilfestellung und Betreuung zu jeder Zeit und die Unterstützung bei der frühmorgendlichen Datengewinnung. Weiterhin danken möchte ich den Tierärzten und Tierärztinnen der Klinik für Pferde Chirurgie, Orthopädie insbesondere Julia, Anke, Robert, Jennifer und Johanna, für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Hilfe bei Problemen mit dem O2C-Gerät. Vielen Dank auch an die Tiermedizinischen Fachangestellten Nicole, Ulla und Nadine für ihre Geduld an mitunter stressigen OP-Tagen. Christina und Anna-Lena danke ich besonders für ihren ruhigen und besonnenen Umgang mit den Hengsten, Jungpferden und nervösen Pferden. Mit euch waren die Basismessungen und das Wiegen auch dieser Probanden problemlos möglich.

Der größte Dank gilt meinen Eltern für die stete, bedingungslose Unterstützung bei Allem, was ich mache. Vielen Dank für das Ermöglichen des Studiums und der Doktorarbeit, vom ersten Korrekturlesen bis hin zum Umzug. Danke!

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Großwallstadt, den 15.12.2020

Katrin Dahmen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6964-3



9 783835 196964 3