

INTRAMUSKULÄRE UND INTRAVENÖSE ANÄSTHESIE MIT DEXMEDETOMIDIN UND LEVOMETHADON BEIM HUND

MARK KRAUSE



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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

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

1. Auflage 2011

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 Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere, Chirurgie
Betreuer: PD. Dr. med. vet. Sabine Tacke

Intramuskuläre und intravenöse Anästhesie mit Dexmedetomidin und Levomethadon beim Hund

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

Eingereicht von

Mark Krause

Tierarzt aus Frankfurt am Main

Gießen 2011

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

Dekan: Prof. Dr. Martin Kramer

Gutachter/ -in: PD. Dr. Sabine Tacke
Prof. Dr. Joachim Geyer

Tag der Disputation: 05. Juli 2011

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Physiologische Grundlagen	3
2.1.1 Klassifizierung der Adrenorezeptoren	3
2.1.2 Natürliche Liganden	3
2.1.3 Lokalisation der α_2 -Adrenorezeptoren	4
2.1.4 Wirkungsmechanismus	5
2.2 Dexmedetomidin	6
2.2.1 Chemie	6
2.2.2 Pharmakologie.....	7
2.2.3 Klinische Wirkung	15
2.2.4 Kombination mit anderen Medikamenten.....	21
2.2.5 Klinischer Einsatz	25
2.3 l-Methadon.....	26
2.3.1 Pharmakologie.....	26
2.3.2 Klinische Wirkung	28
2.3.3 Klinischer Einsatz	29
2.4 Propofol	29
2.4.1 Pharmakologie und Wirkung	30
2.4.2 Klinischer Einsatz	31
2.5 Atropin.....	32
2.5.1 Pharmakologie und Wirkung	32
2.5.2 Klinischer Einsatz	34
3 Eigene Untersuchungen.....	35
3.1 Material und Methoden	35
3.1.1 Untersuchte Hunde	35

3.1.2	Untersuchungsgruppen.....	40
3.1.3	Anästhesie	40
3.2	Parameter	42
3.3	Statistische Auswertung	44
3.4	Ergebnisse.....	45
3.4.1	Ablauf.....	46
3.4.2	Sedation	46
3.4.3	Herz-Kreislaufsystem.....	57
3.4.4	Respiration	73
3.4.5	Körperinnentemperatur	83
3.4.6	Blutgasparameter.....	85
4	Diskussion	93
4.1	Methodik.....	93
4.1.1	Sedation	93
4.1.2	Herzkreislaufsystem	93
4.1.3	Atmung.....	94
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	95
4.2.1	Gesamtablauf.....	95
4.2.2	Sedation.....	97
4.2.3	Herzkreislaufveränderungen	100
4.2.4	Respiratorische Veränderungen	106
4.2.5	Körperinnentemperatur	108
4.2.6	Elektrolythaushalt, Hämatokrit, Harnstoff.....	109

5	Klinische Schlussfolgerung.....	109
6	Zusammenfassung.....	111
7	Summary.....	113
8	Literaturverzeichnis.....	115
9	Verzeichnis der Abbildungen.....	129
10	Verzeichnis der Tabellen.....	131

Verzeichnis der Abkürzungen

ADH	antidiuretisches Hormon
°C	Grad Celsius
Ca ⁺⁺	Kalziumionen
%	Prozent
µg	Mikrogramm
cAMP	cyclisches Adenosin Monophosphat
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computer Tomografie
h	Stunde
Hg	Quecksilber
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.t.	intrathekal
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
KO	Körperoberfläche
l-Methadon	Levomethadon
m ²	Quadratmeter
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
O ₂	Sauerstoff
P1	Phase 1 (Einleitung)
P2	Phase 2 (Vorbereitung)
P3	Phase 3 (Operation)
P4	Phase 4 (Aufwachphase)
pH _a	arterieller Blut pH
Pleth	Pulsplethysmogramm
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In Deutschland werden α_2 -Adrenorezeptoragonisten seit vielen Jahren in der Veterinärmedizin angewendet. Ihr Einsatzgebiet ist vor allem die Prämedikation und Sedation. Sie zeichnen sich alle durch ein ähnliches Wirkungsprofil aus. Zu den erwünschten Eigenschaften zählen Sedation, Anxiolyse, Muskelrelaxation und Analgesie; auch in ihren Nebenwirkungen, wie Bradykardie, Hypotension und Atemdepression verhalten sie sich sehr ähnlich (Erhardt et al. 2004; Löscher 2006). Eine positive Eigenschaft von Dexmedetomidin ist zusätzlich der Anästhetikum bzw. Opioid sparende Effekt. In Kombination mit Fentanyl und Butorphanol reichen bereits niedrige Dosen, um eine Anästhesie herbei zu führen (England, Clarke 1989; Selmi et al. 2003). Auch in Kombination mit Isofluran und Propofol zeigt sich, dass durch die Prämedikation mit Dexmedetomidin die erforderlichen Mengen an Anästhetikum drastisch reduziert werden können (Kuusela et al. 2001a; Nguyen et al. 1992).

Dexmedetomidin ist zurzeit der Adrenorezeptoragonist auf dem Markt mit der höchsten Affinität für den α_2 -Adrenorezeptor (Virtanen 1989). Dexmedetomidin ist das rechtsdrehende Enantiomer des Medetomidins und für die pharmakologische Aktivität des razemischen Gemischs verantwortlich (Ansah et al. 2000; Savola, Virtanen 1991).

Das Opioid Levomethadon, das ebenfalls in Deutschland seit vielen Jahren zum Einsatz kommt, ist ein vollsynthetischer Agonist an den μ - und κ -Rezeptoren. Außer den Opioid-typischen Wirkungen wie Bradykardie, Sedation und Atemdepression zeichnet es sich durch eine besonders lang anhaltende (5 h) und potente Analgesie aus (Ammer, Potschka 2009; Höllt, Allgaier 2009; Erhardt et al. 2004). Die in Deutschland verfügbare Formulierung (l-Polamivet^{®1}) enthält zusätzlich das Anticholinergikum Fenpipramid. l-Polamivet[®] wird vor allem zur Analgesie in Kombination mit anderen Narkotika eingesetzt.

In Kombination dieser beiden Medikamente soll das im l-Polamivet[®] enthaltene Fenpipramid die durch Dexmedetomidin ausgelöste Bradykardie aufheben. Gleichzeitig kann durch die Prämedikation mit Dexmedetomidin die erforderliche Dosis des Levomethadons gesenkt werden. Dexmedetomidin bietet den Vorteil, dass es auch nach intramuskulärer Applikation in-

¹ L-Polamivet[®] Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim - Deutschland

nerhalb von Minuten resorbiert wird, sodass in der Praxis die Möglichkeit besteht, auch nicht kooperative Patienten stressarm zu behandeln.

Die vorliegende Untersuchung soll die folgenden Fragestellungen beantworten:

1. Ist die untersuchte Medikamentenkombination von Levomethadon und Dexmedetomidin für den Einsatz unter Praxisbedingungen geeignet?
2. Welche Nebenwirkungen im Bereich des Herzkreislaufsystems, der Atmung oder anderer Art treten auf und macht dies eine Therapie erforderlich?
3. Bietet die intravenöse Applikation von Dexmedetomidin Vorteile gegenüber der intramuskulären?

2 Literaturübersicht

2.1 Physiologische Grundlagen

2.1.1 Klassifizierung der Adrenorezeptoren

Die Unterteilung der Adrenorezeptoren in α - und β - Adrenorezeptoren wurde erstmals 1948 von Alquist postuliert. Später folgte zunächst die weitere Unterteilung der β - Adrenorezeptoren in Typ β_1 und β_2 (Lands et al. 1967). Die α -Adrenorezeptoren wurden zunächst in postsynaptische, exzitatorische α_1 - und präsynaptische inhibitorische α_2 -Adrenorezeptoren eingeteilt (Langer 1974; Langer 1977). Aufgrund der Tatsache, dass diese Unterteilung nicht zutreffend ist und α_2 -Adrenorezeptoren auch postsynaptisch sowie extrasynaptisch vorkommen, wurde die Unterscheidung nach anatomischen Merkmalen durch eine nach pharmakologischen Eigenschaften, wie Bindung mit Adrenorezeptoragonisten bzw. -antagonisten, ersetzt (Berthelsen, Pettinger 1977; van Zwieten, Timmermans 1984).

Inzwischen ist bekannt, dass eine weitere Unterscheidung der α_2 - Adrenorezeptoren in 3 Subtypen $\alpha_{2A/B/C}$ möglich ist (Blaxall et al. 1991; Bylund et al. 1988; Civantos Calzada, de Alexandre Artiñano 2001).

2.1.2 Natürliche Liganden

Die natürlichen Bindungspartner aller Adrenorezeptoren sind die Katecholamine. Zu ihnen zählen Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, die aus Tyrosin und der Zwischenstufe des Dopa synthetisiert werden (siehe Abbildung 1) (Starke 2009c).

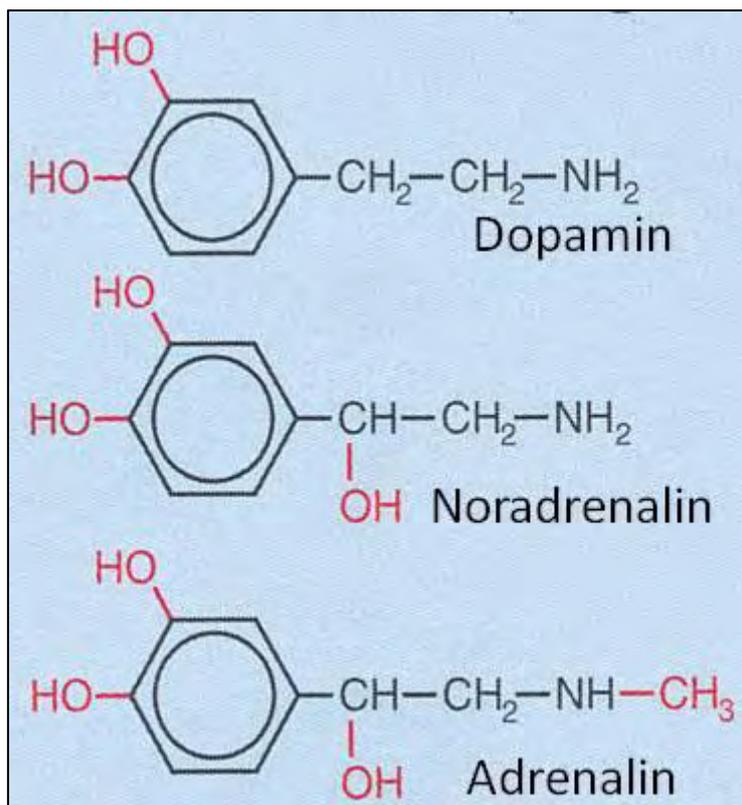


Abbildung 1 Katecholamine

Strukturformel der Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin (nach Starke 2009c).

2.1.3 Lokalisation der α_2 -Adrenorezeptoren

α_2 -Adrenorezeptoren kommen an einer Vielzahl von Stellen im Körper, sowohl zentral als auch peripher vor. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Lokalisationen von α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren. Sie können dabei prä-, post- oder extrasynaptisch liegen (Starke 2009c; Timmermans, van Zwieten 1982).

Präsynaptische α_2 -Adrenorezeptoren finden sich an nahezu allen noradrenergen Nervenendigungen bzw. deren Zellkörpern in der Peripherie und dem ZNS. An den Nervenendigungen vermitteln sie ein autoinhibitorisches negatives Feedback, wodurch die Freisetzung von Noradrenalin gehemmt wird. An den Zellkörpern kommt es zu einer Hyperpolarisation und abnehmender Erregbarkeit. Weiterhin sind diese Rezeptoren an zentralen und peripheren cholinergen Nervenendigungen zu finden, z. B. im Bereich des autonomen Nervensystems oder des Magen-Darm-Trakts. Ihre Aktivierung hemmt die Freisetzung von Acetylcholin. An serotonergen Nervenendigungen hemmen α_2 -Adrenorezeptoren die Serotoninfreisetzung (Langer 1974; Starke 2009a; Timmermans, van Zwieten 1982).

Postsynaptisch befinden sich die α_2 -Adrenorezeptoren beispielsweise an der glatten Muskulatur der Gefäße, an Fettzellen und am Pankreas (Timmermans, van Zwieten 1982).

Extrasynaptisch liegen sie ebenfalls im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur, wo sie von zirkulierenden Katecholaminen erregt werden (Timmermans, van Zwieten 1982; van Zwieten, Timmermans 1984).

Tabelle 1 Vorkommen von α_2 -Adrenorezeptoren (nach Starke 2009c).

Lokalisation	Wirkung
Noradrenerge Nervenendigungen (zentral und peripher)	Noradrenalinfreisetzung ↓ (Autoinhibition)
Cholinerge Nervenendigungen	Acetylcholinfreisetzung ↓
Serotonerge Nervenendigungen	Serotoninfreisetzung ↓
Noradrenerge Zellkörper	Hyperpolarisation → Erregbarkeit ↓
ZNS	Sympathikotonus ↓, Vagotonus ↑, Sedation, Analgesie
Magen - Darmtrakt glatte Muskulatur Drüsen	Relaxation Sekretion ↓
Fettgewebe	Lipolyse
Pankreas	Insulinfreisetzung ↓
Blutplättchen	Aggregation ↑
Nebennierenmark	Katecholaminfreisetzung ↓
Auge	Mydriasis, Augeninnendruck ↓

2.1.4 Wirkungsmechanismus

Die α_2 -Adrenorezeptoren liegen in der Zellmembran und sind an ein G-Protein gekoppelt, wie z. B. das inhibitorische G-Protein an noradrenergen Nervenendigungen, wo sie die Freisetzung von Noradrenalin unterbinden (Maze, Tranquilli 1991; Starke 2009c). Weiterhin kommen sie an Kaliumkanälen (Aktivierung führt zu Hyperpolarisierung) und Kalziumkanälen (Aktivierung führt zu reduziertem Ca^{++} -Einstrom) vor (Maze, Tranquilli 1991). Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung des Wirkmechanismus eines präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptors an einer noradrenergen Nervenendigung.

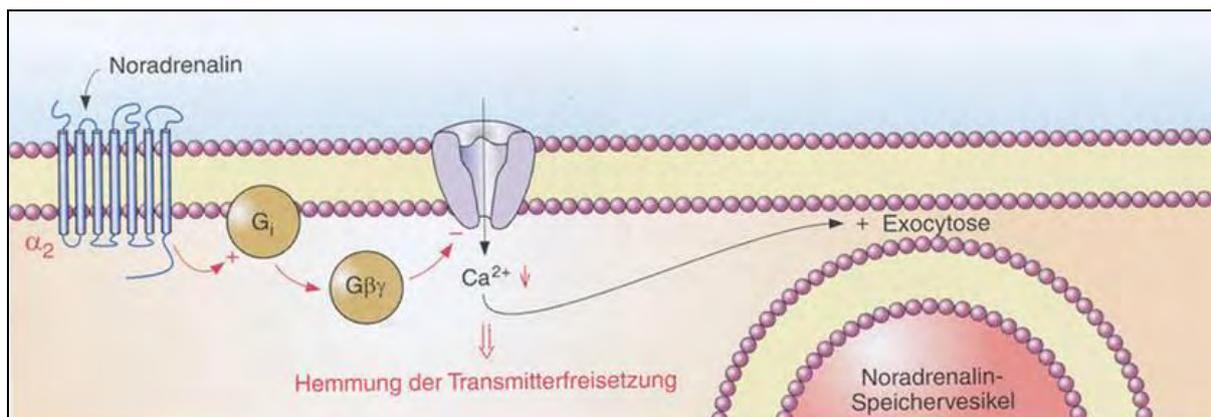


Abbildung 2 α_2 -Adrenorezeptor

Dargestellt ist der transmembranäre α_2 -Adrenorezeptor an einer noradrenergen Nervenendigung. Die Wirkungskaskade ist: Aktivierung eines inhibitorischen G-Proteins (G_i) \rightarrow Verminderung der Offenwahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle durch Untereinheiten des G-Proteins ($G_{\beta\gamma}$) \rightarrow ankommende Aktionspotenziale sorgen für weniger Ca^{++} -Einstrom \rightarrow Die Transmitterfreisetzung sinkt (nach Starke 2009c, mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Urban & Fischer Verlags, München).

2.2 Dexmedetomidin

2.2.1 Chemie

Bei Dexmedetomidin handelt es sich um ein Imidazolderivat mit der chemischen Formel $C_{13}H_{16}N_2$ und der Bezeichnung 4-[1-(2,3 dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol-hydrochlorid. Es ist das rechtsdrehende Isomer der Verbindung Medetomidin. Dexmedetomidin und das linksdrehende Isomer Levomedetomidin bilden also gemeinsam das Racemat Medetomidin (O'Neil 2006). Die Strukturformeln sind aus Abbildung 3 ersichtlich.

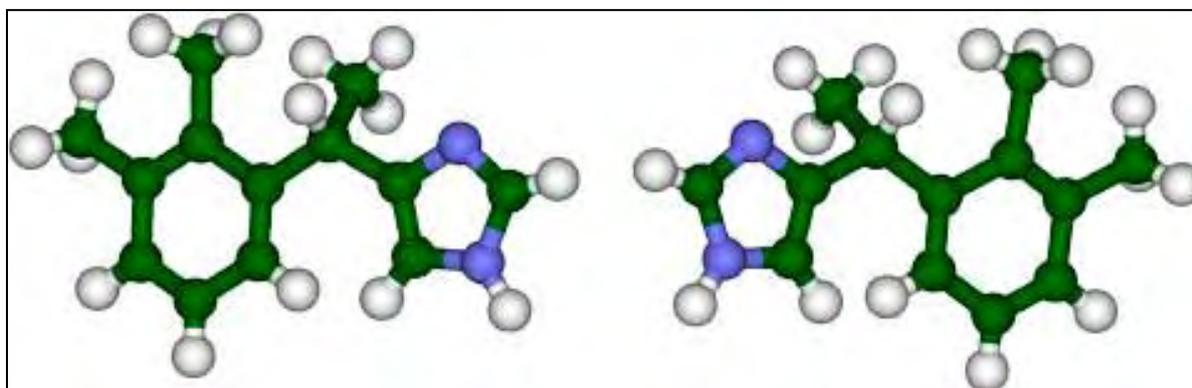


Abbildung 3 Strukturformel von Levomedetomidin (links) bzw. Dexmedetomidin (rechts) (nach Allo 2009).

2.2.2 Pharmakologie

Dexmedetomidin ist der pharmakologisch aktive Teil des Medetomidins. (Ansah et al. 2000; Savola, Virtanen 1991). Unterschiede zeigen sich lediglich in der Dosierung (Savola, Virtanen 1991). Dexmedetomidin wirkt doppelt so stark wie Medetomidin. Bei äquipotenten Dosierungen ist statistisch kein Unterschied in der Wirkung der beiden Stoffe zu erkennen. 50 µg Dexmedetomidin haben also die gleiche Wirkung wie 100 µg Medetomidin (Ansah et al. 1998, Ansah et al. 2000; Granholm et al. 2007). Eine Studie von Kuusela und Mitarbeitern (2000) kann diese Dosis-Wirkungsbeziehung für die analgetischen Eigenschaften bestätigen, stellt jedoch eine statistisch signifikante länger anhaltende Analgesie sowie eine geringgradig potentere Sedation durch Dexmedetomidin fest.

Wie Xylazin, Detomidin, Romifidin und natürlich Medetomidin ist Dexmedetomidin ein α_2 -Adrenorezeptoragonist. Es hat mit 1300:1 die höchste Affinität für α_2 -Adrenorezeptoren im Verhältnis zu α_1 -Rezeptoren (siehe auch Tabelle 2) (Reif 2008). Eine Wirkung von Dexmedetomidin auf andere Rezeptoren als die α -Adrenorezeptoren besteht nicht (Virtanen et al. 1988). Dexmedetomidin ist voller Agonist an allen Subtypen der α_2 -Adrenorezeptoren ohne Selektivität für die einzelnen Subtypen (Schwartz, Clark 1998).

*Tabelle 2 Selektivität der wichtigsten α_2 - Adrenorezeptoragonisten
Die Selektivität für die α_2 - Adrenorezeptoren wird im Verhältnis $\alpha_2:\alpha_1$ angegeben (nach *Reif 2008; +Virtanen et al. 1988).*

Arzneimittel	Selektivität für α_2 - Adrenorezeptoren
Dexmedetomidin	1300*
Medetomidin	1200*
Detomidin	260 ⁺
Clonidin	220 ⁺
UK 14,303	300 ⁺
Xylazin	160 ⁺

2.2.2.1 Pharmakodynamik

2.2.2.1.1 Sedation und Anxiolyse

Sedation ist die psychische Dämpfung und Beruhigung durch Sedativa. Die Hypnose ist eine Veränderung des Bewusstseins mit Einengung der Aufmerksamkeit. Die oberflächliche Hyp-

nose ist dem Wachheitszustand ähnlich, während die tiefe Hypnose in einem schlafähnlichen Zustand besteht (Pschyrembel 2010). In der vorliegenden Arbeit sind die Begriffe Hypnose und Sedation einander gleichgesetzt.

Studien mit Radioliganden zeigen eine hohe Konzentration von α_2 -Adrenorezeptoren im *Locus coeruleus* von Ratten (Unnerstall et al. 1984) und Menschen (Probst et al. 1984; Unnerstall et al. 1984), deren Aktivierung für die hypnotische Wirkung der α_2 -Adrenorezeptoragonisten mit verantwortlich ist (Correa-Sales et al. 1992b; Guo et al. 1996). Sie bewirken in dieser Hirnregion eine Hyperpolarisation der Nerven und verhindern somit die Weiterleitung eintreffender Signale (Aghajanian, VanderMaelen 1982). Ein weiterer zentraler Wirkungsmechanismus ist die Reduktion des Turnovers exzitatorischer biogener Amine wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Bereits bei niedrigen Dosierungen (2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM s.c., Ratte und Maus) führt Dexmedetomidin zu einer Anxiolyse und bei steigender Dosierung zur Hypnose (MacDonald et al. 1989).

Versuche an Ratten zeigen, dass die Dosisabhängigkeit der hypnotischen Wirkung ein Maximum bei 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM hat. Überschreitet die Dosis diesen Schwellenwert, so kommt es zu einer Umkehr der Wirkung mit Piloerektion und Exzitationserscheinungen (Doze et al. 1989). Die zentrale, selektive Aktivierung von α_1 -Adrenorezeptoren hebt die Wirkung von Dexmedetomidin auf, wie in vivo Studien an Ratten zeigen (Guo et al. 1991). So kann bei sehr hoher Dosis von Dexmedetomidin eine Aktivierung von α_1 -Adrenorezeptoren zu einer Wirkungsumkehr führen (Ansah et al. 1998, Ansah et al. 2000). Der genaue Mechanismus der Interaktion zwischen α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren ist jedoch noch nicht geklärt.

2.2.2.1.2 Analgesie

Studien mit Radioliganden zeigen eine hohe Dichte an α_2 -Adrenorezeptoren im Hirnstamm (z. B. *Locus coeruleus*, periaquäduales Grau, periventriculäres Grau) und dem Dorsalhorn des Rückenmarks (*Substantia gelatinosa*) (Unnerstall et al. 1984). Mit ihrem hohen Anteil an Substanz P ist die *Substantia gelatinosa* eine wichtige Relaisstation, in der somatische Afferenzen, vor allem C-Fasern der Schmerzbahnen, enden. Der Thalamus, als Teil des Hirnstamms, ist die zentrale Sammelstelle zwischen Rückenmark und Vorderhirn, in der alle Afferenzen (auch die Schmerzbahn) und Efferenzen außer der Riechbahn gesammelt, moduliert und weitergeleitet werden (Nickel et al. 2003).

Die analgetische Wirkung von Dexmedetomidin wird über die Aktivierung von α_2 -Adrenorezeptoren direkt im *Locus coeruleus* und Rückenmark vermittelt (Guo et al. 1996; Sabbe et

al. 1994). Der Wirkungsmechanismus ist in beiden Lokalisationen G-Protein gekoppelt (Guo et al. 1996). Einige Autoren gehen davon aus, dass die analgetische Wirkung der α_2 -Adrenorezeptoragonisten vor allem spinal durch α_2 -Adrenorezeptoren im Dorsalhorn des Rückenmarks vermittelt wird (Omote et al. 1991; Ossipov et al. 1989; Ossipov et al. 1990).

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der antinozizeptiven Wirkung von Opioiden und der Wirkung der α_2 -Adrenorezeptoragonisten. Subanalgetische Dosen von Clonidin (25 μg i.t.) führen bei Nagetieren zu einer signifikanten Steigerung der analgetischen Wirkung von Morphin, während die intrathekale Applikation von 30 μg Yohimbin, einem α_2 -Adrenorezeptorantagonisten, eine signifikante Reduktion der analgetischen Potenz des Morphins zur Folge hat (Ossipov et al. 1989). Omote und Mitarbeiter (1991) kombinieren die intrathekale Applikation subeffektiver Dosierungen von Morphin, und anderer spezifischer δ -Rezeptoragonisten (DADL, DPDPE), mit einer subeffektiven Dosierung von Clonidin und finden einen deutlichen antinozizeptiven Effekt. Dieser wird als synergistisch beschrieben, obgleich diese Forschungsgruppe keine genaue Untersuchung zur Dosis-Wirkungsbeziehung durchführt, die den genauen Unterschied zur rein additiven Interaktion beweisen kann.

Opioide wirken auf spinale Neurone, die regulierend in die Schmerzleitung eingreifen. Diese verwenden Noradrenalin als Transmitter, sodass an dieser Verschaltungsstelle die α_2 -Adrenorezeptoragonisten angreifen können (Ossipov et al. 1990). Weiterhin ist im *Locus coeruleus* eine hohe Dichte von sowohl α_2 -Adrenorezeptoren als auch Opioidrezeptoren festzustellen, sodass eine Interaktion auf diesem Level ebenfalls möglich ist (Probst et al. 1984; Unnerstall et al. 1984).

2.2.2.1.3 Herzkreislaufsystem

Dexmedetomidin selbst hat keine direkte inotrope oder chronotrope Wirkung (Day, Muir 1993; Schmeling et al. 1991; Virtanen et al. 1988). Dennoch kann, in einer Untersuchung an Hunden, eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion des Herzens, durch α_2 -Adrenorezeptoren, festgestellt werden. Dabei sinkt der „Cardiac output“ während gleichzeitig der Druck im linken Ventrikel steigt (Flacke et al. 1993).

Die Herzkreislaufveränderungen entstehen durch die Wirkung auf Rezeptoren in der Peripherie bzw. im Bereich des autonomen Nervensystems (Day, Muir 1993).

α_2 -Adrenorezeptoren an der glatten Muskulatur peripherer Gefäße vermitteln über einen Kalziumeinstrom in die Muskelzellen (Schmeling et al. 1991) eine Vasokonstriktion und einen Blutdruckanstieg (Savola 1989; Schmeling et al. 1991). Die beschriebene Vasokonstriktion

erfasst auch die Herzkranzgefäße und ist so ausgeprägt, dass sie die hypoxische Autoregulation ausschaltet (Flacke et al. 1993). Durch zentrale Gegenregulation (Barorezeptorreflex) sowie sympatholytische Wirkung des Dexmedetomidins fallen kurz nach der initialen Pressorphase sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz dauerhaft ab (Schmeling et al. 1991; Vainio, Palmu 1989). Unterstützend zu dieser Theorie führen Flacke und Mitarbeiter (1993) nach kumulierenden Einzeldosierungen von Dexmedetomidin einen Abfall der Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentration im Plasma parallel zu anhaltender Bradykardie und Abfall der systolischen Kontraktilität bzw. des „Cardiac Index“ auf und folgern einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem sympathischem „outflow“ und kardiovaskulären Veränderungen.

Savola und Mitarbeiter (1989) gehen nicht davon aus, dass die Bradykardie und Hypotension durch eine Anhebung des Vagotonus zustande kommen, da auch eine Prämedikation mit dem Anticholinergikum Atropin die Bradykardie kaum beeinflusst.

Andere Autoren sehen eine Anhebung des Vagotonus als Teil der Ursache für die ausgeprägte Bradykardie, da sie gute Therapieerfolge mit Anticholinergika zeigen können (Vainio 1989; Vainio, Palmu 1989).

2.2.2.1.4 Atmung

Die α_2 -Adrenorezeptoragonisten haben eine nur geringe atemdepressive Wirkung (Nguyen et al. 1992).

Die atemdepressive Wirkung von Dexmedetomidin wird in supraspinalen Regionen vermittelt. Der genaue Mechanismus ist nicht bekannt (Sabbe, Penning et al. 1994). Eine mögliche Erklärung ist die Modulation der Atemfrequenz über noradrenerge Neurone im *Locus coeruleus* und *Nucleus tractus solitarii*. Bei Ratten bewirkt die Erregung dieser Neurone einen Abfall der Atemfrequenz (Bolme, Fuxe 1973).

2.2.2.1.5 Muskulatur

Muskelrelaxation wird dosisabhängig durch Beeinflussung des *Vas deferens* verursacht (Virtanen et al. 1988). Autoradiografische Studien zeigen deutlich die Lokalisation von α_2 -Adrenorezeptoren im Bereich der Motorneurone im Ventralhorn des Rückenmarks (Probst et al. 1984).

2.2.2.1.6 Katecholaminkonzentration im Plasma

Die Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma wird dosisabhängig deutlich von 87 ± 16 pg/ml bzw. 363 ± 82 pg/ml bei Basisniveau, auf bis zu $22 \pm 1,6$ pg/ml bzw.

21 ± 1,8 pg/ml (kumulierende Dosierungen von 0,25; 0,5; 1; 2 und 4 µg/kg KM im Abstand von je 20 Minuten) erniedrigt (siehe Abbildung 4). Die Antagonisierung mit Atipamezol hebt diesen Effekt mit einer kurzzeitig überschießenden Reaktion auf, die bereits nach 16 ± 1,1 Minuten wieder Basisniveau erreicht (Flacke et al. 1993).

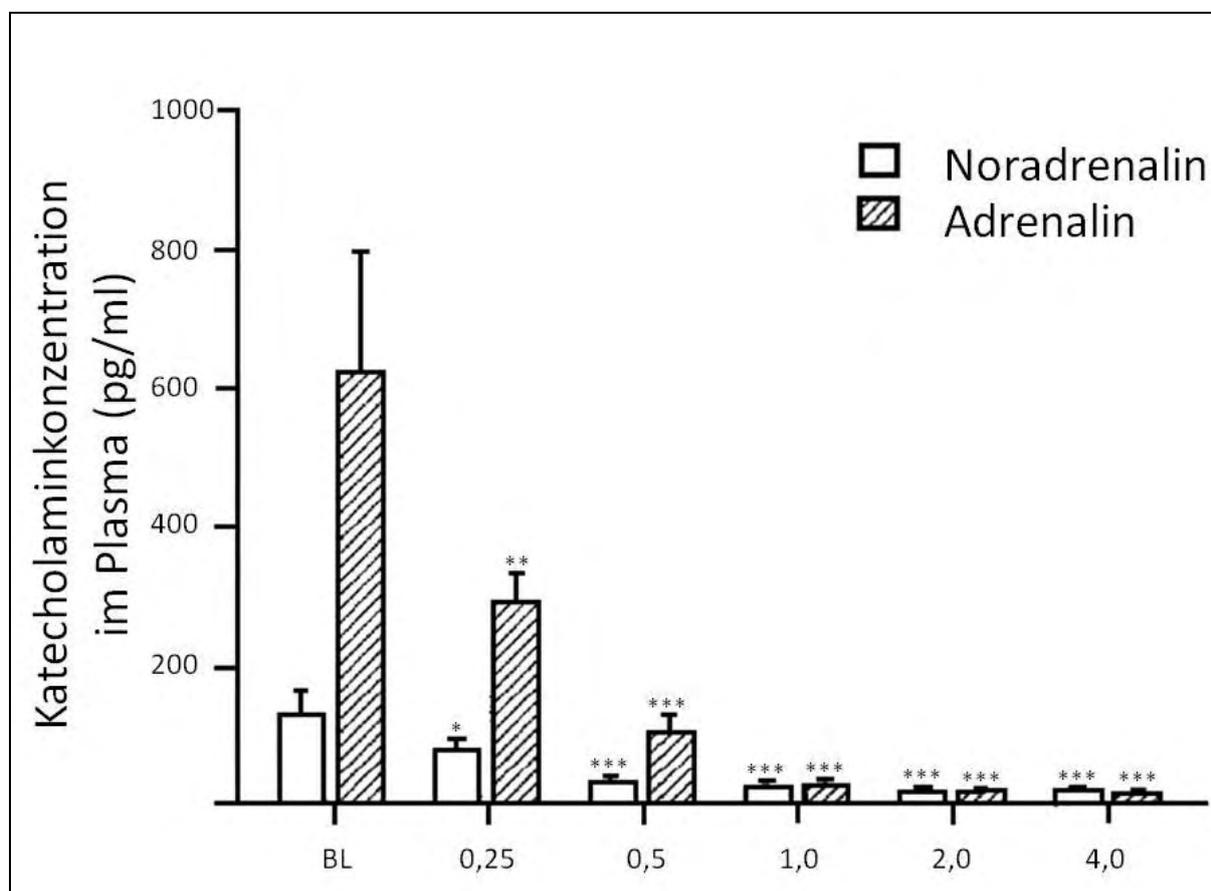


Abbildung 4 Katecholaminkonzentration im Plasma nach Dexmedetomidin i.v. Veränderung der Katecholaminkonzentration im Plasma (Mittelwert und Standardabweichung) nach kumulierenden Injektionen von Dexmedetomidin (0,25, 0,5, 1, 2, und 4 µg/kg KM i.v.). BL entspricht dem Wert des Basislevels. Die weiteren Proben werden 20 min nach Injektion der jeweiligen Dosis entnommen. Sternchen zeigen die signifikanten Unterschiede zum Basislevel p: * < 0,05 ** < 0,01 *** < 0,001 (nach Flacke et al. 1993).

2.2.2.1.7 Erbrechen

Durch Stimulation des zentralen emetischen Zentrums kommt es bei 10 % der Hunde und 90 % der Katzen zum Erbrechen in der Einleitungsphase der Sedation. Dies ist unabhängig von vorheriger Futteraufnahme bzw. Nahrungskarenz (Vainio 1989).

2.2.2.1.8 Sonstige

Pankreas

Durch Aktivierung von α_2 -Adrenorezeptoren an den β -Zellen des Pankreas wird die Ausschüttung von Insulin gehemmt, wodurch es zu einer Hyperglykämie kommt (Angel, Langer 1988; Starke 2009c).

Fettgewebe

Im Bereich der Lipozyten führt die Aktivierung von α_2 -Adrenorezeptoren zu einer Hemmung der Akkumulation von cAMP und Lipolyse (Fain, Garcia-Sáinz 1983; Starke 2009c).

Thrombozyten

Es finden sich sowohl α_1 - als auch α_2 -Adrenorezeptoren auf den Thrombozyten. Die Aktivierung der α_2 -Adrenorezeptoren bewirkt eine Aggregation, wobei nicht alle α_2 -Adrenorezeptoragonisten diesen Effekt hervorrufen können (Grant, Scrutton 1979; Starke 2009c).

Urogenitaltrakt

Die Aktivierung extrasynaptischer α_2 -Adrenorezeptoren unterbindet die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, indem es die Ausschüttung von Renin aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparats inhibiert. Folge ist eine vermehrte Ausscheidung von Natriumionen und Wasser (Pettinger et al. 1987). Durch Hemmung der ADH-Ausschüttung sowie aufgrund der Hyperglykämie kommt es ebenfalls zu einer Polyurie. Letztere kann bei längerem Bestehen Elektrolytimbalancen nach sich ziehen (Erhardt et al. 2004).

Adrenorezeptoren beeinflussen die Aktivität des trächtigen und nicht trächtigen Uterus (Jedruch et al. 1989; Rexroad, Barb 1978). Die Ansprechbarkeit der einzelnen Rezeptortypen ist abhängig vom Zyklus, der Gestation und der Tierart. Zum Ende der Trächtigkeit reagiert der kanine Uterus bei einer Dosis von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM Medetomidin mit einer Abnahme der Kontraktilität. Post partal führt Medetomidin generell zu einer erhöhten Kontraktilität des Myometriums (Jedruch et al. 1989).

Der Grund für dieses unterschiedliche Ansprechen liegt in der hormonbeeinflussten Sensibilität der α - und β -Adrenorezeptoren des Uterus (Frimmer 1986; Jedruch et al. 1989)

Magen-Darm-Trakt

Medetomidin bewirkt durch seine Aktivität an peripheren α_2 -Adrenorezeptoren eine Reduktion der Motilität des Magens, Duodenums, Jejunums und Ileums (Maugeri et al. 1994; Nakamura et al. 1997). Dies geschieht durch eine Hemmung cholinergischer Neurone (Starke 2009c). Außerdem wird die Produktion von Gastrin inhibiert was in seiner Folge eine weitere Reduktion der Gastrin-stimulierten Kontraktion des Magens bewirkt (Nakamura et al. 1997). Im Bereich des Dickdarms verursacht Medetomidin einen Anstieg der Kontraktilität des proximalen Kolons, während das mittlere und distale Kolon in ihrer Motilität unterdrückt werden (Maugeri et al. 1994).

2.2.2.2 Antagonisierung

Jegliche Wirkung von Dexmedetomidin wird zuverlässig und innerhalb von Minuten durch den α_2 -Adrenorezeptorantagonisten Atipamezol aufgehoben (Bloor et al. 1992; Correa-Sales et al. 1992a; Doze et al. 1989; Granholm et al. 2007; Savola 1989). Dabei hat Atipamezol alleine appliziert keinen erkennbaren Effekt (Correa-Sales et al. 1992b).

2.2.2.3 Pharmakokinetik

Aufgrund seines lipophilen Charakters wird Medetomidin sehr gut resorbiert. Nach intramuskulärer Injektion von 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM ist beim Hund nach 30 Minuten und bei der Katze bereits nach 15 Minuten die maximale Plasmakonzentration von 22 ng/ml beim Hund und 24,6 ng/ml bei der Katze erreicht. Bei Ratten konnte bei subkutaner Injektion schon nach 10 Minuten die maximale Plasmakonzentration gemessen werden (Salonen 1989). Die perorale Gabe von Medetomidin ist aus praktischen Gründen und der mangelhaften Verlässlichkeit nicht geeignet. Die Resorption aus dem Darm wird stark von den Ingesta beeinflusst. Durch den „first pass effect“ in der Leber sind Dosierungen von etwa hundertfacher Höhe der parenteralen Menge erforderlich um eine gleiche Wirkung zu erzielen (Vainio 1989).

Ein großer Teil (Hund: 86%, Katze: 85%) des Medetomidins liegt unwirksam an Plasmaprotein gebunden vor. Aufgrund des lipophilen Charakters kommt es trotzdem zu einer schnellen Verteilung in gut durchblutete Gewebe wie das ZNS, Leber, Niere und Lunge. Im Gehirn wird die maximale Konzentration des Medikaments zum gleichen Zeitpunkt wie im Plasma erreicht. Bei einem Verteilungsvolumen von 2,8 l/kg, bei Hund und Katze kann die maximale Konzentration im Gewebe die des Plasmas deutlich überschreiten. In Rattengehirnen ist eine bis zu 5-fach höhere Konzentration von Medetomidin als im Plasma nachweisbar. Die Elimination der Substanz aus ZNS, Leber, Nieren und Lunge ist im Vergleich zum Plasma deutlich

verzögert (Salonen 1989). Abbildung 5 zeigt den Plasmaverlauf von Medetomidin bzw. Dexmedetomidin nach einer einmaligen intravenösen Injektion. Die therapeutische Wirkung nimmt parallel zur Konzentration von Dexmedetomidin im Gewebe bzw. Plasma ab (Kuusela et al. 2000; Salonen 1989).

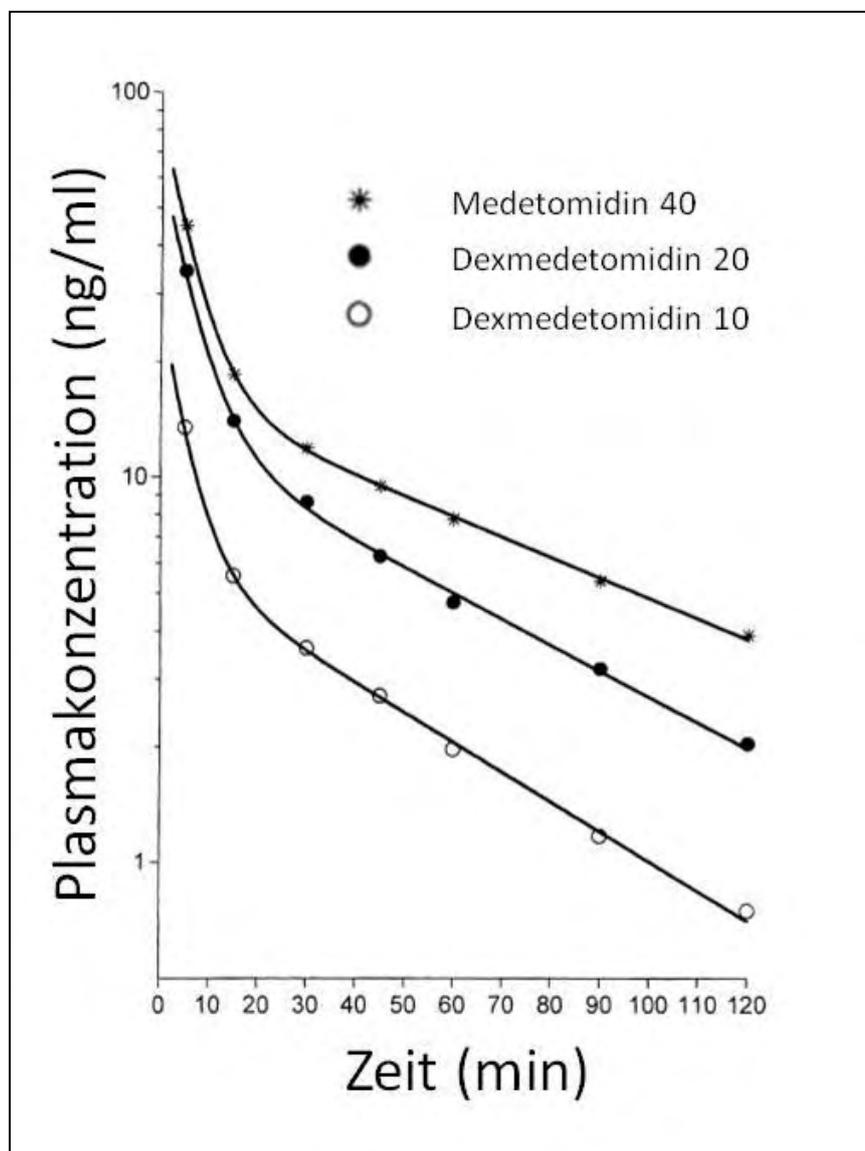


Abbildung 5 Plasmakonzentration nach Dexmedetomidin i.v. Verlauf der Plasmakonzentration (Mittelwerte, angegeben in ng/ml), nach einmaliger Injektion von Dexmedetomidin 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM, Dexmedetomidin 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM und Medetomidin 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM i.v. an Hunde ($n = 6$) (nach Kuusela et al. 2000).

Nach Biotransformation in der Leber werden beim Hund 95% des Medetomidins in Form β -glukoronierter Konjugate, vor allem über den Urin und zu einem geringeren Anteil (< 19 %) über die Fäzes ausgeschieden. Für den Hund konnte eine Eliminationshalbwertszeit

von 0,97 h (i.m.) bzw. 1,28 h (i.v.) und für die Katze von 1,35 h (i.m.) dokumentiert werden. Die totale Clearance beträgt dabei für den Hund 33,4 ml/min/kg (i.v.) bzw. 27,5 ml/min/kg (i.m.) und für die Katze 29,5 ml/min/kg (i.m.) (Salonen 1989).

2.2.3 Klinische Wirkung

2.2.3.1 Hypnose und Anxiolyse

Die intravenöse Applikation von 20 µg/kg KM bzw. 10 µg/kg KM Dexmedetomidin führt nach 10 bis 20 Minuten, bei Plasmaspiegeln von $14,0 \pm 4,5$ ng/ml bzw. 5,5 mg/ml, zu einer maximalen Sedation. Abbildung 6 zeigt den typischen Verlauf einer Sedation mit Dexmedetomidin. Trotz des großen Unterschiedes in den Plasmakonzentrationen lässt sich kein Unterschied in der Tiefe der Sedation nach 20 bzw. 10 µg/kg KM Dexmedetomidin feststellen. Der Autor spricht von einem „ceiling effect“. Einen Unterschied zwischen den Dosierungen zeigt sich 90 Minuten nach Applikation. Zu diesem Zeitpunkt wird deutlich, dass Dexmedetomidin bei einer höheren Dosierung zu einer verlängerten Sedation führt (Kuusela et al. 2000). Vergleicht man deutlich unterschiedlich hohe Dosen von Dexmedetomidin z. B. 0,2 µg/kg KM, 2 µg/kg KM und 20 µg/kg KM ist mit steigender Dosis eine statistisch und klinisch nachvollziehbare zunehmende Tiefe der Sedation zu beobachten (Kuusela et al. 2001b).

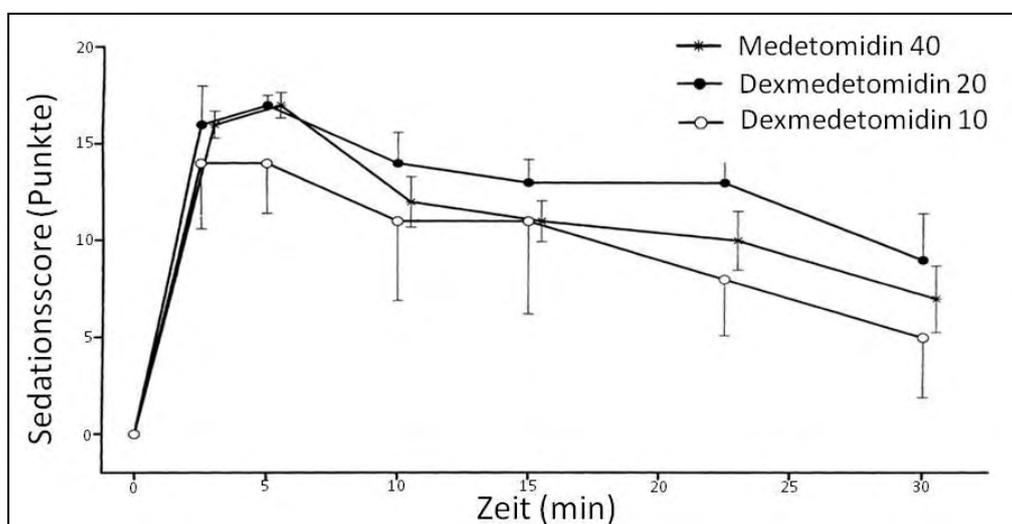


Abbildung 6 Sedation nach Dexmedetomidin i.v.

Verlauf der Sedation, nach einmaliger Injektion von Dexmedetomidin 20 µg/kg KM, Dexmedetomidin 10 µg/kg KM und Medetomidin 40 µg/kg KM i.v. an Hunde ($n = 6$). Sedation ist dargestellt als Mittelwert des „Sedationscore“ (maximale Sedation = 20 Punkte) (nach Kuusela et al. 2000).

Nach intramuskulärer Applikation bei Katzen (Ansah et al. 1998) und Hunden (Granholm et al. 2007) ist die tiefste Sedierung erst nach ca. 30 Minuten erreicht. Bei steigender Dosis nimmt die Dauer der Sedation zu. Die Gabe von 25 µg/kg KM bei Katzen ergibt eine Sedationsdauer von $114,2 \pm 24,1$ Minuten, während 50 µg/kg KM $202,5 \pm 16,1$ Minuten und 75 µg/kg KM $250,0 \pm 30,2$ Minuten bewirken (Ansah et al. 1998).

Granholm und Mitarbeiter (2007) stellen fest, dass nach intramuskulärer Injektion von 375 µg/m² Körperoberfläche (KO) Dexmedetomidin bei Hunden die sedative Wirkung länger anhält als nach intravenöser Gabe der gleichen Menge. Während 95 % der intravenös behandelten Hunde nach 180 Minuten steh- und gehfähig sind, gilt dies nur für 65 % der intramuskulär behandelten Tiere.

Weitere Untersuchungen zeigen ebenfalls eine Abhängigkeit des Grades der Sedation von der Dosis. Die kontinuierliche Infusion von Dexmedetomidin 0,25 µg/kg/Minuten führt zu einer Serumkonzentration von 9,2 ng/ml, die einen mittleren „Sedationscore“ von 11,5 (Skala von 0 bis 16) bewirkt. Eine höhere Dosis von 1 µg/kg/min steigert, bei einer Serumkonzentration von 51,3 ng/ml, die Sedation auf 14,0, während eine weitere Erhöhung auf 4 µg/kg/min zu einer Serumkonzentration von 228,5 ng/ml führt, die die Sedationstiefe auf 8,5 verringert (Ansah et al. 2000).

2.2.3.2 Analgesie

Die analgetische Wirkung von Dexmedetomidin ist dosisabhängig (Ansah et al. 1998; Guo et al. 1996; Kuusela et al. 2001b). Die wirkliche analgetische Potenz von Dexmedetomidin ist eher als gering zu beurteilen. Daher ist es nur in Kombination mit anderen analgetisch wirkenden Medikamenten, wie beispielsweise Ketamin, Lokalanästhetika oder Opioiden, für schmerzhafte Eingriffe geeignet. Maximale Analgesie ist bei intravenöser Injektion von 10 µg/kg Dexmedetomidin an Hunde nach 5 - 10 Minuten (Kuusela et al. 2000; Sabbe et al. 1994) mit Plasmakonzentrationen von $5,5 \pm 1,3$ ng/ml erreicht (Kuusela et al. 2000). Bei intramuskulärer Injektion (Hunde, 375 µg/m² KO) ist bereits nach 5 Minuten ein analgetischer Effekt nachweisbar, der nach 30 Minuten sein Maximum erreicht hat (Granholm et al. 2007). Höhere Dosierungen (20 µg/kg Dexmedetomidin i.v.) führen v.a. zu einer Verlängerung der analgetischen Wirkung von 20 auf 40 Minuten (Kuusela et al. 2000). Ansah und Mitarbeiter (2000) zeigen, dass bei kontinuierlicher intravenöser Infusion in 3 Dosisschritten (0,25 µg/kg/min, 1 µg/kg/min, 4 µg/kg/min für jeweils 50 min), die analgetische Wirkung durch jede Dosiserhöhung gesteigert werden kann. Dieser Effekt ist statistisch signifikant, jedoch klinisch nur von geringer Bedeutung. Wird Dexmedetomidin epidural appliziert

(3,3 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$), ist das Maximum der Analgesie nach 15 Minuten erreicht (Sabbe et al. 1994).

2.2.3.3 Herzkreislaufsystem

Alle α_2 -Adrenrezeptoragonisten haben, wie bereits oben erwähnt, eine ähnliche und für sie charakteristische Wirkung auf das Herzkreislaufsystem. Einem initialen Blutdruckanstieg folgt kurz darauf eine längere Phase der Bradykardie und Hypotension (England, Clarke 1989; Kuusela et al. 2000; Kuusela et al. 2001a; Savola 1989; Schmeling et al. 1991) bzw. Normotension (Vainio, Palmu 1989). Abbildung 7 zeigt den für α_2 -Adrenorezeptoragonisten typischen Verlauf des Blutdrucks.

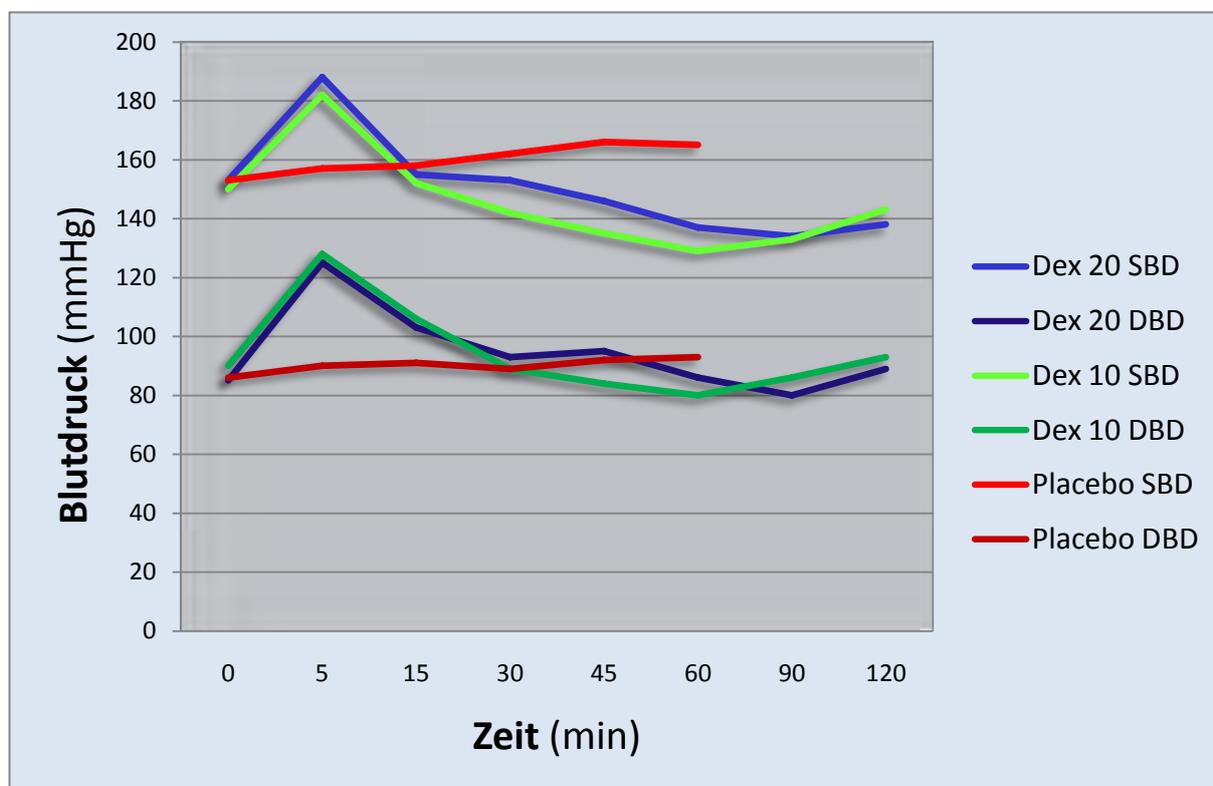


Abbildung 7 Veränderung des Blutdrucks nach Dexmedetomidin i.v.

Verlauf des Mittelwerts des systolischen (SBD) sowie diastolischen (DBD) Blutdrucks (in mm Quecksilbersäule) von Hunden ($n=6$) nach intravenöser Injektion von Dexmedetomidin 20 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$ (DEX 20) und 10 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$ (DEX 10) bzw. eines Placebos (nach Kuusela et al. 2000).

Die Bradykardie ist, wie Abbildung 8 zeigt, mit steigender Dosis stärker ausgeprägt und länger anhaltend (Ansah et al. 1998; Kuusela et al. 2000; Sabbe et al. 1994). Nach intramuskulärer Applikation von 75 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$ an Katzen, ist die Bradykardie zwischen 120 und 240 Minuten nach Applikation, mit einem Mittelwert von 100 ± 17 Schlägen pro Minute, am ausgeprägtesten (Ansah et al. 1998).

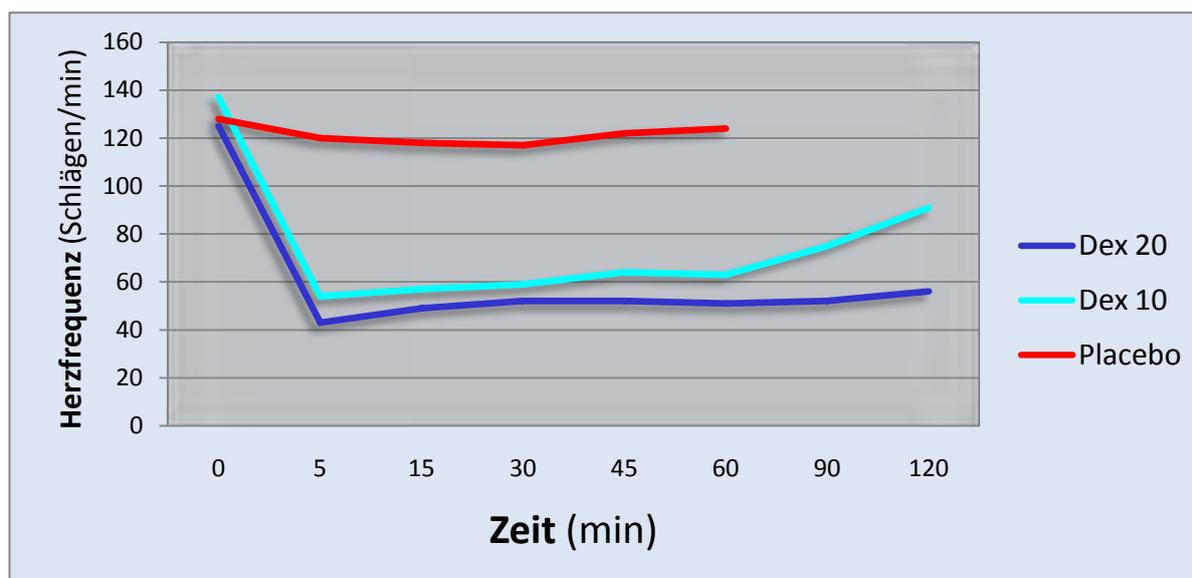


Abbildung 8 Veränderung der Herzfrequenz nach Dexmedetomidin i.v. Verlauf des Mittelwerts der Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute) von Hunden ($n=6$) nach intravenöser Injektion von Dexmedetomidin $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM (Dex 20) und $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM (Dex 10) bzw. eines Placebos (nach Kuusela et al. 2000).

Eine weitere Untersuchung an Katzen zeigt einen initialen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks von 23 % und einen Abfall nach 10 Minuten. Bei einer Dosis von $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM Dexmedetomidin werden die Herzfrequenz um ca. 30 % und der mittlere arterielle Blutdruck um ca. 40 % des Basalniveaus reduziert. Die maximale Hypotension und Bradykardie ist nach 20 Minuten erreicht (Savola 1989).

Die Arbeitsgruppe von Kuusela (2000) untersucht die intravenöse Injektion von 10 und $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM Dexmedetomidin an Hunden. In dieser Untersuchung zeigt sich ein initialer Anstieg des Blutdrucks bei gleichzeitigem Abfall der Herzfrequenz auf 43 ± 15 Schläge pro Minute. Nach 5 Minuten folgt ein Abfall des Blutdrucks. Zu keinem Zeitpunkt ist aufgrund des Blutdrucks eine Minderperfusion wichtiger Organe zu befürchten. Die Herzfrequenz steigt nur langsam wieder an und eine ausgeprägte Bradykardie, von $56 \pm 13,8$ Schlägen pro Minute ist noch 120 Minuten nach intravenöser Injektion von $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM Dexmedetomidin vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt wird eine Plasmakonzentration von 2 ng/ml gemessen. Die Dosisabhängigkeit der Beeinflussung des Herzkreislaufsystems ist in dieser Studie ebenfalls deutlich sichtbar (vgl. Abbildung 5 und Abbildung 8), sodass bereits 90 Minuten nach der niedrigeren Dosis von $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM Dexmedetomidin i.v. die Herzfrequenz 75 ± 23 Schläge/Minuten beträgt (Kuusela et al. 2000).

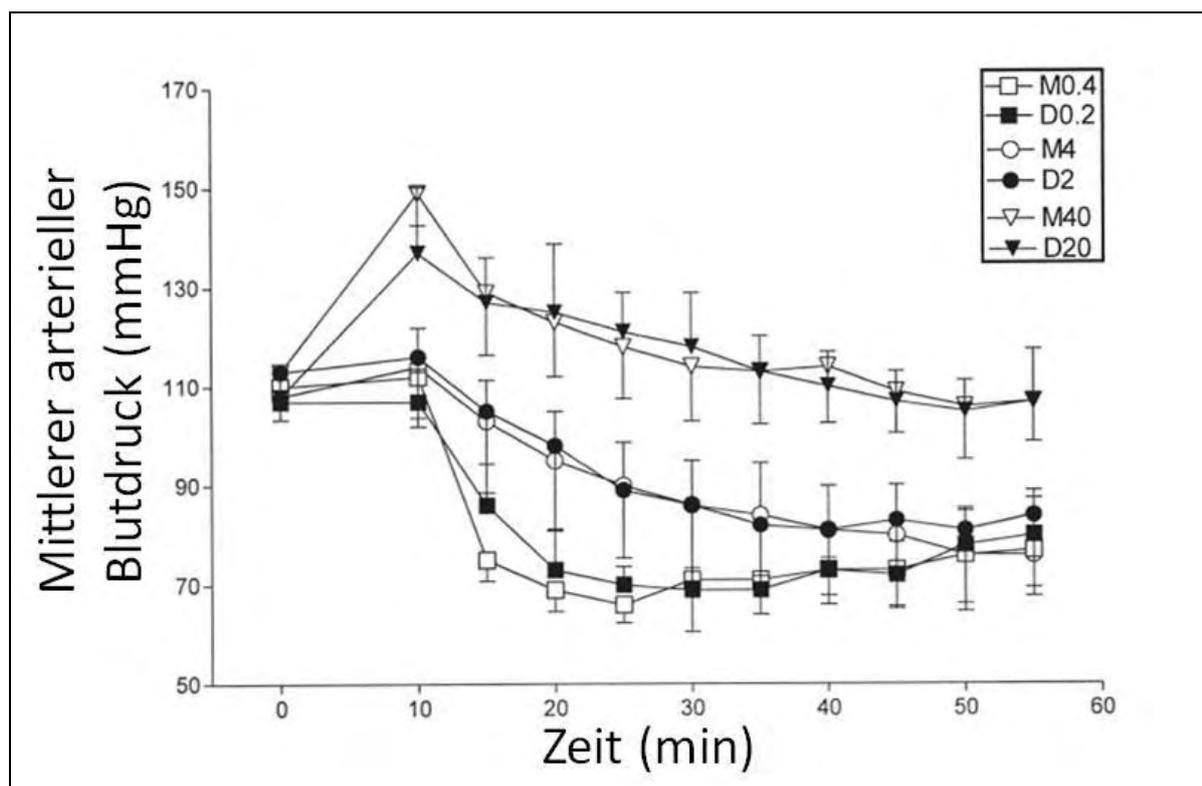


Abbildung 9 Mittlerer arterieller Blutdruck unter Dexmedetomidineinfluss
Verlauf des Mittelwerts des mittleren arteriellen Blutdrucks (in mm Quecksilbersäule, mmHg) bei Hunden ($n=6$). Die Tiere erhalten zum Zeitpunkt 0 Dexmedetomidin ($D0,2 = 0,2 \mu\text{g}/\text{kg KM}$, $D2 = 2 \mu\text{g}/\text{kg KM}$, $D20 = 20 \mu\text{g}/\text{kg KM}$) bzw. Medetomidin ($M0,4 = 0,4 \mu\text{g}/\text{kg KM}$, $M4 = 4 \mu\text{g}/\text{kg KM}$, $M40 = 40 \mu\text{g}/\text{kg KM}$) als Prämedikation. Die Einleitung erfolgt nach 10 min mit Propofol (Dosierung nach Wirkung). Nach der Intubation wird die Anästhesie mit Isofluran aufrechterhalten (nach Kuusela et al. 2001a).

Im Vergleich zwischen intravenöser und intramuskulärer Applikation von $375 \mu\text{g}/\text{m}^2$ KO Dexmedetomidin finden Granholm und Mitarbeiter (2007) keinen Unterschied in der Ausprägung der Bradykardie. Bei den von dieser Arbeitsgruppe untersuchten Hunden liegt der Tiefpunkt (ca. 50 Schläge pro Minute) der Bradykardie ca. 30 Minuten post applicationem.

In den ersten 30 Minuten nach Dexmedetomidin Injektion ($375 \mu\text{g}/\text{m}^2$ KO) ist die Pulsqualität palpatorisch schlecht und die Schleimhäute können in einigen Fällen zyanotisch sein.

Das Auftreten von AV-Blöcken sowie Bradykardie ist typisch für den Einsatz von α_2 - Adrenorezeptoragonisten (Kuusela et al. 2002). Dexmedetomidin verursacht dosisabhängig AV-Blöcke bis zu Grad 2 (Dexmedetomidin $20 \mu\text{g}/\text{kg KM}$ i.v.) (Gomez-Villamandos et al. 2006; Kuusela et al. 2000; Vainio 1989), sowie Sinusarrhythmien mit Sinuspausen (Kuusela et al. 2000; Kuusela et al. 2001a; Kuusela et al. 2002).

2.2.3.4 Atmung

Die atemdepressive Wirkung von Dexmedetomidin wird in der Regel als gering beschrieben (Ansah et al. 1998; Bloor et al. 1989; England, Clarke 1989; Gomez-Villamandos et al. 2006; Nguyen et al. 1992), sodass die physiologischen Grenzen für die Atemfrequenz für Hunde in Ruhe nicht unterschritten werden (Ansah et al. 1998).

Dexmedetomidin hat bei Atmung in Ruhe einen statistisch nicht signifikanten Einfluss auf die Atemfrequenz oder das Atemminutenvolumen. Bei einer Dosis von 100 µg/kg KM i.v. an Hunde kann sogar eine geringe Stimulation der Atmung festgestellt werden (Nguyen et al. 1992). Bei hyperkapnischer Stimulation der Atmung wird die mit der Dosis zunehmende Depression der Atmung deutlich (Lerche, Muir 2004; Nguyen et al. 1992; Sabbe et al. 1994; Schmeling et al. 1991), während die hypoxische Stimulation der Atmung auch bei sehr hohen Dosierungen (100 µg/kg KM) unbeeinflusst bleibt. Eine signifikante Veränderung der Blutgasparameter, im Sinne eines Absinkens des Sauerstoffpartialdrucks und eines Ansteigens des Kohlendioxidpartialdrucks, kann erst bei hohen Dosierungen (100 µg/kg KM) festgestellt werden (Nguyen et al. 1992). Selbst in Fällen, in denen sich eine signifikante Veränderung der Blutgasparameter zeigt, ist dies von fraglicher klinischer Relevanz (England, Clarke 1989; Gomez-Villamandos et al. 2006).

Andere Studien können eine deutliche Reduktion der Atemfrequenz von 18 auf 8 Atemzüge pro Minute nach der Applikation von nur 5 µg/kg KM Medetomidin feststellen. Daher rät Lerche (2004) zur Vorsicht bei Patienten mit zentral nervösen Ausfallserscheinungen sowie eingeschränkter Lungenfunktion (Lerche, Muir 2004).

Es wird ein für Dexmedetomidin typisches periodisches Atemmuster beschrieben, bei dem mehrere schnelle Atemzüge hintereinander mit Phasen der Apnoe von bis zu 45 Sekunden wechseln. Dieses tritt mit steigender Dosis gehäuft auf. Auswirkungen auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck, arteriellen Blut pH oder arterielle Sauerstoffsättigung treten dadurch nicht auf (Alibhai et al. 1996; England, Clarke 1989).

In 0,2 - 1,3 % aller Fälle, in denen Medetomidin verabreicht wird, kann es zu einer vorübergehenden Zyanose der mukösen Schleimhäute kommen (Vähä-Vahe 1989). Zu Zeitpunkten, an denen eine Zyanose beobachtet werden kann, liegt die arterielle Sauerstoffsättigung jedoch stets über 95 %, sodass der Grund für die zyanotischen Schleimhäute vermutlich in einer Verlangsamung des venösen Blutflusses durch Reduktion des „Cardiac output“ liegt. Dies führt zu gesteigerter Sauerstoffextraktion aus dem venösen Blut (England, Clarke 1989).

2.2.3.5 Muskulatur

Dexmedetomidin wirkt muskelrelaxierend. Bei kontinuierlicher Infusion von Dexmedetomidin in 3 Dosisschritten (0,25 µg/kg/min, 1 µg/kg/min, 4 µg/kg/min für jeweils 50 min) zeigt sich kein Unterschied in der Ausprägung der Relaxation (Ansah et al. 2000).

Weiterhin wird von Muskelzuckungen nach Dexmedetomidinapplikation in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung berichtet (England, Clarke 1989; Vainio 1989).

2.2.3.6 Sonstige

Bei Tieren, die mit Dexmedetomidin sediert werden, sinkt unabhängig von der Dosierung die Körperinnentemperatur ab (Ansah et al. 1998).

In Verbindung mit Dexmedetomidin können unerwünschte Reaktionen wie Erbrechen (England, Clarke 1989; Vainio 1989), Aufregung, Exzitationen, Zittern, schwerwiegende Apnoe, anhaltende Bradykardie (Granholm et al. 2007) oder eine verzögerte Einschlaf- bzw. Aufwachphase (England, Clarke 1989; Granholm et al. 2007) auftreten, die in der Literatur mit unterschiedlicher Inzidenz angegeben werden. In der Regel sind diese jedoch durch Atipamezol schnell aufhebbar (Granholm et al. 2007).

Die Toleranz der intramuskulären Injektion von Dexmedetomidin wird mit einer unterschiedlichen Inzidenz angegeben. Granholm und Mitarbeiter (2007) geben eine mäßige bis exzellente Toleranz in 87 % der Fälle an, während England und Clarke (1989) in 50 % der Injektionen von einer deutlichen Schmerzreaktion berichten.

2.2.4 Kombination mit anderen Medikamenten

2.2.4.1 Anticholinergika

Der Einsatz von **Anticholinergika**, wie Atropin oder Glycopyrolat, bieten eine gute Möglichkeit um die teils exzessive Bradykardie, die von Dexmedetomidin ausgelöst wird, zu kontrollieren (Alibhai et al. 1996; Vainio, Palmu 1989). Wobei ihr Einsatz mit, bis zu einer Stunde anhaltender Hypertension (mittlerer arterieller Blutdruck > 200 mmHg) verbunden ist, sodass der routinemäßige Einsatz dieser Kombination von fraglichem Nutzen ist (Alibhai et al. 1996).

Bei gleichzeitiger Administration von Anticholinergika (Atropin 30µg/kg KM, Glycopyrolat 10 µg/kg KM) und Dexmedetomidin fällt die Herzfrequenz schnell ab. Darauf folgt eine ca. eine Stunde anhaltende Phase der Tachykardie, die wiederum in eine Bradykardie übergeht. Werden Anticholinergika 10 Minuten vor Dexmedetomidin verabreicht, so bleibt der kurze

Abfall der Herzfrequenz aus. Die tachykarde Phase dauert nur 20 bis 30 Minuten an und geht dann in eine bradykarde über (Vainio, Palmu 1989).

2.2.4.2 Opioide

Die Kombination von **Opioiden** und Medetomidin führt zu einer verbesserten Analgesie mit verringerter kardialer Depression durch den α_2 -Adrenorezeptoragonisten und einer geringeren Atemdepression durch das Opioid. Bei intrathekalen Applikation kann ein synergistischer Effekt zwischen Dexmedetomidin und Fentanyl sowie Morphin bewiesen werden (Ossipov et al. 1990).

Die Kombination von 20 bzw. 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM Medetomidin mit der geringen **Fentanyl**dosis von 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM erzeugen eine deutliche Synergie in Bezug auf die Sedation. Tiere, die unter Medetomidin-Monosedation nur gering bis mittelgradig sediert und hochgradig sensibel für externe Reize sind, zeigen bei Kombination mit Fentanyl eine 20 bis 30 Minuten andauernde tiefe Hypnose mit Bewusstlosigkeit, rotierten *Bulbus oculi* und problemloser Intubationsfähigkeit. Die Kombination von α_2 -Adrenorezeptoragonisten mit Opioiden führt auch zu einer Zunahme der Atemdepression, die sich weniger in einem Abfall der Atemfrequenz bemerkbar macht, als in Veränderungen der Blutgasparameter. Für die oben beschriebene Kombination von Fentanyl und Medetomidin ist eine Atemdepression statistisch signifikant nachweisbar, jedoch klinisch akzeptabel (England, Clarke 1989).

Eine Kombination von 0,2 mg/kg KM **Butorphanol** mit 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM Dexmedetomidin führt zu einer tieferen und länger anhaltenden Sedation als die Behandlung mit Dexmedetomidin allein. Dabei werden die kardiorespiratorischen Nebenwirkungen nicht verstärkt (Selmi et al. 2003).

2.2.4.3 Anästhetika

Dexmedetomidin hat einen mit der Dosis ansteigenden Anästhetikum-sparenden Effekt in Bezug auf Ketamin (Räihä et al. 1989), Propofol, Desfluran (Gomez-Villamandos et al. 2006), Halothan (Vickery et al. 1988), Isofluran (Nguyen et al. 1992) und Barbiturate (Young et al. 1990).

Die MAC (minimale alveoläre Konzentration) von **Halothan** wird bis zu über 90 % bei einer intravenösen Dosis von 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM (Hunde) reduziert (Vickery et al. 1988).

Nach Prämedikation mit Dexmedetomidin (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM) reduziert sich die MAC von 1,3 % auf 0,37 % **Isofluran**. Die Kombination von Dexmedetomidin und Isofluran führt zu einer Unterdrückung der respiratorischen Antwort auf die hypoxische bzw. hyperkapnische Stimu-

lation. Bei der Kombination von Dexmedetomidin 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM und Isofluran 1 % liegt die Antwort auf die hypoxische bzw. hyperkapnische Stimulation genau zwischen derer bei Tieren, die nur mit Isofluran und derer, die mit einem Placebo behandelt werden, und ist von keiner der beiden signifikant unterschiedlich (Nguyen et al. 1992). Die gleichen Veränderungen der CO_2 -Responskurve finden auch Bloor und Mitarbeiter (1989). Abbildung 10 zeigt den Isofluran-sparenden Effekt von Medetomidin.

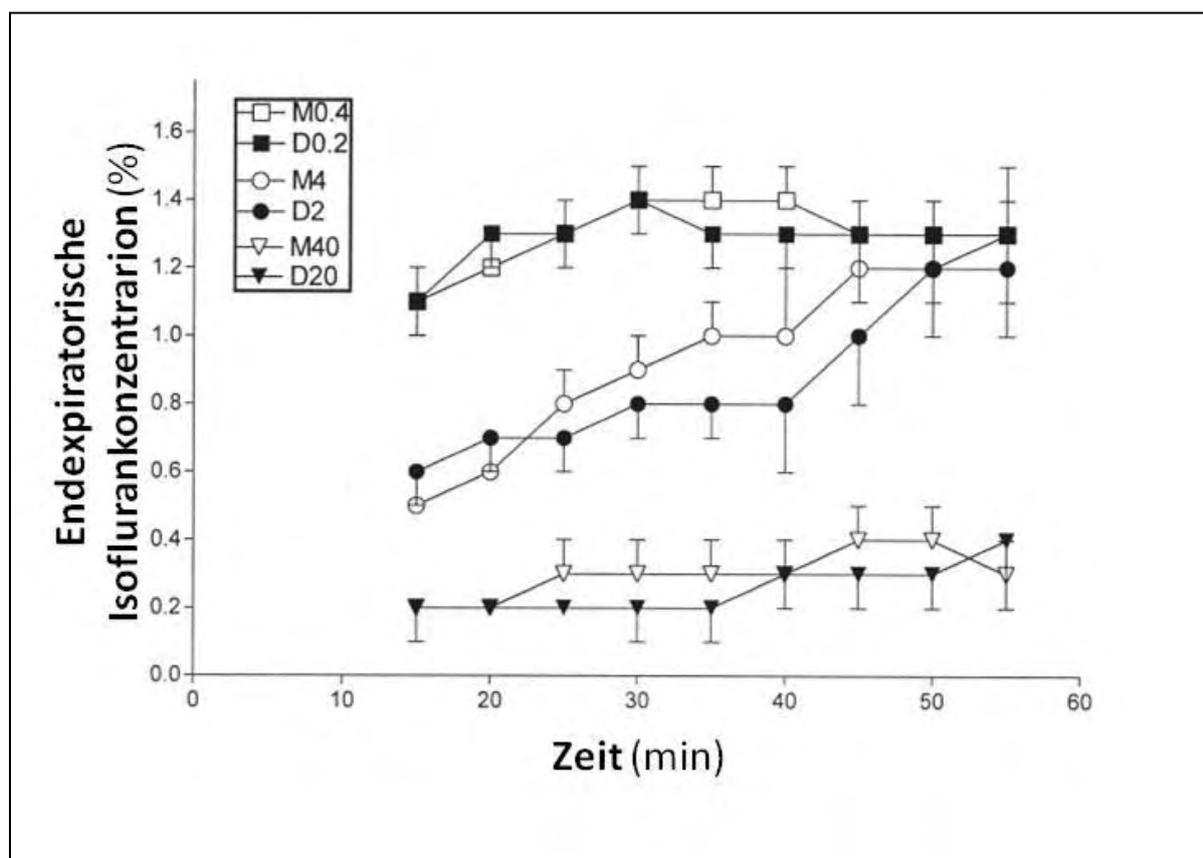


Abbildung 10 Isofluran-sparender Effekt von Dexmedetomidin

Verlauf des Mittelwerts der endexpiratorischen Isoflurankonzentration bei Hunden ($n=6$). Die Tiere erhalten zum Zeitpunkt 0 Dexmedetomidin ($D0,2 = 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM, $D2 = 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM, $D20 = 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM) bzw. Medetomidin ($M0,4 = 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM, $M4 = 4 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM, $M40 = 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ KM) als Prämedikation. Die Einleitung erfolgt nach 10 min mit Propofol i.v. (Dosierung nach Wirkung). Nach Intubation wird die Anästhesie mit Isofluran aufrechterhalten (nach Kuusela et al. 2001a).

Die Kombination von **Ketamin** (3 mg/kg KM i.m.) mit Medetomidin (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM i.m.) führt zu einer tieferen und verlässlicheren Sedation als die alleinige Applikation von nur einem der beiden Medikamente. Die Intubation ist problemlos möglich. Die typischen kardiovaskulären Nebenwirkungen der α_2 -Adrenorezeptoragonisten wie Hypotension und profunde

Bradykardie werden durch die positiv chronotrope sowie inotrope Wirkung des Ketamins abgeschwächt (Ko et al. 2000; Rähä et al. 1989). Die atemdepressive Wirkung des Medetomidins wird in dieser Kombination verstärkt, sodass es zu einer Hypoxie mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von durchschnittlich $77,4 \pm 4,5$ mmHg bzw. einer Hyperkapnie von $49,8 \pm 1,9$ mmHg kommen kann. Es ist darauf zu achten, dass eine Antagonisierung des α_2 -Adrenorezeptoragonisten frühestens 40 Minuten nach der Ketamininjektion erfolgen sollte um einen Überhang der Ketaminwirkung mit evtl. auftretenden unerwünschten Reaktionen, wie einer unruhigen Aufwachphase mit Exzitationen, zu vermeiden (Ko et al. 2000).

Die zur Einleitung benötigte Menge an **Propofol**, nach Prämedikation mit Dexmedetomidin wird deutlich reduziert (siehe Tabelle 3) (Kuusela et al. 2001a).

Tabelle 3 Propofol-sparender Effekt nach Prämedikation mit Dexmedetomidin (nach Kuusela et al. 2001a).

Dexmedetomidin-dosis ($\mu\text{g}/\text{kg KM}$)	Propofoldosis Mittelwert ($\text{mg}/\text{kg KM}$)	Propofoldosis Standardabweichung ($\text{mg}/\text{kg KM}$)
0,2	6	1,1
2	2,7	0,5
20	0,9	0,3

Die Einschlaf- sowie Aufwachphase sind ruhig und die Intubationsfähigkeit wird als gut beschrieben. Bei niedriger Dosierung von Dexmedetomidin (0,2 bzw. 2 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$), überwiegt der positiv chronotrope Effekt von Propofol und die zuvor, durch den α_2 -Adrenorezeptoragonisten verursachte, niedrige Herzfrequenz steigt nach der Propofolinjektion wieder auf Werte in Höhe des Basisniveaus an. Die Hypotension bleibt weiterhin bestehen, vermutlich durch eine, durch Propofol ausgelöste, periphere Vasodilatation (Gomez-Villamandos et al. 2006; Kuusela et al. 2001a). Durch Kombination dieser beiden atemdepressiv wirkenden Medikamente kommt es zu einer Verstärkung dieses Effekts. Die Atemfrequenz sinkt signifikant, eine künstliche Beatmung ist jedoch nicht nötig. Bei steigender Dosierung von Dexmedetomidin kommt es ab einer verabreichten Menge von 2 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$, zu einer geringgradigen Azidose mit erhöhtem arteriellem CO_2 -Partialdruck. Nach einer Dosis von 20 $\mu\text{g}/\text{kg KM}$ Dexmedetomidin, liegt der niedrigste gemessene pH-Wert des arteriellen Blutes liegt in dieser Studie unter 7,29 (Kuusela et al. 2001a).

Die Kombination von **Diazepam** und Medetomidin wird von einigen Autoren als sehr vorteilhaft beschrieben. So ist zur Vertiefung einer Anästhesie nach Prämedikation mit Medetomidin lediglich eine Dosis von 0,2 - 0,3 mg/kg KM Diazepam nötig (Becker 1995; Schmidt-Oechtering, Becker 1992).

2.2.5 Klinischer Einsatz

In Deutschland ist Dexmedetomidin als Dexdomitor^{®2} (Vertrieb bis 2010 durch Pfizer GmbH, Berlin, seit dem Vertrieb durch Janssen Animal Health, Neuss) 0,5 mg/ml zur intramuskulären (Hund und Katze) und intravenösen (Hund) Injektion zugelassen. Das Indikationsgebiet beinhaltet:

- Analgesie und Sedation bei alleiniger Verabreichung an Hund und Katze zur Durchführung nicht invasiver, gering- bis mittelgradig schmerzhafter Eingriffe und Untersuchungen
- bei Hunden tiefe Sedation in Kombination mit Butorphanol zur Durchführung kleiner chirurgischer Eingriffe
- Prämedikation bei Hund und Katze vor Einleitung und Erhaltung einer Allgemeinanästhesie

Die empfohlene Dexmedetomidindosierung für den Hund zur Sedation ist 500 µg/m² KO i.m. bzw. 375 µg/m² KO i.v. (CVMP 2009; Hamlin, Bednarski 1989). In Kombination mit 0,1 mg/kg KM Butorphanol sollte die Dosierung reduziert werden auf 300 µg/m² KO intramuskulär. Wird Dexmedetomidin zur Prämedikation vor einer Allgemeinanästhesie eingesetzt, so beträgt der Dosisrahmen 125-375 µg/m² KO, je nach Art und Dauer des Eingriffs (CVMP 2009).

Der Einsatz von α_2 -Adrenorezeptoragonisten als **Monosedativa** führt maximal zum Anästhesiestadium II. Dieses Stadium, auch Exzitationsstadium genannt, ist geprägt von einer tiefen Sedation, aus der die Tiere mehr oder weniger prompt erweckbar sind. Sie befinden sich in einem Ruhezustand, aus dem sie bei externen Reizen plötzlich und mit unwillkürlichen Bewegungen hochschrecken können. Muskeltonus und Fluchtreflex sind gesteigert. Es kann zu Schreien, Winseln und um-sich-Beißen kommen. In Phasen der Exzitation zeigen die Tiere einen Anstieg der Herzfrequenz sowie des Blutdrucks. Der Grund für diese Reaktionen ist eine Enthemmung der inhibitorischen Neurone im ZNS. Die Ausprägung des Exzitationssta-

² Dexdomitor[®] Orion Corporation, Espoo - Finnland

diums ist maßgeblich beeinflusst von der Aufregung des Tieres vor Applikation des Sedativums, von der Stärke der externen Reize und der Geschwindigkeit mit der das Anästhesiestadium II durchschritten wird (Erhardt et al. 2004).

Dexmedetomidin eignet sich als Monosedativum lediglich für die Durchführung kleiner, nicht schmerzhafter Eingriffe sowie einer klinischen Untersuchung (Röntgenaufnahmen). In einer Studie bei der 44 Hunde mit 80 bzw. 40 µg/kg KM Medetomidin i.m. sediert werden, um eine Wundbehandlung an einer Gliedmaße durchzuführen, ist dies bei 77 % der höher dosierten Tiere und 55 % der niedrig dosierten möglich. Bei den Übrigen muss zusätzlich eine Lokalanästhesie vorgenommen werden (Sarkiala 1989).

Als **Analgetikum** kann Dexmedetomidin ebenfalls eingesetzt werden. Jedoch ist die analgetische Potenz nur gering, sodass es als alleiniges Analgetikum lediglich für kleinere chirurgische Eingriffe geeignet ist (Ansah et al. 1998).

Der Einsatz von α_2 -Adrenorezeptoragonisten zur **Prämedikation** wurde bereits zuvor ausführlich beschrieben. Er führt über additive und synergistische Effekte in Bezug auf die Analgesie und Sedation zu einer Reduktion der benötigten Dosis des zur Einleitung verwendeten volatilen- oder Injektionsanästhetikums. In Folge davon führt es zu einer Reduktion der Nebenwirkungen sowohl des Dexmedetomidins als auch des in Kombination verwendeten Arzneimittels (Erhardt et al. 2004).

2.3 l-Methadon

Das Alkaloid Methadon ist ein vollsynthetisches Opioid. Es besteht aus einem razemischen Gemisch des rechts- bzw. linksdrehenden Moleküls. Das linksdrehende Enantiomer ist pharmakologisch 50-fach wirksamer und wird als Levomethadon oder l-Methadon bezeichnet (Althaus 2009; Höllt, Allgaier 2009). In Deutschland ist es als L-Polamivet[®] (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim - D) für den Einsatz bei Hund und Pferd zur intramuskulären oder intravenösen Injektion zugelassen.

2.3.1 Pharmakologie

Die Opioidrezeptoren lassen sich in drei Typen einteilen, (δ -, κ - und μ -Rezeptoren) und sind über das gesamte zentrale und periphere Nervensystem verteilt (Ammer, Potschka 2009; Erhardt et al. 2004; Höllt, Allgaier 2009). Aber auch außerhalb des Nervensystems sind sie zu finden, im Bereich der *Synovialis*, dem *Plexus myentericus*, im Herz, den Nieren und den Ne-

bennieren (Erhardt et al. 2004). Sie werden dadurch charakterisiert, dass ihre Aktivierung durch Naloxon aufgehoben wird. Bei Naloxon handelt es sich um einen spezifischen Opioidantagonisten. Auf zellulärer Ebene wirken Opioidrezeptoren inhibitorisch an ein G-Protein gekoppelt. In präsynaptischer Lokalisation reduzieren aktivierte Opioidrezeptoren die Transmitterfreisetzung, postsynaptisch bewirken sie eine Hemmung der Ausbildung von Aktionspotenzialen. Trotzdem können auch Opioidrezeptoren durch Hemmung inhibitorischer Interneurone in der Summe aktivierende Funktion haben.

Die Opioide sind einteilbar in volle Agonisten, wie das Morphin, Fentanyl und Levomethadon, partielle Agonisten wie das Buprenorphin und gemischten Agonisten/Antagonisten wie z. B. das Butorphanol (Ammer, Potschka 2009; Höllt, Allgaier 2009).

2.3.1.1 Pharmakodynamik

Levomethadon ist ein vollsynthetischer Agonist an den μ - und κ -Rezeptoren. Seine Wirkung auf den μ -Rezeptor ist 10-fach stärker als die des Morphins (Erhardt et al. 2004). Die Wirkung des l-Methadons ist Opioid-typisch und ähnelt der des Morphins. Es zeichnet sich durch eine ausgeprägte Analgesie aus, welche bis zu 5 Stunden anhalten kann, während es nur mäßig sedierende Eigenschaften aufweist. Weiterhin führt es zu einer Bradykardie, anhaltender Atemdepression und Miosis (Ammer, Potschka 2009; Höllt, Allgaier 2009).

2.3.1.2 Pharmakokinetik

Levomethadon wird nach subkutaner bzw. intramuskulärer Injektion oder oraler Verabreichung gut resorbiert und liegt im Plasma zu 85 % an Protein gebunden vor. Die orale Bioverfügbarkeit wird mit 70 bis 95 % angegeben (Ammer, Potschka 2009; Jage 1989; Misra et al. 1974). Die maximale Konzentration im Plasma (143 ng/ml) und im ZNS (je nach Region: 1,027 ng/mg im Rückenmark bis zu 2,029 ng/mg im Thalamus) können nach 2 Stunden nach einer Injektion von 2 mg/kg KM s.c. gemessen werden. Aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie hat l-Methadon ein sehr hohes Verteilungsvolumen von initial 50 - 100 l bzw. 500 l bei Erreichen des „steady state“. Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit kommt es zu einer guten Penetration in das ZNS, sodass hier Konzentrationen erreicht werden, die 6- bis 8-fach höher liegen als die von Morphin bei gleicher Dosierung und Applikationsart (Misra et al. 1974). Andere Autoren können eine maximale Plasmakonzentration beim Hund von 19,4 ng/ml nach der Injektion von 0,4 mg/kg KM s.c. bereits nach $1,2 \pm 1,1$ h feststellen (Ingvast-Larsson et al. 2010). Nach intravenöser Applikation tritt die Wirkung nach 2 bis 5 Minuten ein und erreicht kurz darauf ihr Maximum. Bei intramuskulärer Injektion dauert die Resorption etwa eine

Stunde (Jage 1989). Die Clearance beträgt $279,9 \pm 7,6$ ml/kg/min (bei 0,4 mg/kg KM s.c) und die terminale Halbwertszeit liegt nach intravenöser Injektion von 0,4 mg/kg KM bei $3,9 \pm 1,0$ h und nach s.c. Injektion der gleichen Dosis bei $10,7 \pm 4,5$ h, wobei zu bemerken ist, dass große interindividuelle Unterschiede in der Halbwertszeit auftreten (Ingvast-Larsson et al. 2010). Es kommt wegen der hohen Lipidlöslichkeit und des hohen Verteilungsvolumens zu einer Persistenz von messbaren Mengen an l-Methadon in verschiedenen Geweben über Tage bis Wochen. In der Literatur finden sich Angaben für die Eliminationshalbwertszeit von bis zu 75 Stunden (Ammer, Potschka 2009; Höllt, Allgaier 2009; Misra et al. 1974).

Nach Biotransformation in der Leber erfolgt die Exkretion von l-Methadon biliär und renal. Die Metabolisierungsrate ist dabei, nicht wie bei anderen Opioiden vom hepatischen Blutfluss, sondern von der enzymatischen Biotransformationskapazität abhängig. Die renale Ausscheidungsrate ist vom pH des Urins beeinflusst und sinkt bei einer zunehmenden Alkalisierung ab. Etwa 20 % des Methadons werden unverändert ausgeschieden (Höllt, Allgaier 2009; Jage 1989; Misra et al. 1974).

2.3.2 Klinische Wirkung

Opioide haben ein breites Spektrum an Wirkungen und Nebenwirkungen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die wichtigsten Opioidrezeptor vermittelten Wirkungen und das Wirkungsprofil der einzelnen Rezeptortypen. Analgesie und Hemmung der Magen-Darm-Motorik werden in unterschiedlichem Ausmaß von allen drei Rezeptortypen vermittelt.

*Tabelle 4 Übersicht über die Wirkung der Opioidrezeptoren
Angegeben sind die drei Rezeptor Typen (μ, δ, κ) mit Art und Grad ihrer Wirkung (nach Höllt, Allgaier 2009).*

	μ	δ	κ
Analgesie	+++	+	++
Sedation	++	-	++
Atemdepression	+++	++	-
Hemmung der Magen-Darm-Motilität	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++

Die Aktivierung von μ - und κ -Rezeptoren ruft eine Sedation hervor. Die Atemdepression wird von μ - und δ -Rezeptoren verursacht. Nur die κ -Rezeptoren bewirken eine Dysphorie, wäh-

rend nur die μ -Rezeptoren eine Euphorie hervorrufen, die für das Suchtpotenzial vieler Opiode verantwortlich ist. Weitere vom μ -Rezeptor vermittelte Wirkungen sind Hypotonie, Bradykardie, eine Erhöhung der Muskelregitität, Konvulsionen, Erbrechen, antitussive Wirkung, Hypothermie, und tierartabhängig Miosis/Mydriasis. Durch eine Aktivierung von Schließmuskeln wie dem Sphinkter Oddi, dem Pylorus und dem Harnblasensphinkter, kommt es zur Hemmung des Gallenabflusses, verzögerter Magenentleerung und Harnretention (Ammer, Potschka 2009; Höllt, Allgaier 2009).

Für Levomethadon wird weiterhin eine hohe Geräuschempfindlichkeit sowie häufig auftretendes Jaulen und Heulen in der Aufwachphase beschrieben (Ammer, Potschka 2009; Ingvast-Larsson et al. 2010).

2.3.3 Klinischer Einsatz

Das in Deutschland auf dem Markt befindliche l-Polamivet[®] enthält zusätzlich Fenpipramid, ein Parasympatholytikum um den Nebenwirkungen des Opioids, wie Bradykardie und Hypotension, vorzubeugen.

Über die genaue Wirkungsweise von Fenpipramid im Speziellen gibt es nur wenige Informationen. Die Wirkungsweise der Parasympatholytika im Allgemeinen werden bei der speziellen Betrachtung des Atropins (Unterpunkt 2.5) näher erläutert.

l-Polamivet[®] wird in Kombination mit α_2 -Adrenorezeptoragonisten wie Xylazin zur Prämedikation, in Kombination mit Acepromacin zur Neuroleptanalgesie oder alleine als Analgetikum eingesetzt (Althaus 2009; Ammer, Potschka 2009; Frey et al. 2009). Laut Hersteller ist die Dosis von Levomethadon zur Prämedikation beim Hund 0,25 - 1 mg/kg KM i.m. oder i.v. und zur Neuroleptanalgesie 0,375 - 0,5 mg/kg KM i.m.. Erhardt et al (2004) gibt die Dosierung in einem ähnlichen Rahmen von 0,25 - 1 mg/kg KM an.

In der Humanmedizin steht l-Methadon als Monopräparat unter dem Namen L-Polamidon[®] (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt - D) zur Verfügung und findet seinen Einsatz in der Prämedikation, Neuroleptanalgesie der Substitutionstherapie von Heroinsuchtkranken (Höllt, Allgaier 2009) sowie der postoperativen Schmerztherapie (Lehmann et al. 1990).

2.4 Propofol

Bei Propofol handelt es sich um ein Alkylenphenolderivat, das mit keiner anderen Klasse von Injektionsanästhetika, wie Imidazolen, Barbituraten oder Steroiden verwandt ist. Es ist so gut

wie unlöslich in Wasser jedoch gut löslich in Fett (Ammer, Potschka 2009; Engelhard, Werner 2009; Flecknell 1994; Plumb 1999). Aufgrund dieser Eigenschaft ist es in Form einer einprozentigen Öl in Wasser Emulsion für die Veterinärmedizin erhältlich (PropoFlo VET[®], Abbott Laboratories, Mitvertrieb Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland; Narcofol[®], CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, Deutschland). Diese Emulsion enthält Sojabohnenöl, Glycerol, Lecithin und Natriumhydroxid.

Aufgrund der Formulierung ist Propofol stets gefährdet, nach Anbruch einer Ampulle rasch zu verkeimen, sodass angebrochene Flaschen innerhalb weniger Stunden aufgebraucht oder entsorgt werden müssen (Ammer, Potschka 2009; Plumb 1999).

2.4.1 Pharmakologie und Wirkung

Seine Wirkung entfaltet Propofol supraspinal durch Interaktion mit dem inhibitorischen GABA_A-Rezeptor vor allem im Bereich des Thalamus. Es wird so der Einfluss inhibitorischer Transmitter verstärkt. Weiterhin wird eine Wirkung auf Kalziumkanäle sowie Eigenschaften als Radikalfänger diskutiert (Ammer, Potschka 2009; Concas et al. 1990; Engelhard, Werner 2009). Die dosisabhängige Depression des zentralen Nervensystems führt zu einer Anxiolyse, Hypnose sowie einer reduzierten Wahrnehmung von schmerzhaften Reizen, was jedoch nicht mit Analgesie verwechselt werden darf. Unter Propofoleinfluss kommt es sehr wohl zu einer Weiterleitung schmerzhafter Reize und den damit verbundenen Sensibilisierungsprozessen (Muir, Gadawski 1998; Short et al. 1996).

Der zerebrale Metabolismus und damit die zerebrale Durchblutung werden reduziert. In Folge sinken der intrakranielle Druck und der zerebrale Sauerstoffbedarf (Ammer, Potschka 2009; Engelhard, Werner 2009; Short, Bufalari 1999).

Propofol senkt den peripheren Widerstand des Herzkreislaufsystems durch Vasodilatation und wirkt negativ inotrop. Es senkt den Sympathikotonus und schwächt den Barorezeptorreflex. Als Folge dieser Wirkungen fallen der Blutdruck und das Herzminutenvolumen ab (Brüssel et al. 1989; Engelhard, Werner 2009).

Die Applikation von Propofol führt etwa nach einer Minute zu einer Atemdepression. Diese nimmt mit steigender Dosis zu. Die Injektionsgeschwindigkeit hat ebenfalls einen entscheidenden Einfluss, da bei schneller Injektion der Plasmaspiegel schnell ansteigt und es so zu einer temporären Überdosierung kommt. Opiode weisen einen synergistischen Effekt mit Propofol auf, so dass die Atemdepression gleichzeitig verstärkt und der Propofolbedarf reduziert wird (Engelhard, Werner 2009; Muir, Gadawski 1998; Smith et al. 1993).

Für Propofol kann ein antiemetischer Effekt sowie die Stimulation des Appetits festgestellt werden (Plumb 1999; Unlugenc et al. 2004).

2.4.1.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik lässt sich mit einem drei Kompartimentmodell beschreiben. In einer ersten Phase, mit einer Halbwertszeit zwischen 2 und 3 Minuten, kommt es zu einer schnellen Verteilung des Wirkstoffs in gut perfundierte Gewebe (z. B. Gehirn) und aufgrund der hohen Lipophilie zu einer guten Penetration ins ZNS, was den schnellen Wirkungseintritt erklärt. Durch das hohe Verteilungsvolumen (4 l/kg beim Hund) folgt eine Umverteilung in langsam perfundierte Gewebe wie Fett oder Muskulatur und somit zu einem schnellen Wirkungsabfall (Ammer, Potschka 2009; Cockshott et al. 1992). In der zweiten Phase (Halbwertszeit 34 - 56 min) wird Propofol in der Leber und anderen Geweben (Lunge 14%) schnell metabolisiert (Glukoronidierung und Sulfatierung). Die inaktiven Metabolite scheidet der Körper, bei einer Clearance von 30 bis 80 l/h, über den Urin aus. Nur sehr geringe Mengen werden unverändert über den Kot (2%) bzw. Urin (0,3%) eliminiert (Ammer, Potschka 2009; Engelhard, Werner 2009; Simons et al. 1988). In der dritten Phase, die eine Halbwertszeit von 5 h aufweist, verursacht das Rückfluten aus langsam perfundierten Geweben eine verzögerte Kinetik. Die dabei im Plasma gemessenen Propofolkonzentrationen sind klinisch von untergeordneter Bedeutung (Ammer, Potschka 2009; Nolan, Reid 1993; Simon et al. 1989).

2.4.2 Klinischer Einsatz

Propofol kann durch einmalige Injektion eines Bolus zum Herbeiführen einer Kurznarkose eingesetzt werden. Die Erhaltung der Narkose kann durch volatile Anästhetika, die wiederholte Injektionen oder Infusion von Propofol erfolgen. Es ist dabei zu bedenken, dass Propofol nicht analgetisch wirkt und daher die Kombination mit einem Analgetikum (z. B. Opioid) zwingend notwendig ist, wenn operative Eingriffe geplant sind. In der Intensivmedizin (Veterinär- und Humanmedizin) wird Propofol zur Sedation von Intensivpatienten eingesetzt. Eine Kombination mit anderen Hypnotika (Ketamin, Barbiturate), Sedativa (Benzodiazepine, α_2 -Adrenorezeptoragonisten) und Opioiden (Fentanyl, l-Methadon) ist problemlos möglich. Aufgrund der atemdepressiven Eigenschaften von Propofol sollte, gerade bei längerem Einsatz, stets die Möglichkeit der Intubation und zusätzlichen Sauerstoffversorgung gegeben sein (Ammer, Potschka 2009; Engelhard, Werner 2009; Erhardt et al. 2004).

Die Dosierung des Wirkstoffs kann nach Wirkung erfolgen. Die initiale Dosis beim Hund ohne vorherige Prämedikation liegt bei 6 mg/kg KM i.v.. Nachdosierungen sind in der Regel deutlich niedriger (1,25 - 2,5 mg/kg KM i.v.) (Ammer, Potschka 2009).

2.5 Atropin

Das Alkaloid Atropin (siehe Abbildung 11) gilt als der Prototyp der Parasympatholytika und kommt natürlicherweise in vielen Nachtschattengewächsen (*Solanaceae*), unter ihnen vor allem in der Tollkirsche (*Atropa belladonna*), vor (Löscher, W. 2009; Plumb 1999).

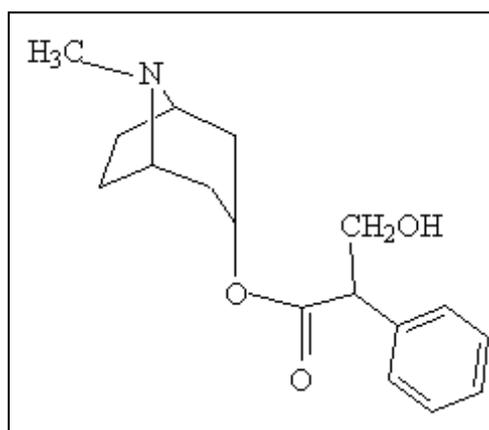


Abbildung 11 Atropin

Strukturformel des Alkaloid Atropin (nach Gasteiger, Li 1993).

2.5.1 Pharmakologie und Wirkung

Als Parasympatholytikum wirkt Atropin antagonistisch am muskarinergen Acetylcholin-rezeptor und in hohen Dosen ebenfalls am nikotinergen Acetylcholinrezeptor.

Tabelle 5 soll einen groben Überblick über die verschiedenen Wirkungen von Muskarinrezeptorantagonisten wie Atropin geben.

Durch Konkurrenz mit Acetylcholin an den muskarinergen Rezeptoren des Sinusknoten steigt die Herzfrequenz. Der Einfluss des *Nervus vagus* wird reduziert und am AV-Knoten kommt es zu einer Steigerung der Erregungsüberleitungsgeschwindigkeit (Löscher, W. 2009; Starke 2009b). Bei niedrigen Dosierungen von Atropin genauso wie kurz nach der Injektion ist ein initialer Abfall der Herzfrequenz zu beobachten (Löscher, W. 2009; Tilley et al. 1997).

Tabelle 5 Muskarinrezeptorantagonisten
 Überblick über die Wirkung der Muskarinrezeptorantagonisten wie Atropin (nach Starke 2009b).

Organ		Wirkung
Herz	Sinusknoten	Frequenz ↑
	AV-Knoten	Leitungsgeschwindigkeit ↑
Bronchialsystem	glatte Muskulatur	Relaxation
	Drüsen	Sekretion ↓
Gallenblase und <i>M. sphincter Oddi</i>		Relaxation
Ureter		Motilität ↓
Harnblase	<i>M. detrusor</i>	Relaxation
Auge	<i>M. sphincter pupillae</i>	Relaxation (Mydriasis)
	<i>M. ciliaris</i>	Relaxation (Desakkomodation)
Tränendrüse		Sekretion ↓
Speicheldrüsen		Sekretion ↓
Schweißdrüsen		Sekretion ↓
autonome Ganglienzellkörper		postsynaptische Potenziale ↓
postganglionäre parasymphatische Axone		Transmitterfreisetzung ↑ (Unterdrückung der Autoinhibition)
postganglionäre sympathische Axone		Transmitterfreisetzung ↑
Zentrales Nervensystem		Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis, Erregung oder Hemmung

2.5.1.1 Pharmakokinetik

Atropin wird generell gut resorbiert. Dies gilt für die intramuskuläre Injektion genauso wie für die orale Applikation, die Inhalation bzw. die endotracheale Verabreichung (Plumb 1999). Auch aus dem Bindehautsack und anderen Schleimhäuten des Körpers wird Atropin gut aufgenommen (Löscher, W. 2009). Das Verteilungsvolumen beim Hund beträgt ca. 3 l/kg nach endotrachealer Applikation (Paret et al. 1999). Nach intravenöser Injektion ist die maximale Wirkung nach 3 bis 4 Minuten erreicht. Die Ausscheidung erfolgt zu etwa 30 bis 50 % unverändert über die Nieren. Der restliche Anteil wird zunächst in der Leber verstoffwechselt (Plumb 1999).

2.5.2 Klinischer Einsatz

In der Anästhesie wird Atropin vor allem zur Prämedikation als Schutz vor vagalen Reflexen (Bradykardie) und der Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Aber auch in anderen Bereichen der Medizin findet es Anwendung. In der Ophthalmologie wird Atropin als Mydriatikum eingesetzt, um beispielsweise die Bildung von Synechien der Iris zu vermeiden oder eine verbesserte Sicht auf den Fundus des Auges zu erlangen. Die Dosis von Atropin zur Prämedikation beträgt 0,025 - 0,05 mg/kg KM (Löscher, W. 2009; Martin 2005; Starke 2009b).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Untersuchte Hunde

Die Untersuchung wird an 30 Hunden unterschiedlicher Rassen durchgeführt (Abbildung 12 und Abbildung 13).

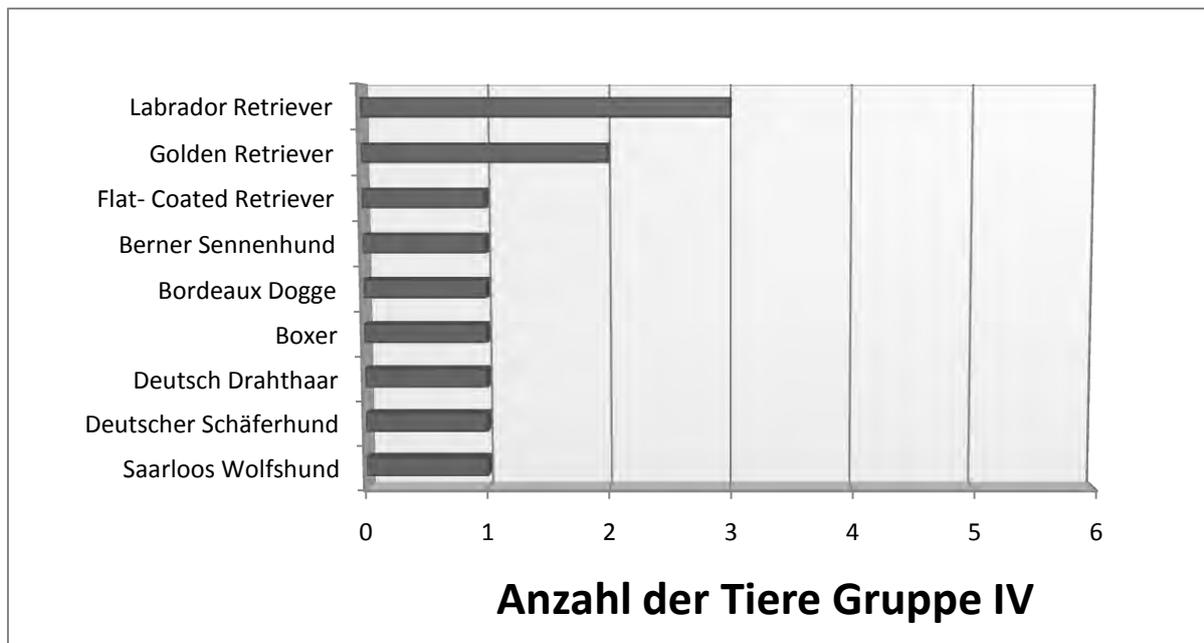


Abbildung 12 Absolute Häufigkeit der Hunderassen in Gruppe IV (n=15)

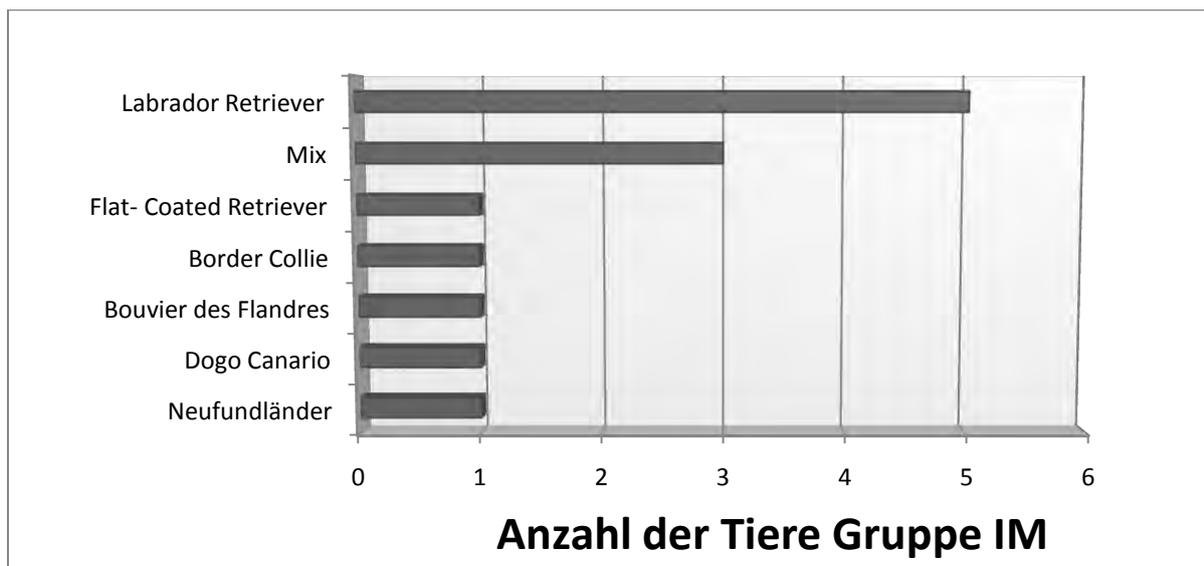


Abbildung 13 Absolute Häufigkeit der Hunderassen in Gruppe IM (n=15)

Es handelt sich um Patienten die auf Grund einer Koronoiderkrankung der Ellbogengelenke im Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt werden. Hierbei handelt es sich um einen Standardablauf, bei dem sich die Tiere in Vollnarkose einer computertomografischen Untersuchung (CT) der Ellbogengelenke mit anschließender Arthroskopie unterziehen.

Abbildung 14 und Abbildung 15 zeigen die Geschlechtsverteilung der untersuchten Tiere. 17 Hunde sind männlichen Geschlechts, davon sind 6 Kastriert. 13 Hunde sind weiblich, davon 4 kastriert.

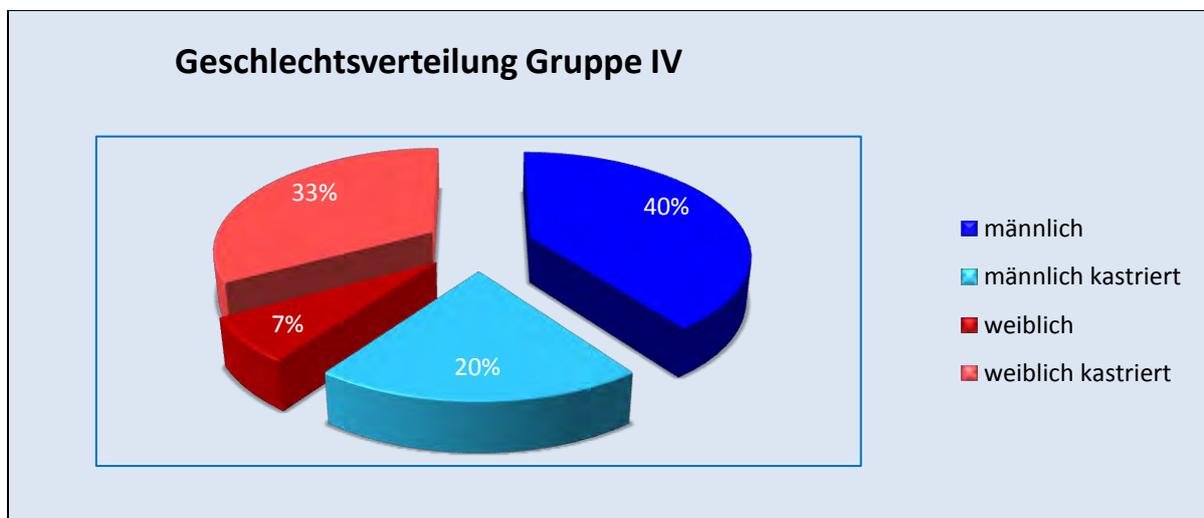


Abbildung 14 Relative Geschlechtsverteilung der untersuchten Hunde in Gruppe IV (n=15)

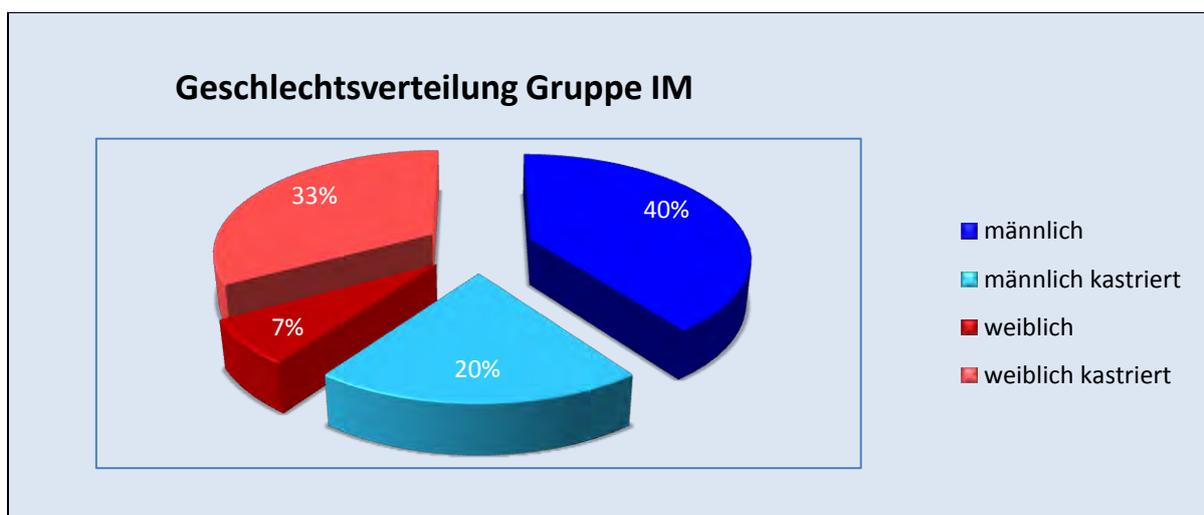


Abbildung 15 Relative Geschlechtsverteilung der untersuchten Hunde in Gruppe IM (n=15)

Die Tiere waren im Alter von 6 bis 114 Monaten mit einem Median von 25 Monaten in Gruppe IV und Gruppe IM (Abbildung 16 und Abbildung 17).

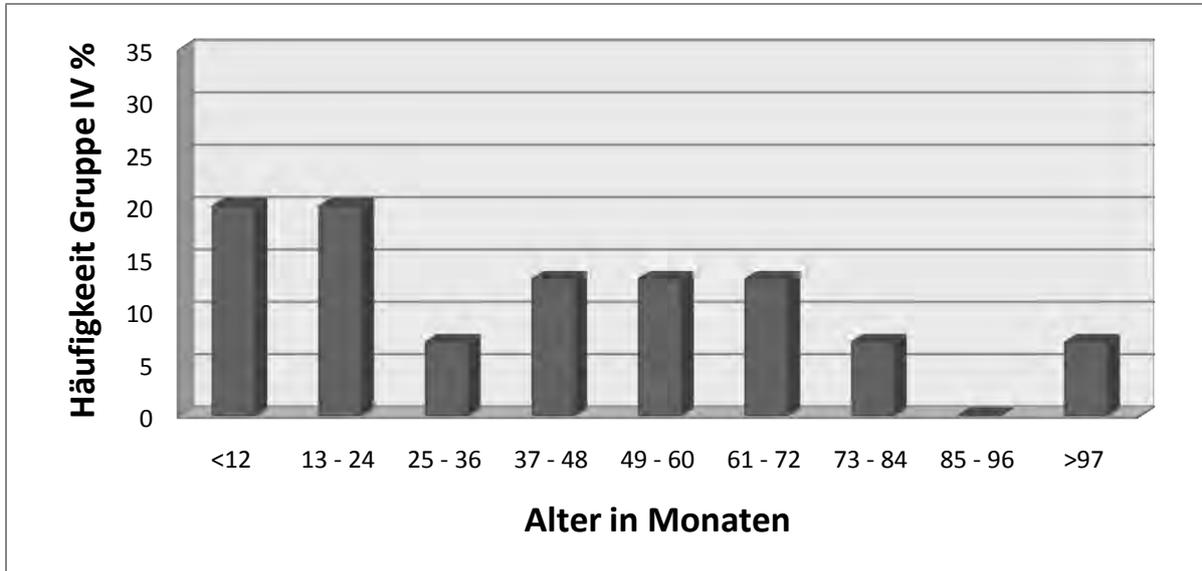


Abbildung 16 Altersverteilung der untersuchten Hunde der Gruppe IV
Dargestellt ist die relative Häufigkeit der Altersverteilung der untersuchten Hunde in Gruppe IV (n=15) in Monaten.

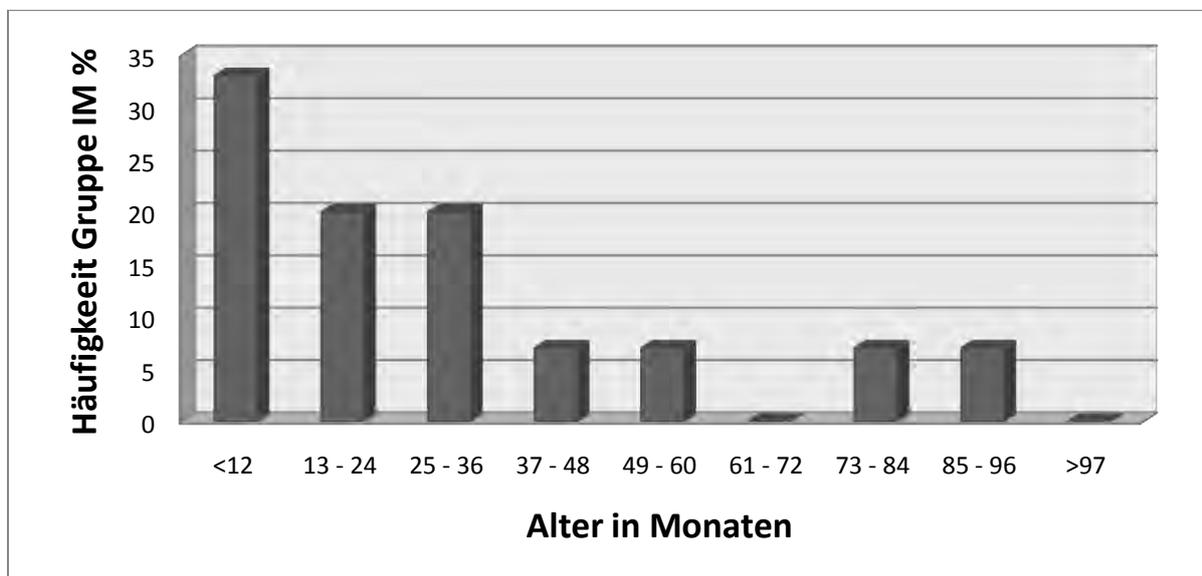


Abbildung 17 Altersverteilung der untersuchten Hunde der Gruppe IM
Dargestellt ist die relative Häufigkeit der Altersverteilung der untersuchten Hunde in Gruppe IM (n=15) in Monaten.

Bei Körpermassen von 13 kg bis 67 kg beträgt der Median der Körpermasse in beiden Gruppen 35 kg (Abbildung 18 und Abbildung 19). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung des Patientenguts der Untersuchungsgruppen.

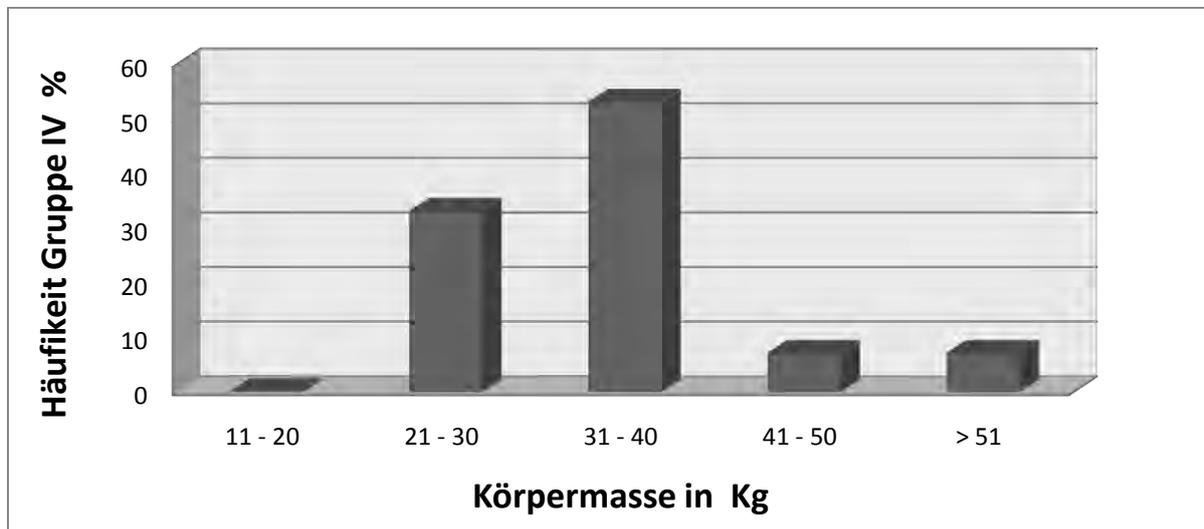


Abbildung 18 Körpermasse der untersuchten Hunde der Gruppe IV
Dargestellt ist die relative Verteilung der Körpermasse der untersuchten Hund der Gruppe IV (n=15) in Kilogramm (kg).

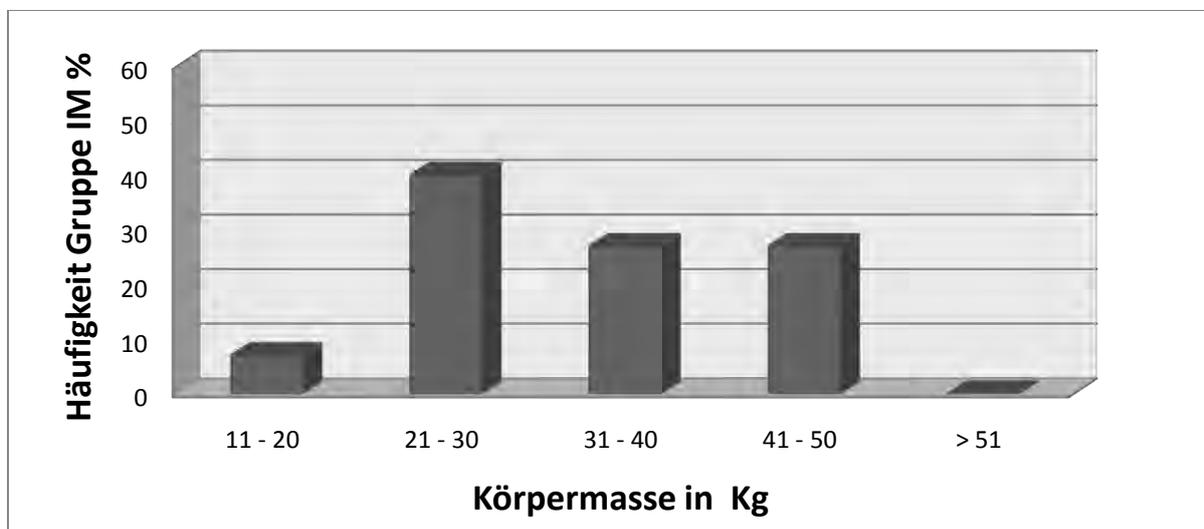


Abbildung 19 Körpermasse der untersuchten Hunde der Gruppe IM
Dargestellt ist die relative Verteilung der Körpermasse der untersuchten Hund der Gruppe IM (n=15) in Kilogramm (kg).

Vor Beginn der Untersuchung werden alle Tiere in ruhiger Umgebung allgemein klinisch untersucht. Dabei werden eine Auskultation der Lunge und des Herzens durchgeführt sowie

der Blutdruck³ gemessen. Die Blutdruckmessung erfolgt oszillometrisch am Rutenansatz (Abbildung 20) (Bodey et al. 1994). Aus drei Einzelmessungen wird der Durchschnitt ermittelt. Die Ergebnisse dieser präanästhetischen Untersuchung dienen als Basiswerte für die spätere Auswertung.



Abbildung 20 Blutdruckmessung

Körperposition und Position der Druckmanschette für die oszillometrische Blutdruckmessung während der präanästhetischen Untersuchung.

Den Tieren wird ein venöser Zugang⁴ in die Vena saphena gelegt und eine venöse Blutprobe, zur Durchführung der Hämatologie⁵ (Leukozytenzahl, Differenzialblut, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCHC, MCV, Thrombozytenzahl) sowie zur Untersuchung der klinischen Blutchemie⁶ (Harnstoff, Kreatinin, Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca²⁺, Phosphat, Gesamtplasmaprotein, Albumin, Globulin, Glukose, Gesamtbilirubin, Cholesterin, Triglyceride, AP, ALT, GLDH), entnommen.

Die Patienten werden, basierend auf den Ergebnissen der beschriebenen präanästhetischen Untersuchung, sowie der Ergebnisse der Laboruntersuchung, in Risikogruppen nach den Richtlinien der American Society of Anesthesiologists (ASA) eingeteilt (Tabelle 6). Nur Patienten der Gruppen ASA eins und zwei werden in die Studie einbezogen. Abbildung 12 bis Abbildung 19 geben einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientengutes.

³ VET HDO Monitor Memodiagnostic, S + B medVET GmbH, Babenhausen Deutschland

⁴ VasoVet 18 G, B.Braun Melsungen AG, Melsungen - Deutschland

⁵ ADVIA 120 Hematology System, Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Bad Nauheim - Deutschland

⁶ Pentra 400, Axon Lab AG, Reichenbach/Stuttgart - Deutschland

Tabelle 6 ASA-Risikoklassen
Präanästhetische Risikoeinschätzung nach Schema der "American society of Anesthesiologists" (nach Erhardt et al. 2004)

ASA - Klasse und Allgemeinzustand	Klinischer Status	Alter
I "sehr gut"	organisch gesund, klinisch unauffällig	6 Wochen bis 5 Jahre
II "gut"	geringe klinische/ organische Veränderungen: z. B. leichte Traumata	< 6 Wochen > 5 Jahren
III "mäßig"	deutliche klinische/ organische Veränderungen: z. B. Trauma, Herz, Atmung, Anämie	< 3 Woche > 8 Jahre
IV "schlecht"	schwere organische Schäden, schlechte Vitalfunktionen: z. B. Pneumothorax, Schock, ständiger Vomit	< 3 Tage > 10 Jahre
V "moribund"	akute Lebensgefahr, schwere organische Schäden, z. B. Leberzirrhose, Schock-Endstadium	
VI "Notoperation"	akute Lebensgefahr! chirurgischer Notfall, z. B. Magendrehung, protrahierter Schock, innere Blutung	

3.1.2 Untersuchungsgruppen

Die untersuchten Hunde werden randomisiert in zwei gleich große Gruppen zu je 15 Tieren aufgeteilt. Die erste Gruppe (IV) erhält, zur Prämedikation Dexmedetomidin intravenös über die Braunüle in der Vena saphena. Tieren der Gruppe zwei (IM) wird Dexmedetomidin intramuskulär mit einer sterilen Kanüle⁷ in den *Musculus quadriceps femoris* injiziert.

3.1.3 Anästhesie

Aus Gründen der Auswertung wird die Anästhesie anhand des Ablaufs in 4 Phasen/Perioden eingeteilt. Diese sind Einleitung (P1), Vorbereitung (P2), Operation (P3) und Aufwachphase (P4).

⁷ BD Microlance® 20G, Becton Dickinson Medical Devices co. Ltd., Heidelberg - Deutschland

P1:

Zum Zeitpunkt 0 wird den Patienten Dexmedetomidin⁸ in einer Dosierung von 375 µg/m² Körperoberfläche als Prämedikation i.m. bzw. i.v. verabreicht. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt nach der Formel: $0,1 \left[\sqrt[3]{(KM)^2} \right]$ (Hamlin, Bednarski 1989). Fünfzehn Minuten später erhalten sie zur Einleitung l-Methadon⁹ (375 µg/kg KM) intravenös (i.v.) appliziert. Die Intubation erfolgt sobald wie möglich. P1 endet mit dem Zeitpunkt der Intubation. Während der gesamten Zeit atmen die Tiere spontan. Die Auswahl der Dosis der beiden Medikamente erfolgt nach Vergleich unterschiedlicher Literaturquellen (Ammer, Potschka 2009; Granholm et al. 2007; Erhardt et al. 2004; Hamlin, Bednarski 1989), Dosisangaben des Herstellers bzw. der Arzneimittelzulassung sowie langjährige praktische Erfahrung (Tacke 2009).

P2:

Nach Legen eines arteriellen Katheters¹⁰ in die Arteria dorsalis pedis folgt die CT-Untersuchung, zu der die Hunde in Rückenlage verbracht und die Vordergliedmaßen nach *kranial* ausgebunden werden. Es schließt sich die Vorbereitung des Patienten für die Operation, mit Scheren, Vordesinfektion und Transport in den OP an.

Wenn medizinisch indiziert, werden die Tiere manuell mit einem Ambubeutel beatmet beziehungsweise Sauerstoff zugeführt¹¹. Als Indikation wird eine Sauerstoffsättigung des Hämoglobins von unter 80 % (gemessen mittels Pulsoxymetrie) bzw. ein Atemstillstand definiert. P2 endet mit der Ankunft des Patienten im OP.

P3:

Im OP werden die Tiere an das Inhalationsnarkosegerät¹² sowie den Überwachungsmonitor¹³ angeschlossen und maschinell beatmet. Der maximale Beatmungsdruck beträgt 20 mm Quecksilbersäule (mmHg). Die Atemfrequenz sowie das Atemzugvolumen werden nach dem Wert der Kapnographie (ET CO₂: 4,5 – 5,5 %) angepasst. Der

⁸ Dexdomitor® Orion Corporation, Espoo - Finnland

⁹ L-Polamivet® Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim - Deutschland

¹⁰ BD Insyte – A® 20G, Becton Dickinson Medical Devices co. Ltd., Heidelberg - Deutschland

¹¹ MDS Matrix®, VÖLKER GmbH, Kaltenkirchen - Deutschland

¹² Respirator ABV – U®, Stephan GmbH, Gackebach - Deutschland

¹³ Cardiocap®, Datex Ohmeda, Louisville - USA

Isofloranverdampfer¹⁴ wird zunächst auf 2 % eingestellt. Beim Erreichen einer endexpiratorischen Konzentration von 1 % wird der Verdampfer auf 1,5 % reduziert.

Für die Arthroskopie werden die Hunde auf der Seite gelagert, mit dem oben liegenden Vorderbein nach *kaudo-dorsal* ausgebunden. Ist die Operation der ersten Seite abgeschlossen, werden die Tiere auf die andere Seite umgelagert und in gleicher Weise ausgebunden. Nach Beendigung des Eingriffs am zweiten Gelenk wird der Isofloranverdampfer auf 0 % reduziert und die Tiere an die Spontanatmung zurückgeführt. Die P3 endet mit der Reduktion des Isofluranverdampfers auf 0 %.

P4:

Mit dem Wiedererlangen der Spontanatmung werden die Tiere in einen ruhigen Raum transportiert, wo ihnen Atipamezol¹⁵, in einer Dosierung von 750 µg/m² KO, intramuskulär¹⁶ in den *Musculus quadriceps femoris* injiziert wird. Die Extubation erfolgt, sobald die Tiere einen Schluckreflex zeigen. Mit Wiedererlangen der Geh- und Stehfähigkeit gilt die P4 sowie die gesamte Untersuchung als abgeschlossen.

Fällt die Herzfrequenz auf einen Wert kleiner als 40 Schläge pro Minute, so erhalten die Tiere unabhängig von der Periode, Atropin¹⁷ intravenös in einer Dosierung von 0,01 mg/kg Körpermasse. Stabilisiert sich die Herzfrequenz nicht binnen 2 Minuten, erfolgt eine erneute Atropingabe in der gleichen Dosierung.

3.2 Parameter

Während der Narkose wird eine Vielzahl von Parametern und Daten erfasst.

Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgt palpatorisch an der *Arteria femoralis*. Die Atemfrequenz wird durch Adspektion des Thorax gezählt. Der Kapnograph wird am Tubus angeschlossen und die Pulsoxymetrie an der Zunge durchgeführt^{18,19}. Die Messung der Körpertemperatur erfolgt rektal²⁰. Über den gesamten Zeitraum werden die Veränderungen des

¹⁴ Penlon Sigma Delta®, ISG Intermed GmbH & Co. Kg, Geesthacht - Deutschland

¹⁵ Antisedan®, Orion Corporation, Espoo, Finland

¹⁶ BD Microlance® 20G, Becton Dickinson Medical Devices co. Ltd., Heidelberg, Deutschland

¹⁷ Atropinsulfat B. Braun 0,5 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

¹⁸ Microstream® Nellcor OxiMax, Tyco Healthcare, Gosport, Großbritannien

¹⁹ Cardiocap®, Datex Ohmeda, Louisville, USA

²⁰ SC 25, SCALA Electronic GmbH, Stahnsdorf, Deutschland

systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks, nicht invasiv (oszillometrisch), aufgezeichnet. Diese Messung erfolgt wie bei der präanästhetischen Untersuchung an der Rute. Während des Aufenthaltes im OP kommt eine invasive Blutdruckmessung, sowie eine Elektrokardiographie (EKG) hinzu. Die endexpiratorische Konzentration des Narkosegases²¹ wird ebenfalls gemessen.

Durch Beurteilung des Lidreflexes, der Bulbusposition sowie der Reaktion des Patienten auf ein Händeklatschen direkt in Kopfnähe, kann ein numerischer „Sedationscore“ (

Abbildung 21) mit Werten von 0 (keine Sedation) bis 6 (maximale Sedation) erstellt werden.

Bulbusposition			
0 <input type="checkbox"/> (zentral)	1 <input type="checkbox"/> (ventral)		
Reaktion auf Klatschen			
0 <input type="checkbox"/> (o.b.B.)	1 <input type="checkbox"/> (verzögert)	2 <input type="checkbox"/> (keine)	
Lidreflex			
0 <input type="checkbox"/> (spontan)	1 <input type="checkbox"/> (normal)	2 <input type="checkbox"/> (reduziert)	3 <input type="checkbox"/> (keiner)
Summe:			

Abbildung 21 „Sedationscore“

Schematische Darstellung der Zusammensetzung des „Sedationscore“. Die Werte liegen im Bereich von 0 (keine Sedation) bis 6 (maximale Sedation).

Die genannten Parameter werden in den ersten fünf Minuten jede Minute, in den darauf folgenden 5 Minuten alle 2 Minuten und danach in Intervallen von 5 Minuten dokumentiert.

Weiterhin werden besondere Ereignisse wie Erreichen der Brustbauchlage bzw. Seitenlage, Intubation, Extubation, Erbrechen, Exzitationen, Unruhe und Schmerzäußerung genau erfasst und so ein Induktions- bzw. Aufwachprofil erstellt.

²¹ Cardiocap®, Datex Ohmeda, Louisville, USA

Eine Blutgasanalyse²² erfolgt jeweils direkt nach Legen des arteriellen Zugangs, nach dem CT, bei Ankunft im OP und kurz nach Verlassen des OPs. Dabei werden folgende Werte bestimmt: Blut pH, CO₂ Partialdruck, O₂ Partialdruck, Sauerstoffsättigung, Hämatokrit, Na⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Blutglukose, Laktat, Harnstoff, Bikarbonat, Baseexcess und Osmolarität.

3.3 Statistische Auswertung

Die Gesamtdauer sowie die Dauer der Phasen 2 bis 4 fallen zwischen den einzelnen Patienten beider Gruppen sehr unterschiedlich aus. Beispielsweise beträgt die längste Gesamtdauer der Untersuchung 270 Minuten und die kürzeste 170 Minuten. Die längste Vorbereitungsphase dauert 78 Minuten im Gegensatz zu der kürzesten Vorbereitungsphase, die 27 Minuten andauert. Daher ist es für die statistische Auswertung der mehrfach erhobenen Merkmale nötig, die Phasen der Anästhesie einzeln zu betrachten. Anhand der Gesamtdauer erfolgt eine Zuordnung in Paare, sogenannte *„matching pairs“*, bei der jeweils der Patient mit der kürzesten, bzw. zweit kürzesten usw. Gesamtdauer der Gruppe IV mit den entsprechenden Patienten der Gruppe IM direkt verglichen werden. Weiterhin werden bestimmte Messzeitpunkte anhand des Anästhesieablaufs festgelegt, um die Gruppen untereinander vergleichen zu können. In der Einleitungsphase werden alle 11 Zeitpunkte, zu denen Merkmale erhoben werden, untersucht. In der Vorbereitungsphase sind es die ersten 3 Messungen, 2 Messungen, die während des CT durchgeführt werden, und die letzten 3 Messungen, die ausgewertet werden. Für die Periode der Operation werden die ersten 6 Messungen, 4 Messungen vor bis eine Messung nach dem Umlagern und die letzten 6 Messungen ausgewählt. In der Aufwachphase sind es die 4 ersten Messungen und die 3 Messungen vor der Atipamezolinjektion bis zur ersten Messung danach, die untersucht werden.

Aus praktischen Gründen der Durchführung kommt es dazu, dass teilweise nicht zu jedem Zeitpunkt alle Messwerte verlässlich erhoben werden können. Können nicht alle geplanten Messzeitpunkte für ein bestimmtes Merkmal ausgewertet werden, so ist dies bei der jeweiligen Darstellung der Ergebnisse erwähnt, ansonsten entspricht die Gruppengröße jeweils 15 Hunden.

Die erhobenen Daten werden manuell in die Datenbestandsdatei des Datenverwaltungsprogrammes²³ zur weiteren Verarbeitung eingegeben. Erst nach vollständiger Erfassung aller Daten erfolgt deren statistische Auswertung, sodass eine mögliche persönliche Beeinflussung der Datenerhebung durch vorliegende Zwischenergebnisse vermieden wird.

²² Stat Profile M®, Biomedical GmbH, Rödermark - Deutschland

²³ Microsoft® Excel 2007 für Windows7, Microsoft Corporation One Microsoft Way, Redmond - USA

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgt auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk der Arbeitsgruppe für Biomathematik am Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Das hierzu verwendete Programmpaket ist BMDP/Dynamic Release 7.0²⁴. Die Erstellung der grafischen Abbildungen erfolgt an einem Personal Computer mit dem Programm SigmaPlot 8.0²⁵.

Um die Daten zu beschreiben, erfolgt eine tabellarische Darstellung unter Angabe der arithmetischen Mittelwerte, Standardabweichung, bzw. des Median, Minima/Maxima und Stichprobenumfänge.

Zur statistischen Auswertung der mehrfach erhobenen Merkmale in Bezug auf die Einflüsse der Zeit und der Behandlung wird eine *zweifaktorielle Varianzanalyse* mit Messwiederholung bezüglich der Faktoren Behandlung und Zeit durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird mit $\alpha = 0,05$ festgelegt, das bedeutet signifikante Ergebnisse liegen vor wenn $p < 0,05$ ist.

Mithilfe des *Student t-Test* oder, bei nicht normal verteilten Daten, mithilfe des *Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests* werden einmalig erhobene, semiquantitative Merkmale analysiert.

Einmalig erhobene *dichotome* Merkmale (ja/nein-Variablen) werden mit dem *McNemartest* für verbundene Stichproben ausgewertet.

Bei den einfach erhobenen Daten gilt ebenfalls das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

3.4 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt 0 sind sowohl die Tiere der Gruppe IM als auch die der Gruppe IV gering bis mittelgradig aufgeregt. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich dieses Merkmals.

Die Injektion von Dexmedetomidin wird in der Mehrzahl der Fälle gut toleriert, lediglich zwei Tiere der Gruppe IM zeigen eine Schmerzäußerung in Form von aufjaulen bei bzw. nach Injektion.

Bei einer mittleren Körpermasse von $34,0 \pm 10,0$ kg (IV) bzw. $34,1 \pm 10,0$ kg (IM) erhalten die Tiere im Mittel eine Dosis von Dexmedetomidin die etwa $11,7 \pm 0,9$ µg/kg KM (IV) bzw. $11,9 \pm 1,1$ µg/kg KM (IM) entspricht. Auf Grund der Tatsache, dass die Berechnung der Dosis pro m² Körperoberfläche erfolgt, liegen die minimal und maximal Werte der Dosis pro kg

²⁴ Dixon, W. J. (chief editor) 1993. BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2. University of California Press, Berkley, Los Angeles - USA, London - UK

²⁵ SigmaPlot 2002 for Windows Version 8.0, SPSS GmbH Software, an IBM Company München - Deutschland

Körpermasse deutlich auseinander. Die minimale Dosis, die einem Tier verabreicht wird, liegt bei 9 µg/kg KM im Falle des schwersten Hundes, der 67 kg wiegt. Die maximale Dosis für das leichteste Tier der Untersuchung (13 kg KM) beträgt 16 µg/kg KM.

3.4.1 Ablauf

Die Dauer der einzelnen Phasen sowie die Gesamtdauer und die Anästhesiedauer sind in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich, wie auch Tabelle 7 zeigt.

*Tabelle 7 Dauer der einzelnen Betrachtungszeiträume
Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichung der beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt n = 15) in Minuten.*

Betrachtungs- zeitraum	Gruppe IV (n = 15) Mittelwert (min)	Standard- abweichung	Gruppe IM (n = 15) Mittelwert (min)	Standard- abweichung
Dauer P 1	17 min	1,3	18 min	1,4
Dauer P 2	54 min	11,3	54 min	14,3
Dauer P 3	85 min	23,7	93 min	35,3
Dauer P 4	32 min	7,6	33 min	13,9
Anästhesiedauer	174 min	28,9	176 min	25
Gesamtdauer der Untersuchung	208 min	28,8	211 min	26,2

3.4.2 Sedation

Bei Tieren Der Gruppe IV tritt die Sedation signifikant schneller ein. Die Hunde gehen nach $2,0 \pm 2,1$ Minuten in **Brustbauchlage** und nach $4,6 \pm 3,1$ Minuten in **Seitenlage**. Tiere der Gruppe IM erreichen diese Punkte erst nach $4,8 \pm 2,8$ Minuten ($p < 0,01$) bzw. $9,7 \pm 4,9$ Minuten ($p < 0,01$). Kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht außerdem für den Zeitpunkt der Injektion von l-Polamivet[®], die Intubationsfähigkeit sowie den Grad der Unruhe während der P1. Einen Überblick über die einfach erhobenen Parameter in P1 gibt Abbildung 22.

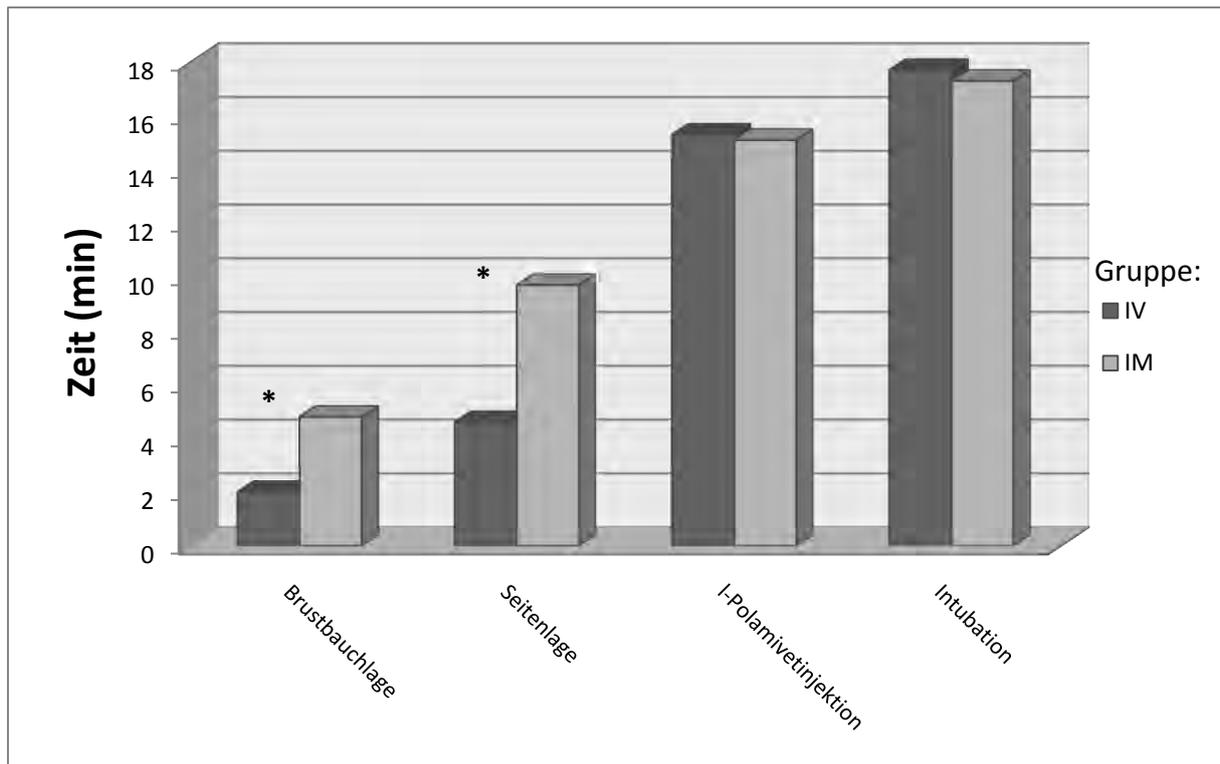


Abbildung 22 Einmalig erhobene Merkmale der Periode 1.

Dargestellt sind die Mittelwerte der Zeitpunkte in Minuten (für jede Gruppe gilt $n = 15$). * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen von $p < 0,01$ an.

Die **Intubation** erfolgt in der Gruppe IV durchschnittlich nach $17,7 \pm 1,3$ Minuten und in der Gruppe IM nach $17,5 \pm 1,4$ Minuten. Es besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Intubationszeitpunkt. Keiner der Patienten ist unter dem alleinigen Einfluss von Dexmedetomidin intubationsfähig. Nach der Verabreichung von I-Polamivet[®] ist die Intubationsfähigkeit ausnahmslos als gut zu beschreiben, ohne das eine weitere Vertiefung der Narkose mit Propofol nötig ist. Die Hunde zeigen während der Einleitungsphase, wie auch zum Zeitpunkt 0, eine gering- bis mittelgradige **Unruhe**.

Abbildung 28 gibt einen Überblick über den Verlauf der Sedationstiefe über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Um die Veränderungen des **Sedationscores in P1** zu betrachten, werden die Messzeitpunkte 1, 6, 9, 10 und 11 herangezogen. Sie entsprechen der Echtzeit 0, 5, 10, 15 und 20 min.

Wie Abbildung 23 zeigt nimmt die Sedation im Laufe der ersten 20 Minuten signifikant zu ($p < 0,0001$). Bei den Patienten der Gruppe IM ist vor allem in den ersten 10 Minuten eine signifikant geringere Sedation zu beobachten ($p < 0,0001$), die sich bis zum Zeitpunkt 15 min der Sedation der Gruppe IV annähert, um dann nach Injektion von I-Polamivet[®] bis zum Ende

der P1 auf annähernd gleich hohe Werte anzusteigen. Gruppe IV zeigt zum Zeitpunkt 20 min eine mittlere Sedation von $5,4 \pm 0,5$ und Gruppe IM von $5,1 \pm 0,5$. Da die Sedation in der Gruppe IM erst später einsetzt und am Ende fast gleich tief ist, besteht ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,001$) der Wechselbeziehung zwischen Behandlung und Zeit.

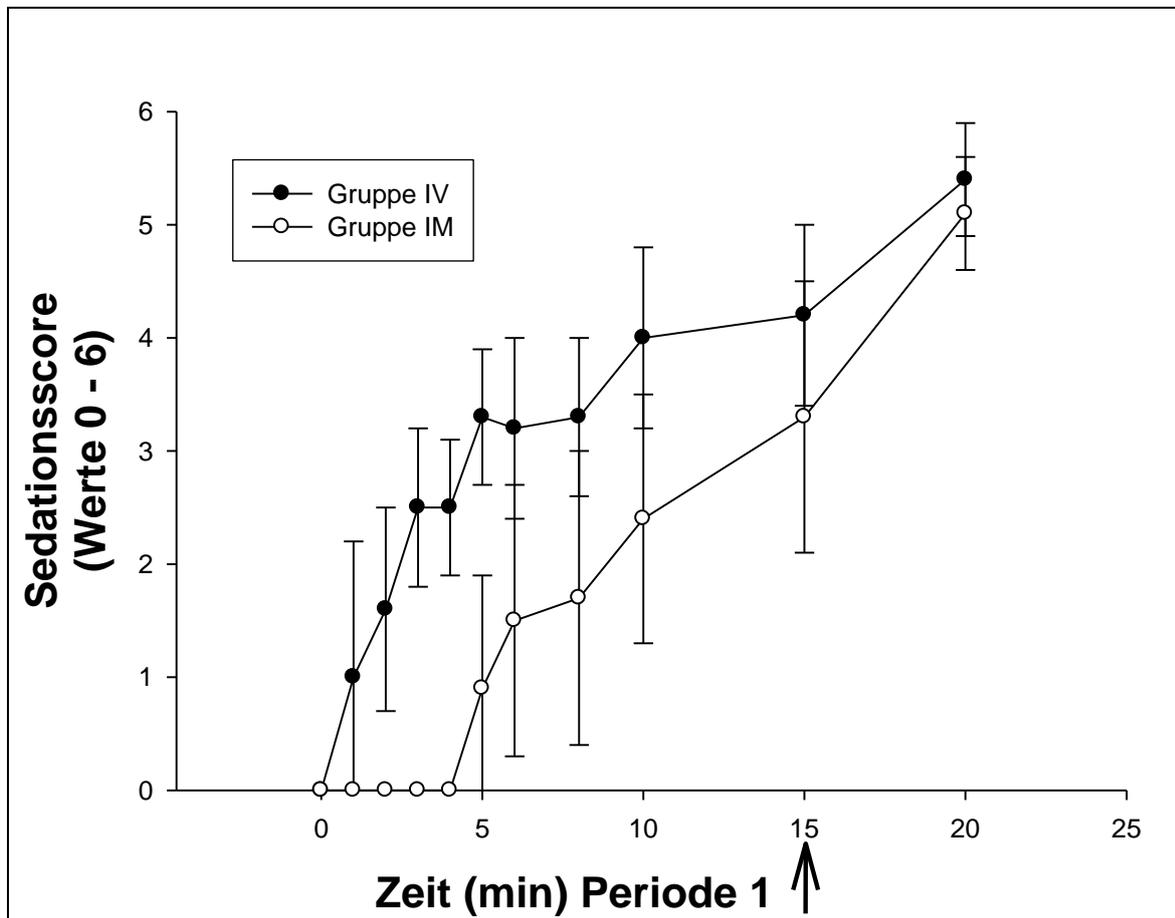


Abbildung 23 Verlauf des Sedationscore in der Periode 1

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Sedationscore kann Werte von 0 - 6 annehmen, wobei 0 keiner Sedation und 6 maximaler Sedation entspricht. Zeitpunkt 0 ist der Zeitpunkt der Injektion von Dexmedetomidin. Zeitpunkt 15 (Pfeil) ist der Zeitpunkt der Injektion von l-Methadon. Die Sedation nimmt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) zu. In Gruppe IV ist diese Zunahme in den ersten 15 Minuten signifikant früher ($p < 0,001$) und stärker ($p < 0,0001$) ausgeprägt.

Während der **Vorbereitungsphase** kommt es bei 5 Tieren der IV-Gruppe und bei 3 Tieren der IM-Gruppe zu einem plötzlichen Erwachen, bei dem die Tiere abrupt aus einem Stadium mittlerer bis tiefer Sedation hochschrecken, und Abwehrbewegungen zeigen, sodass eine sofortige Propofolnachdosierung erfolgen muss. Insgesamt muss während der P2 durchschnitt-

lich $2,0 \pm 1,1$ Mal in der Gruppe IV und $1,4 \pm 1,0$ Mal in der Gruppe IM mit Propofol die Narkose vertieft werden. Der Propofolbedarf liegt in der Gruppe IV bei $12,4 \pm 6,7$ ml/Tier und in der Gruppe IM bei $8,3 \pm 6,0$ ml/Tier. Umgerechnet auf die Körpermasse ergibt dies $3,3 \pm 2,1$ mg/kg KM (Gruppe IV) bzw. $3,3 \pm 2,2$ mg/kg KM (Gruppe IM). Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den Propofolbedarf feststellbar.

Betrachtet man die Veränderungen des Mittelwerts des „Sedationscore“ über die Zeit (Abbildung 24), so zeigt sich ein konstanter Wert zwischen 4,6 und 5,4.

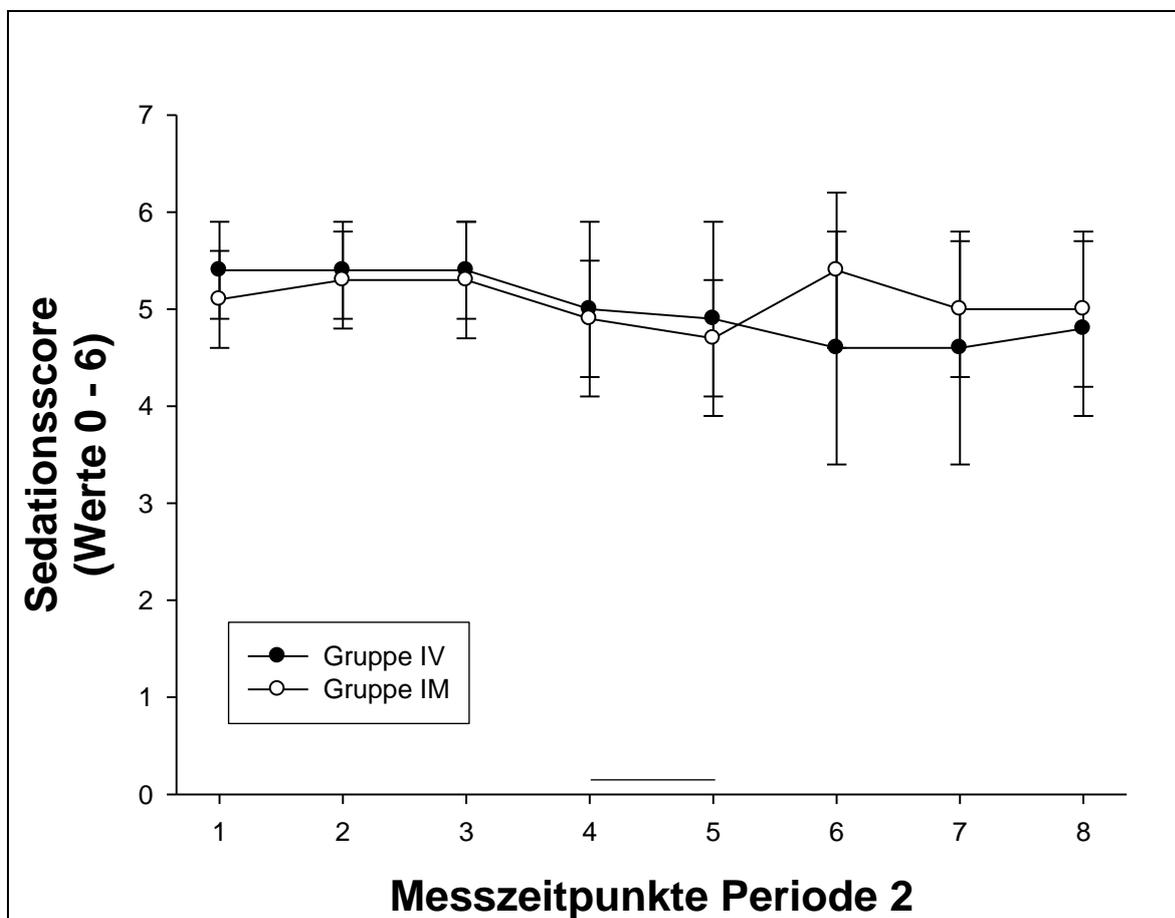


Abbildung 24 Verlauf des Sedationscore in der Periode 2

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Sedationscore kann Werte von 0 - 6 annehmen, wobei 0 keiner Sedation und 6 maximaler Sedation entspricht. Messzeitpunkt 1 - 3 sind die ersten 3 Messungen der P2, Messzeitpunkt 4 und 5 werden während des CTs (waagerechte Linie) registriert und Messzeitpunkt 6 - 8 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

In der **Periode 2** besteht statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Sedation und die mit ihr verbundenen Merkmale.

Alle Messzeitpunkte der **Periode 3** können zur statistischen Auswertung der Veränderungen des **Sedationscore** herangezogen werden. Bei allen Patienten können eine mit der Zeit hoch signifikant ($p < 0,0001$) zunehmende Sedationstiefe festgestellt werden. Bei den Tieren der Gruppe IM ist der „**Sedationscore**“ signifikant höher ($p < 0,05$) als bei Tieren der Gruppe IV.

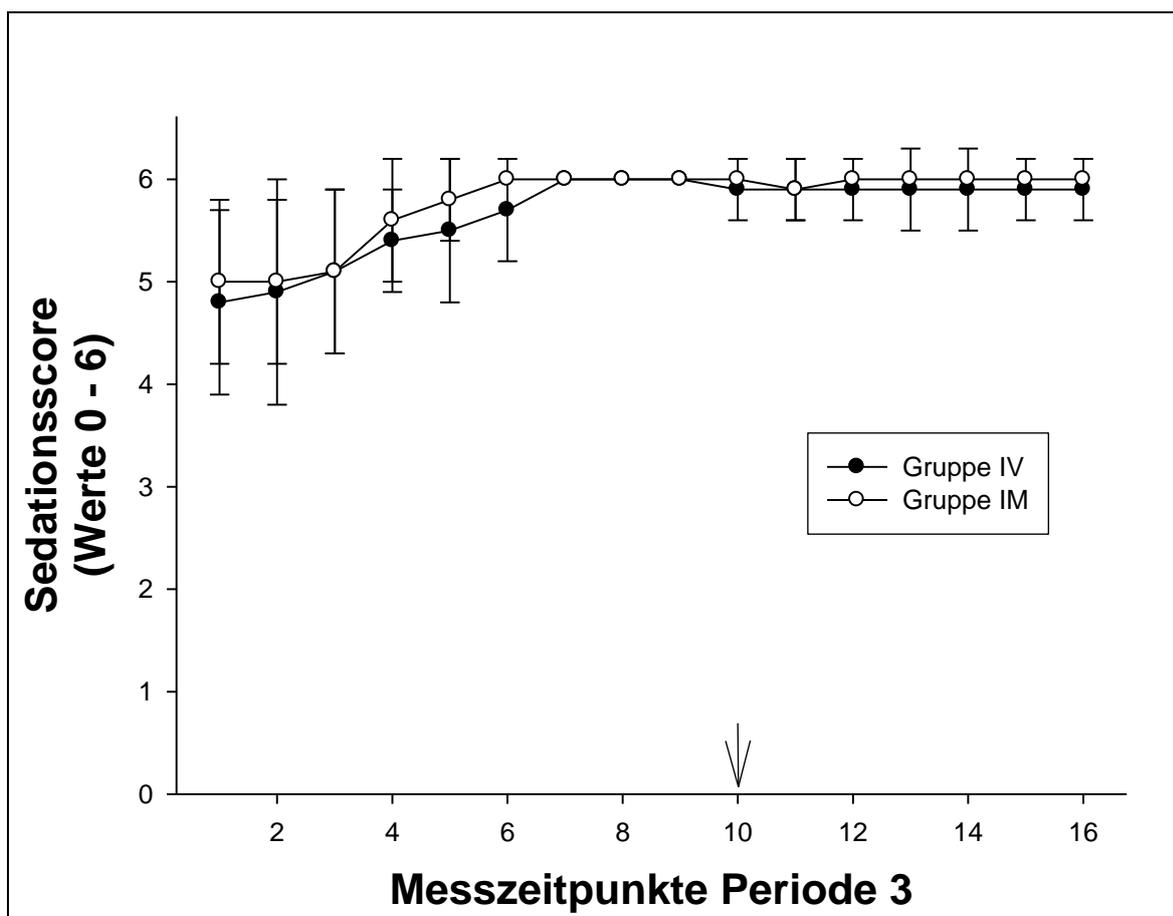


Abbildung 25 Verlauf des Sedationscore in der Periode 3

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Sedationscore kann Werte von 0 - 6 annehmen, wobei 0 keiner Sedation und 6 maximaler Sedation entspricht. Messzeitpunkt 1 - 6 sind die ersten 6 Messungen der P3, Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. Der Sedationscore ist in der Gruppe IM signifikant ($p < 0,05$) höher.

Bei der statistischen Auswertung der **endexpiratorischen Isoflurankonzentration** können die Messzeitpunkte 3 bis 16 berücksichtigt werden. Sie zeigen, dass mit der Zeit die Isoflu-

ralkonzentration in der Ausatemluft hoch signifikant, mit einem p-Wert $< 0,0001$ zunimmt. Bei Hunden der Gruppe IV wird ein signifikant höherer Wert ($p < 0,05$) gemessen (Abbildung 26).

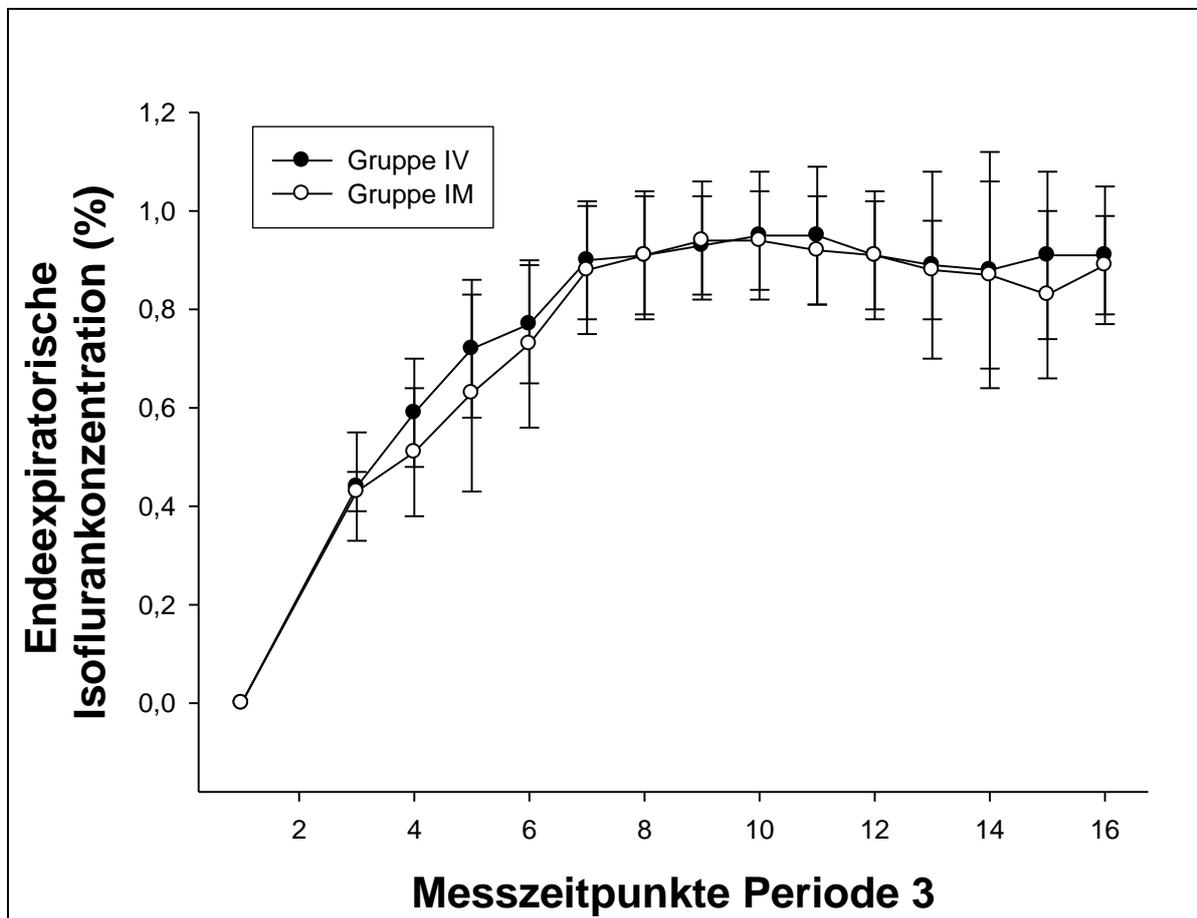


Abbildung 26 Endexpiratorische Isoflurankonzentration in Periode 3

Dargestellt sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Isoflurankonzentration der Ausatemluft (in %), der beiden Gruppen über den Verlauf der Periode 3 (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Bei Erreichen einer Konzentration von 1 % wird der Isofluranverdampfer auf 1,5 % reduziert. Für die grafische Darstellung werden außer den statistisch berücksichtigten Messzeitpunkten zusätzlich der Messzeitpunkt 0 angegeben, bei dem alle Tiere per Definition eine endexpiratorische Isoflurankonzentration von 0 % aufweisen. In beiden Gruppen zeigt sich ein signifikanter Anstieg ($p < 0,0001$) der Isoflurankonzentration, der in Gruppe IV signifikant ($p < 0,05$) stärker ist.

Die **Aufwachphase** verläuft in beiden Gruppen ähnlich und ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich über die Zeit lässt sich ein hoch signifikanter Effekt ($p < 0,0001$) im Sinne einer Abnahme des „Sedationscores“ von $> 5,5$ auf < 2 bemerken. Die Injektion von Antisedan® hat keinen erkennbaren Einfluss auf die Se-

dationstiefe (Abbildung 27). In Abbildung 28 wird zur besseren Übersicht der Verlauf des „Sedationscores“ über den gesamten Untersuchungszeitraum veranschaulicht.

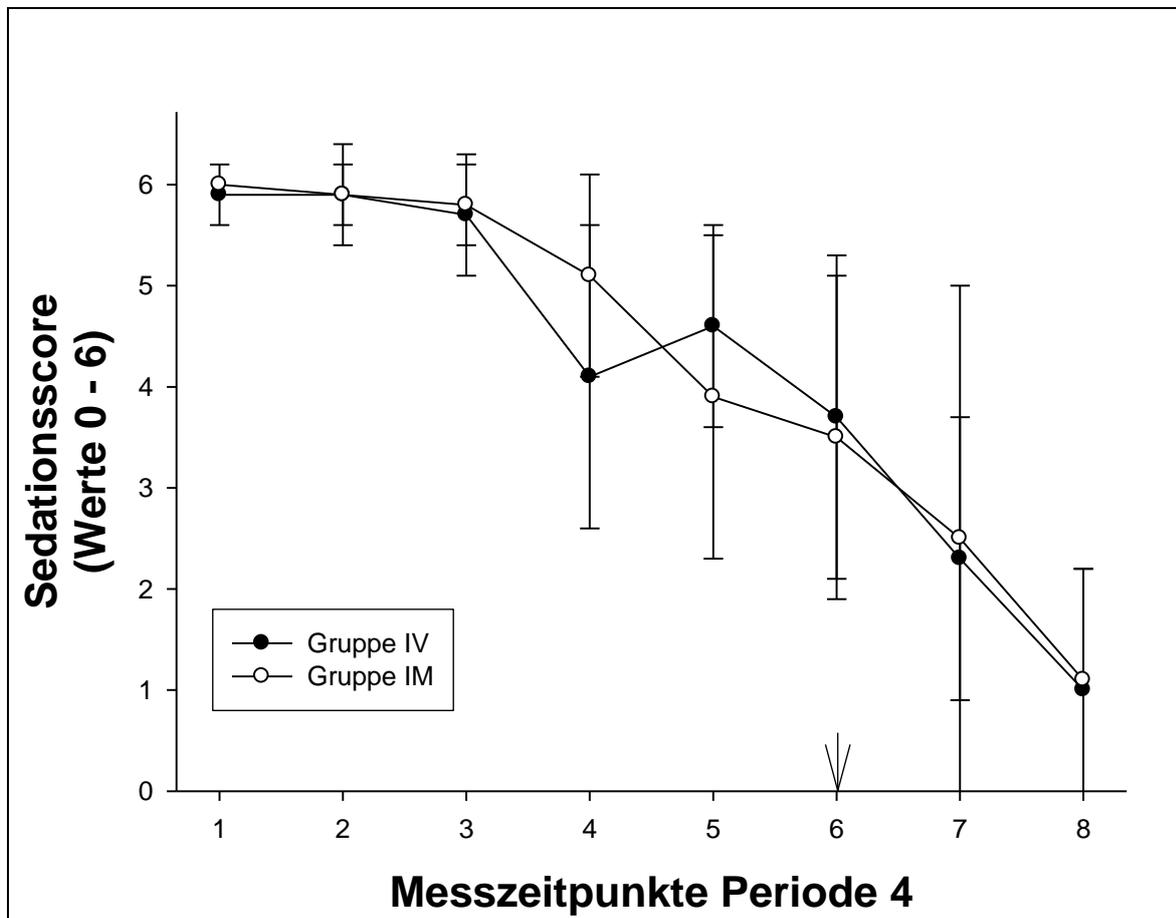


Abbildung 27 Verlauf des „Sedationscores“ in Periode 4

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Sedationsscore kann Werte von 0 - 6 annehmen, wobei 0 keiner Sedation und 6 maximaler Sedation entspricht. Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der P4, Messzeitpunkt 5 - 8 werden 5 Minuten vor bzw. bis 10 min nach der Injektion von Antisedan (der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Injektion) erhoben. Zum Messzeitpunkt 2 wird der Isofluranverdampfer auf 0 gestellt. Die Sedationstiefe nimmt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) ab.

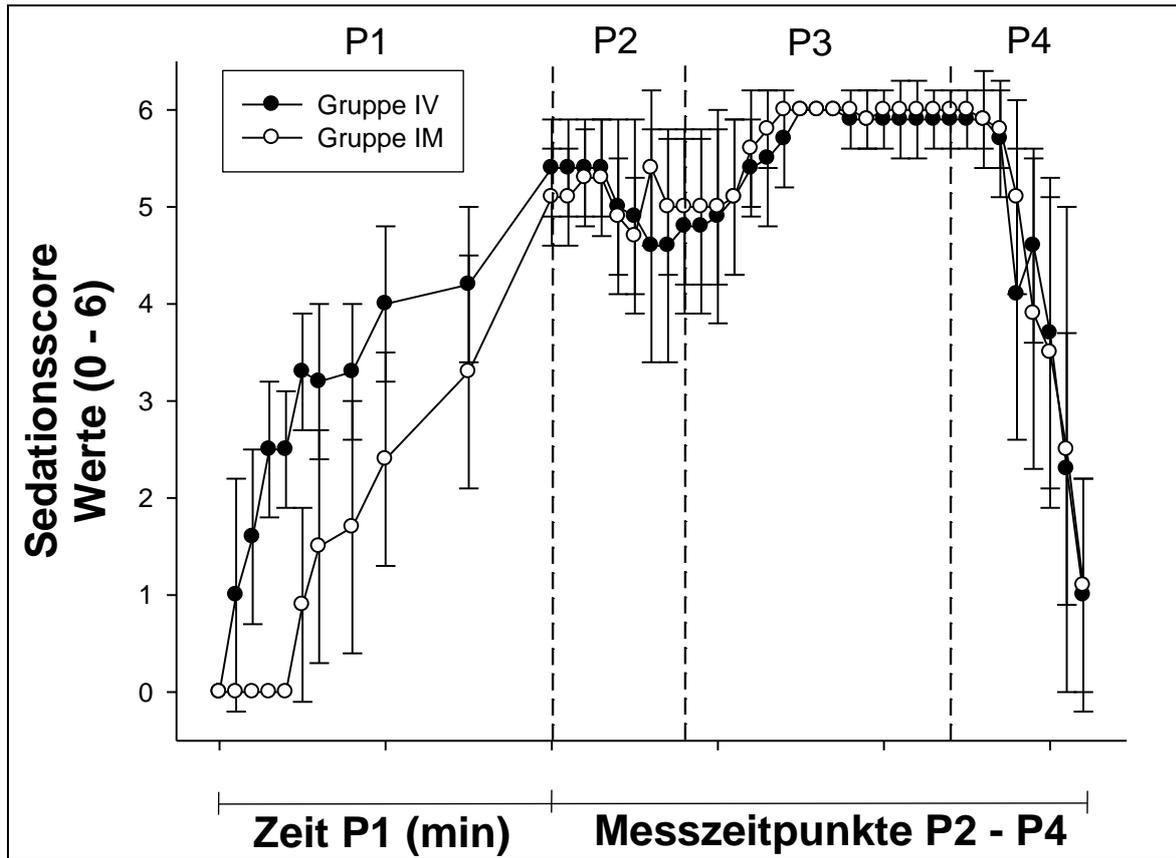


Abbildung 28 Verlauf des Sedationscore über den Gesamtverlauf

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen über die Gesamtdauer der Untersuchung (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Sedationscore kann Werte von 0 - 6 annehmen, wobei 0 keiner Sedation und 6 maximaler Sedation entspricht. Die vertikalen Linien markieren die Grenzen zwischen den Perioden (P1: Einleitung, P2: Vorbereitung, P3: OP, P4: Aufwachphase). Die Einteilung der x-Achse erfolgt in P1 nach Echtzeit (0-20 Minuten). Im Bereich P2 bis P4 handelt es sich um Messzeitpunkte (siehe auch grafische Darstellung der einzelnen Perioden).

Die Veränderungen der endexpiratorischen Isoflurankonzentration in Periode 4 zeigt Abbildung 29. Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Über die Zeit zeigt sich ein hoch signifikanter Effekt ($p < 0,0001$), im Sinne einer Abnahme des expiratorisch zu messenden Isoflurans.

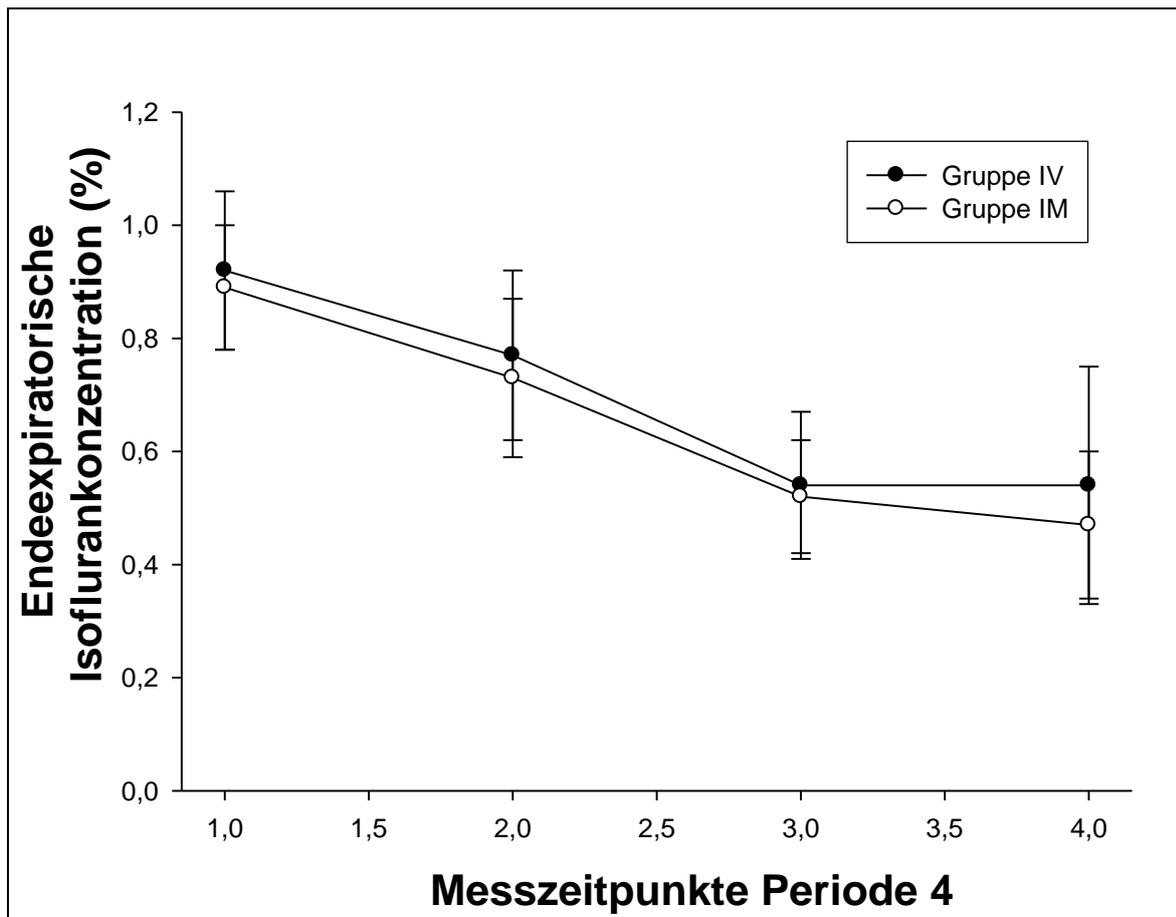


Abbildung 29 Endexpiratorische Isoflurankonzentration in Periode 4

Dargestellt sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Isoflurankonzentration der Ausatemluft (in %), der beiden Gruppen über den Verlauf der Phase 4. Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der P4. Es zeigt sich in beiden Gruppen ein signifikanter ($p < 0,0001$) Abfall der expiratorischen Isoflurankonzentration.

Die Injektion von **Atipamezol** erfolgt in der Gruppe IV $17,1 \pm 5,3$ Minuten und in der Gruppe IM $16,8 \pm 5,5$ Minuten nach Ende der Operation, also ab dem Zeitpunkt, an dem die Isofluranzufuhr beendet wurde. Wie in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und Abbildung 30 zu erkennen ist, zeigen die Tiere erste Versuche den Kopf zu heben sowie einen Schluckreflex, diesem folgt die sofortige Extubation, bereits 1 Minute vor der Injektion von Atipamezol. Bei insgesamt 7 Tieren der Gruppe IM und 2 Tieren der Gruppe IV ist der Zeitpunkt der Extubation ebenfalls vor Ankunft im Aufwachraum. Weitere Details über die Zeitpunkte der verschiedenen Stufen der P4 sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8 Aufwachzeiten
 Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichungen der einfach erhobenen Parameter während der P4. Die Werte sind angegeben in Minuten im Verhältnis zum OP-Ende bzw. dem Einstellen des Isofluran-Verdampfer auf 0 %. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt n = 15).

Stufen der Aufwachphase	Gruppe IV Mittelwert	Standardabweichung	Gruppe IM Mittelwert	Standardabweichung
Atipamezol	17,1 min	5,3	16,8 min	5,5
Extubation	16,7 min	8,0	16,7 min	8,0
Kopfheben	16,1 min	8,6	15,7 min	7,1
Brustbauchlage	20,8 min	6,2	22,9 min	5,8
Aufstehversuche	25,3 min	6,5	21,4 min	8,6
Steh- bzw. Gehfähigkeit	32,3 min	7,6	32,6 min	13,9

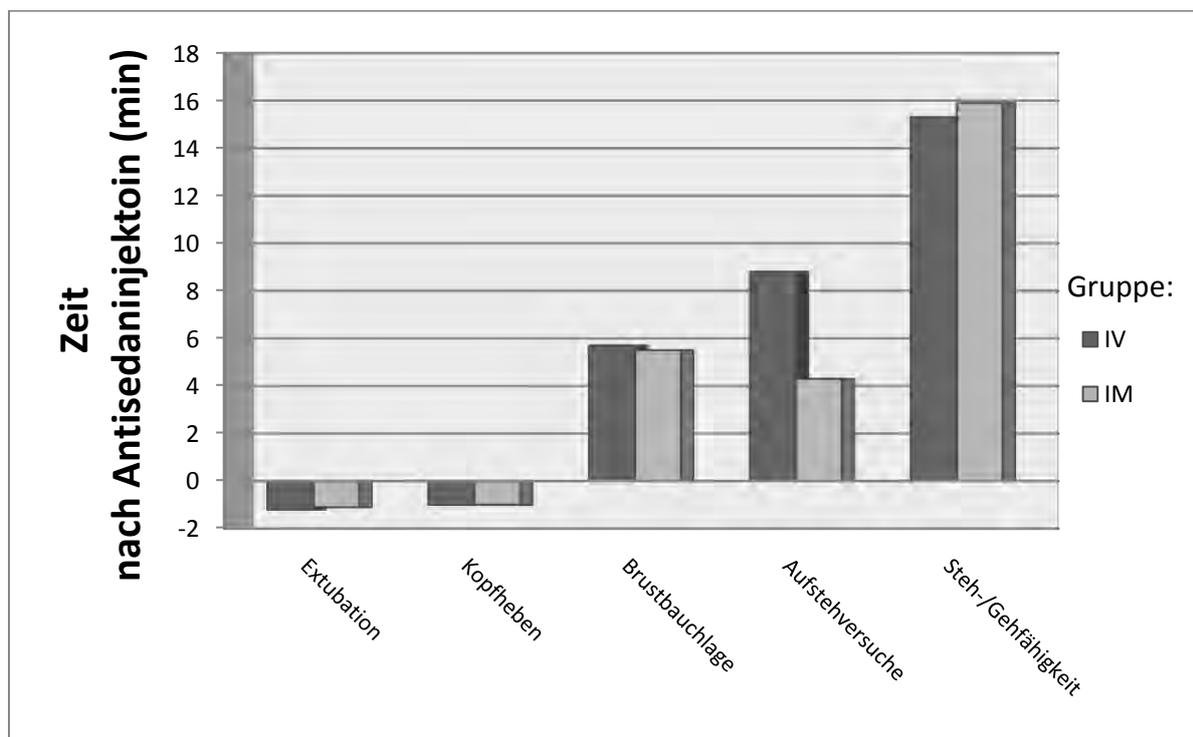


Abbildung 30 Einmalig erhobene Merkmale der Periode 4
 Dargestellt sind die Mittelwerte der Zeitpunkte in Minuten im Verhältnis zur Applikation von Atipamezol. Zeitpunkt 0 entspricht also dem Moment der Injektion des α_2 -Adrenorezeptorantagonisten. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (für jede Gruppe gilt n = 15).

Während der **Aufwachphase** wachen mehrere Tiere plötzlich aus der Narkose auf. Diese Hunde sind noch intubiert, ihr „Sedationscore“ fällt plötzlich von > 5 auf < 4 , sie zeigen Abwehrbewegungen und versuchen aufzuspringen. Bei einem Tier der Gruppe IM folgt diesem plötzlichen Aufschrecken eine hochgradige Aufregung bis hin zur Hysterie, so dass keine weiteren Messungen mehr möglich sind. Die restlichen Tiere sind ohne größere Probleme zu fixieren. Weiterhin zeigen einige Tiere geringgradige Exzitationen im Sinne von dauerhaftem Jaulen und Fiepen. Diese Patienten sind geringgradig unruhig und geringgradig sensibilisiert für externe Reize (vor allem akustischer Art). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens dieser Ereignisse. Genaue Häufigkeit ihres Vorkommens sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Zum Zeitpunkt des Endes der Studie zeigen die Hunde beider Gruppen eine gering- bis mittelgradige Ataxie.

Tabelle 9 *Aufwachphase*
Darstellung der Beobachtungen in der Aufwachphase: Allgemeines Verhalten, Exzitationen, plötzliches Erwachen, Sensibilisierung für akustische und taktile Reize. Es sind die absoluten sowie die relativen Häufigkeiten des Auftretens der einzelnen Beobachtungen angegeben (für jede Gruppe gilt n = 15).

	Gruppe IV (n = 15)		Gruppe IM (n = 15)	
plötzliches Erwachen	33,3 %	(5)	66 %	(10)
Exzitationen				
keine	80 %	(12)	60 %	(9)
geringgradig	20 %	(3)	20 %	(3)
mittelgradig			13,3 %	(2)
hochgradig			6,7 %	(1)
Sensibilisierung für externe Reize				
keine	40,0 %	(6)	33,3 %	(5)
geringgradig	33,3 %	(5)	13,3 %	(2)
mittelgradig	20,0 %	(3)	20,0 %	(3)
hochgradig	6,7 %	(1)	33,3 %	(5)
Ataxie bei Wiedererlangen der Geh-/Stehfähigkeit				
geringgradig	66,7 %	(10)	40,0 %	(6)
mittelgradig	33,3 %	(5)	46,7 %	(7)
hochgradig			13,3 %	(2)
allgemeine Unruhe				
keine Unruhe	40,0 %	(6)	40,0 %	(6)
geringgradig	40,0 %	(6)	26,7 %	(4)
mittelgradig	13,3 %	(2)	20,0 %	(3)
hochgradig	6,7 %	(1)	13,3 %	(2)

3.4.3 Herz-Kreislaufsystem

3.4.3.1 Herzfrequenz

In die statistische Auswertung der Herzfrequenz in der **Periode 1** werden die Zeitpunkte 0, 1, 5, 10, 15 und 20 Minuten einbezogen. Zur grafischen Darstellung (Abbildung 31) sind ebenfalls die Messungen der Zeitpunkte 2, 3, 4, 6, und 8 Minuten eingeflossen.

Während der Einleitung beobachten wir eine hoch signifikante ($p < 0,0001$) Veränderung der Herzfrequenz. Diese fällt innerhalb der ersten 2 Minuten nach Injektion von Dexmedetomidin in beiden Gruppen deutlich ab, steigt dann innerhalb von 1 bis 2 Minuten wieder auf Werte unterhalb des Ausgangsniveaus an, um erneut, dann aber langsamer, abzufallen. Ab dem Zeitpunkt 8 ist ein kontinuierlicher Anstieg der Herzfrequenz zu erkennen, die bei 20 Minuten Werte erreicht, die deutlich über dem Ausgangsniveau liegen. Der Ausgangswert sowie der Endwert der Periode 1 ist nahezu gleich. Dazwischen ist die Herzfrequenz der Gruppe IM signifikant ($p < 0,05$) niedriger als die der Gruppe IV. Der Verlauf der Herzfrequenzveränderung ist ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich. Der erste Abfall passiert in der Gruppe IV schneller und der folgende Anstieg ist in dieser Gruppe ausgeprägter.

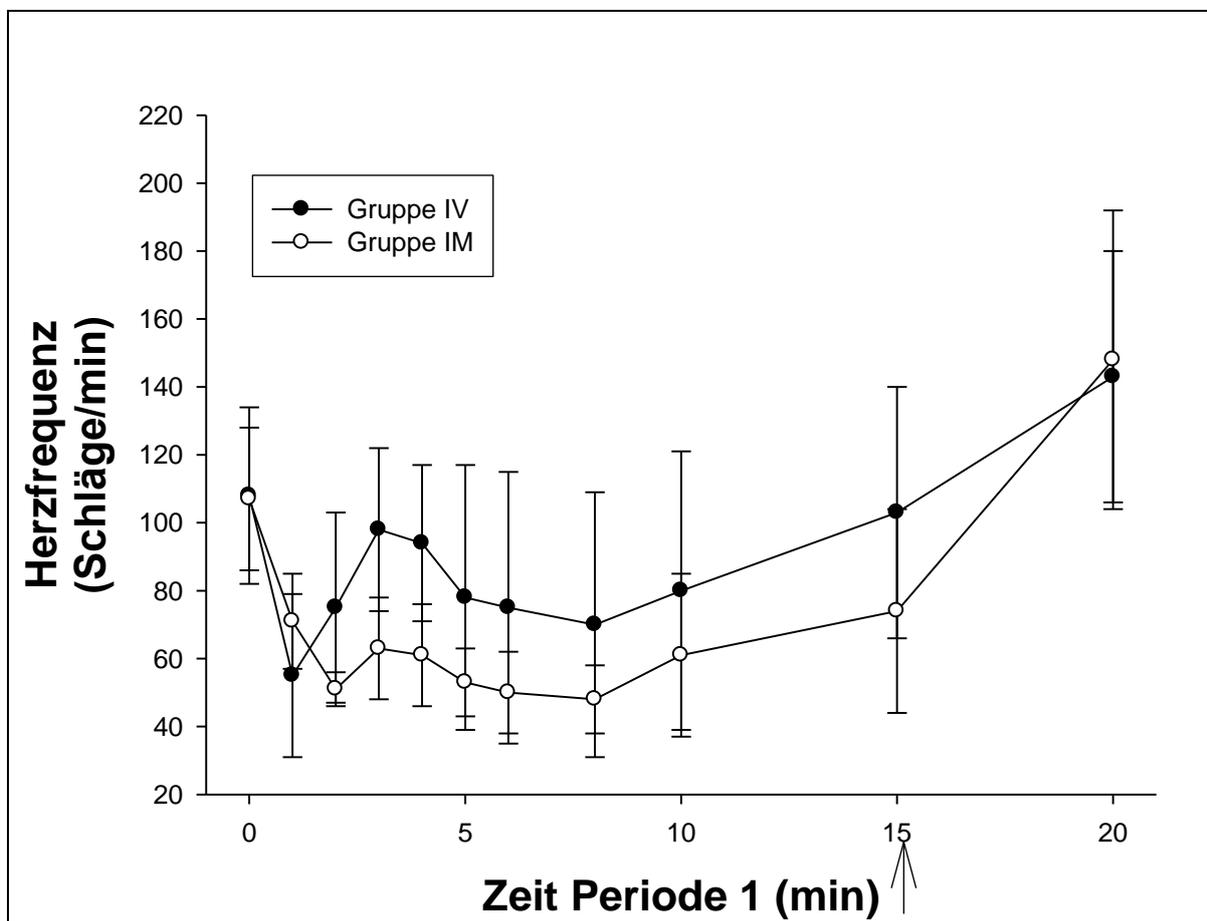


Abbildung 31 Veränderung der Herzfrequenz während der Einleitungsphase.

Dargestellt ist der Mittelwert der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Pfeil markiert die Applikation von l-Polamivet®. In Gruppe IM ist die Herzfrequenz im Verlauf dieser Phase signifikant ($p < 0,05$) niedriger. Die Schwankungen der Herzfrequenz sind in Gruppe IV signifikant ($p < 0,05$) deutlicher ausgeprägt.

Während der **Vorbereitung** für die OP fällt, wie auch in Abbildung 32 gezeigt, die Herzfrequenz signifikant ($p < 0,0001$) in beiden Gruppen ab auf 93 ± 15 Schläge/min in der Gruppe IV und 87 ± 21 Schläge/min in der Gruppe IM. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

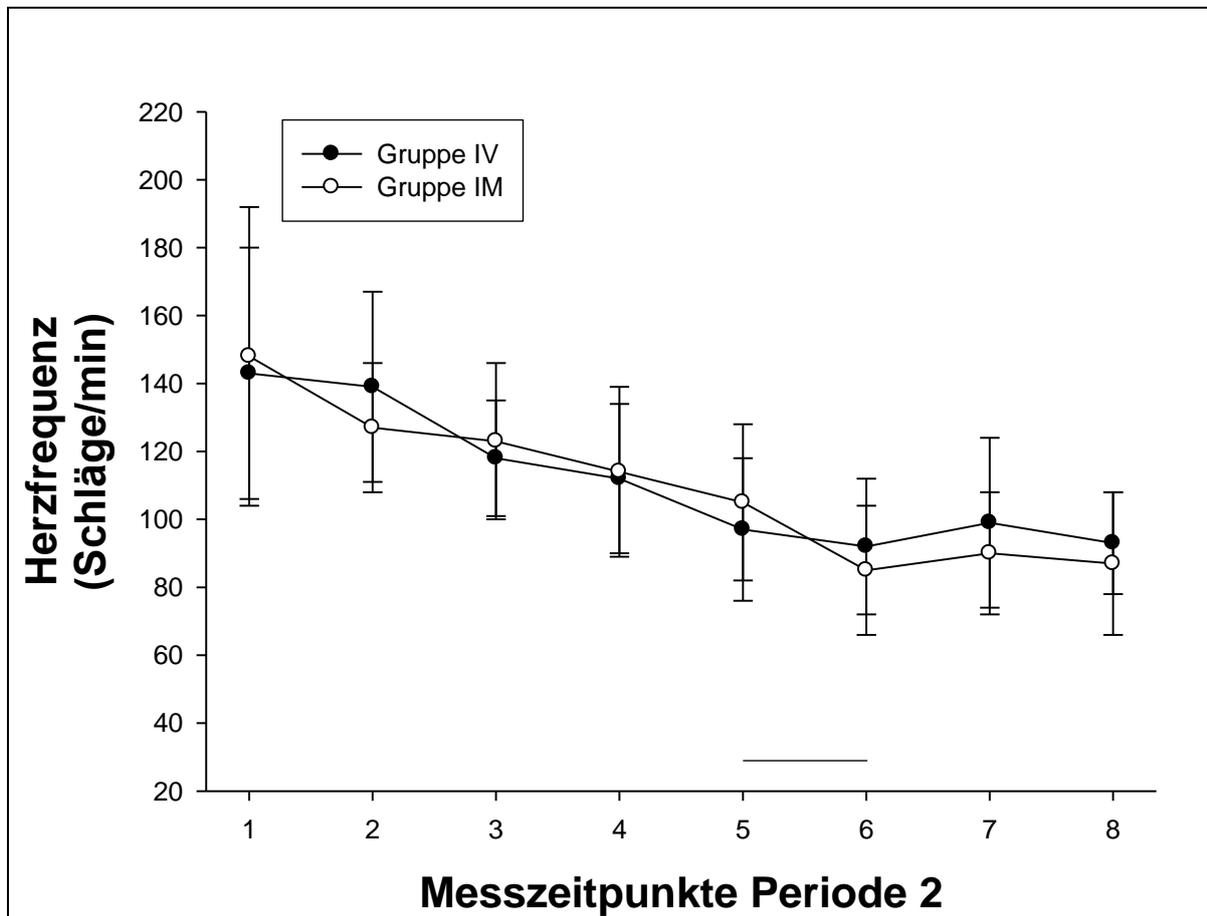


Abbildung 32 Veränderung der Herzfrequenz während der Vorbereitungsphase.

Dargestellt ist der Mittelwert der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 2. Messzeitpunkt 5 und 6 werden während des CTs durchgeführt. Messzeitpunkt 7 und 8 sind die letzten 2 Messungen der P2. Die waagerechte Linie markiert Messungen während der CT-Untersuchung. Beide Gruppen zeigen einen signifikanten ($p < 0,0001$) Abfall der Herzfrequenz.

In der **Operationsphase** kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz von 93 ± 15 Schlägen/min (IV) bzw. 87 ± 21 Schlägen/min zu Beginn, auf ein Minimum von 74 ± 20 Schlägen/min in der Gruppe IV zum Messzeitpunkt 12 bzw. in der Gruppe IM auf 68 ± 13 Schläge/min zum Messzeitpunkt 14. Über den Verlauf dieser Phase gesehen ist dieser

Abfall signifikant ($p < 0,0001$). Während der Operation, wie auch an den Minima zu sehen, haben Patienten der Gruppe IM eine signifikant ($p < 0,001$) niedrigere Herzfrequenz (Abbildung 33).

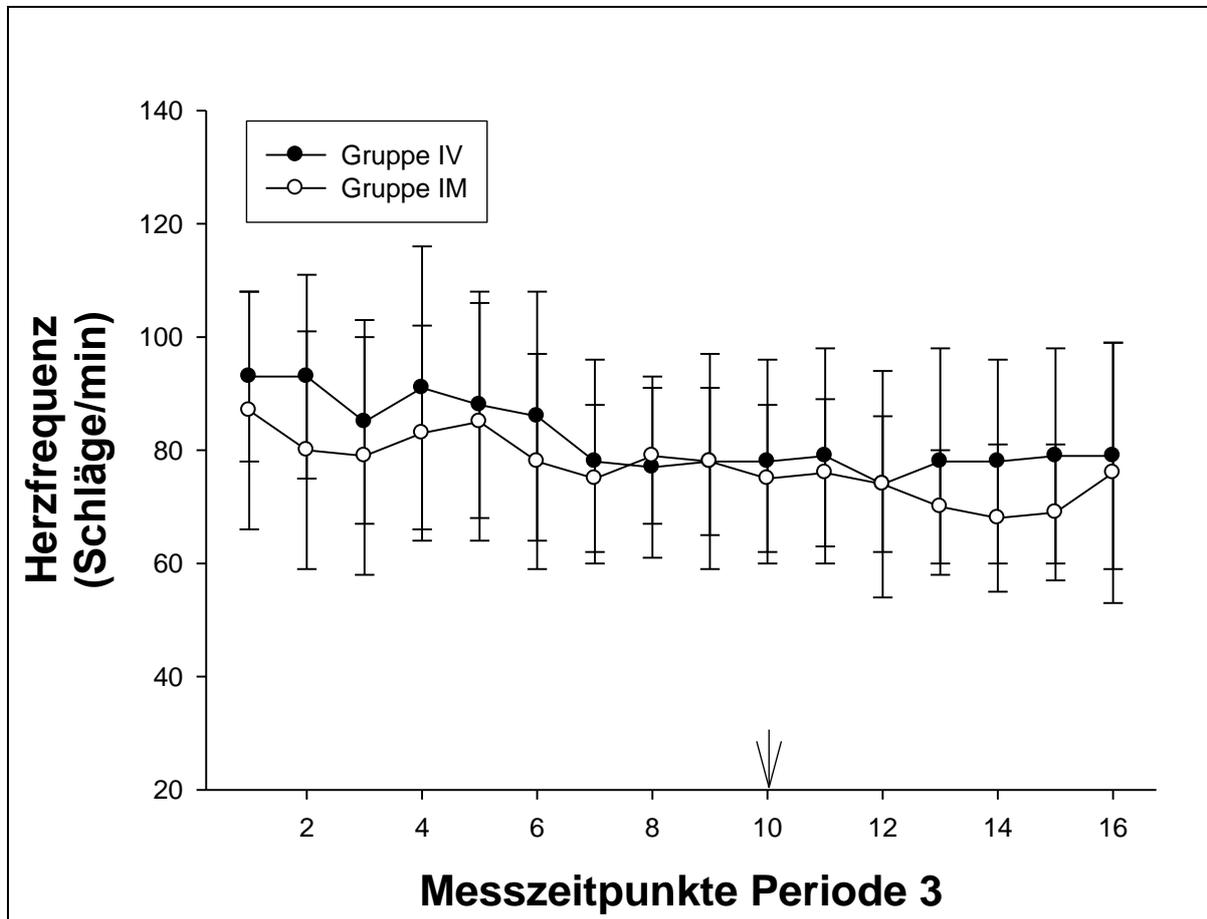


Abbildung 33 Veränderung der Herzfrequenz während der OP-Phase.

Dargestellt ist der Mittelwert der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 3. Messzeitpunkt 1 - 6 sind die ersten 6 Messungen der P3. Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. Die Herzfrequenz fällt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) ab. In Gruppe IM ist sie die gesamte Zeit signifikant ($p < 0,001$) niedriger.

In der **Aufwachphase** beobachten wir einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz ($p < 0,0001$) in beiden Gruppen. Dieser ist bereits 5 Minuten vor Injektion des Antagonisten in beiden Gruppen und ab dieser Injektion besonders deutlich in der Gruppe IV, zu erkennen.

Statistisch besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe IV und IM. Abbildung 34 zeigt die Veränderung der Herzfrequenz während der Periode 4.

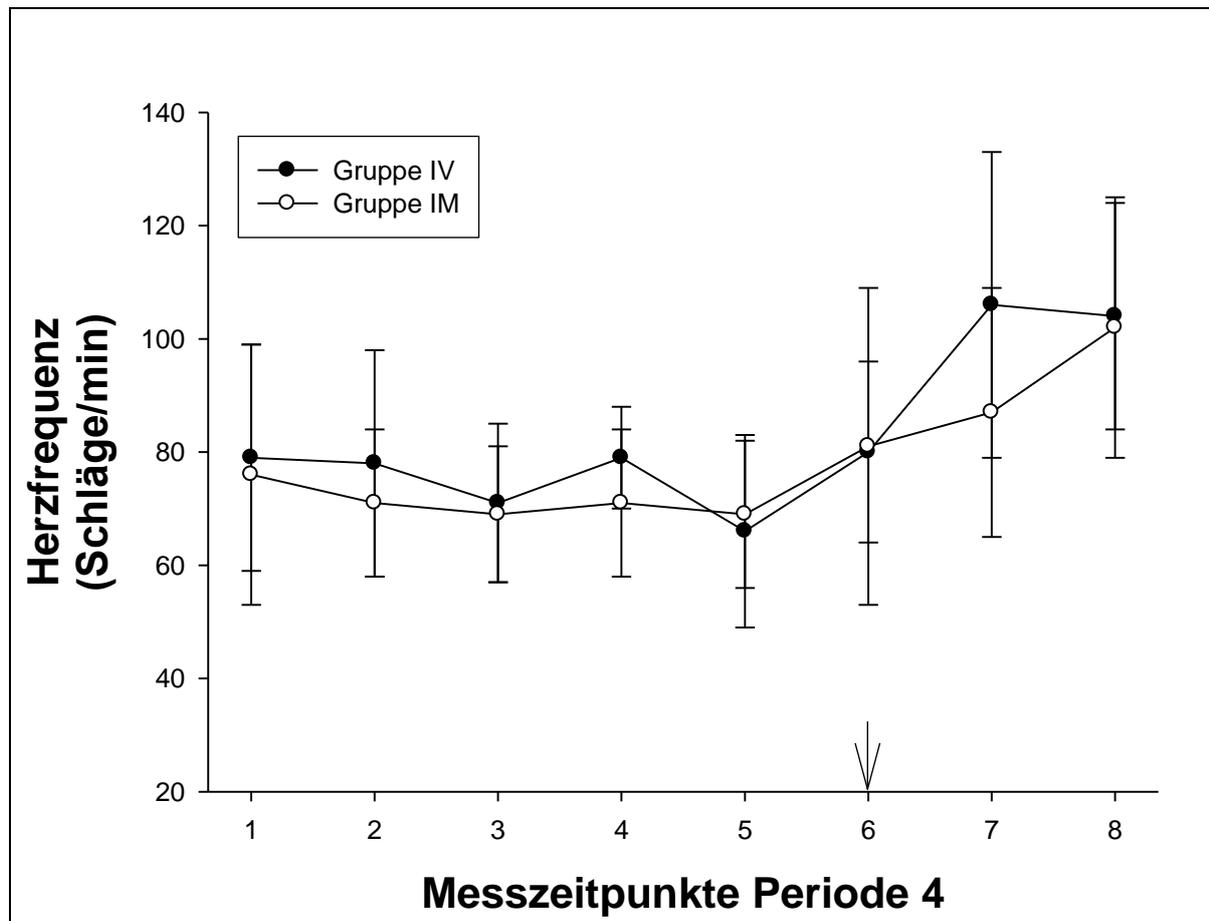


Abbildung 34 Veränderung der Herzfrequenz während der Aufwachphase

Dargestellt ist der Mittelwert der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 4., Messzeitpunkt 5 - 8 werden 5 Minuten vor bzw. bis 10 min nach der Injektion von Antisedan (der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Injektion) erhoben. In beiden Gruppen steigt die Herzfrequenz zum Ende der Untersuchung signifikant ($p < 0,0001$) an.

Abbildung 35 veranschaulicht die Veränderungen in der Herzfrequenz über den **gesamten Zeitverlauf** der Untersuchung. Deutlich sind die signifikanten Veränderungen in der Periode 1 zu sehen, mit initialem Abfall und anschließendem Anstieg der Herzfrequenz mit einer maximalen Tachykardie (IV: 143 ± 37 Schläge/min, IM: 148 ± 44 Schläge/min) 20 Minuten nach Injektion von Dexmedetomidin und ca. 5 Minuten nach Injektion von l-Polamivet[®]. Dem folgt der signifikante Abfall über den Verlauf der Phasen 2 und 3 und dem finalen Anstieg der Herzfrequenz um den Zeitpunkt der Injektion von Antisedan[®]. Ebenfalls gut zu erkennen ist die signifikant niedrigere Herzfrequenz in Gruppe IM in den Phasen 1 und 3.

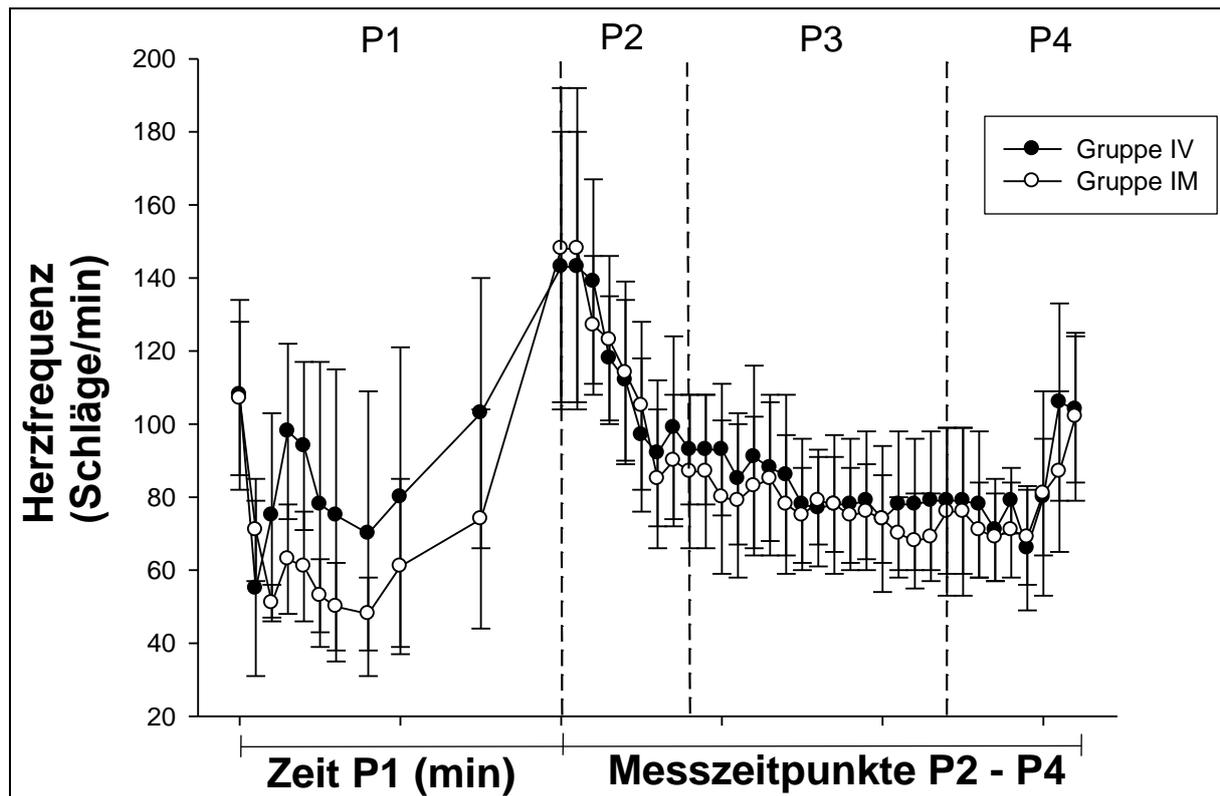


Abbildung 35 Herzfrequenz im Gesamtverlauf

Dargestellt ist der Mittelwert der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$) über die Gesamtdauer der Untersuchung. Die Zeitachse ist in der P1 in Echtzeit (20 Minuten) und in den darauf folgenden Perioden in Messzeitpunkte eingeteilt. Die vertikalen Linien markieren die Grenzen zwischen den Perioden (P1: Einleitung, P2: Vorbereitung, P3: OP, P4: Aufwachphase). Die Einteilung der x-Achse erfolgt in P1 nach Echtzeit (0-20 Minuten). Im Bereich P2 bis P4 handelt es sich um Messzeitpunkte (siehe auch grafische Darstellung der einzelnen Perioden).

Während der gesamten Untersuchung muss pro Patient in Gruppe IV $1,67 \pm 1,05$ Mal Atropin injiziert werden. Dies ist nicht signifikant unterschiedlich von den $1,73 \pm 1,49$ Injektionen pro Patient, die in Gruppe IM erfolgten. Tabelle 10 zeigt den Atropinbedarf aufgeschlüsselt nach Gruppen und Perioden. Es werden in der Gruppe IV 24 und in der Gruppe IM 27 einzelne Nachdosierungen bei insgesamt 13 bzw. 12 Tieren der Gruppe IV bzw. IM durchgeführt. Die Narkose kann aufgrund der sich entwickelnden Bradykardie also nur bei 5 von 30 Tieren (16,7 %) ohne zusätzliche Applikation von Atropin durchgeführt werden.

Tabelle 10 Atropininjektionen

Überblick über die Anzahl an Atropininjektionen während der gesamten Untersuchung und aufgeschlüsselt nach Anzahl der Injektionen pro Tier und Periode. Pro Gruppe ist die Anzahl der Patienten n=15.

	Gruppe IV			Gruppe IM		
Gesamtzahl der Atropininjektionen	24			27		
Anzahl der Atropininjektionen pro Tier	3	2	1	3	2	1
Anzahl der Tiere (Anteil in %), die 1, 2 oder 3-mal Atropin erhalten.						
Periode 1	1 (6,7)	2 (13,3)	9 (60)	1 (6,7)	2 (13,3)	7 (46,7)
Periode 2	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (6,7)
Periode 3	0	0	5 (33,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	5 (33,3)
Periode 4	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (13,3)

3.4.3.2 Blutdruck (oszillometrisch)

Es können die Messwerte der Zeitpunkte 0, 5, 10, 15, und 20 für die statistische Auswertung der **Periode 1** verwendet werden.

Im Verlauf der Periode 1 kommt es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Werte des oszillometrisch gemessenen, systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks ($p < 0,0001$). Dieser Anstieg teilt sich in zwei Schritte auf. In den ersten 5 Minuten steigen die Werte kontinuierlich an, sind dann bis zum Zeitpunkt der Injektion von l-Methadon nahezu konstant, um dann erneut anzusteigen. Betrachtet man den Verlauf der Grafen in Abbildung 36, die die Veränderung des nicht invasiv gemessenen Blutdrucks zeigen, ist zu sehen, dass sowohl der systolische, der diastolische als auch der mittlere Blutdruck in Gruppe IM die gesamte Zeit signifikant ($p < 0,05$) niedriger sind als in der Vergleichsgruppe.

Wie Abbildung 37 zeigt, ist während der **Vorbereitungsphase** ein signifikanter ($p < 0,0001$) Abfall des Blutdrucks zu erkennen. Zwischen den Behandlungsgruppen besteht hier kein signifikanter Unterschied.

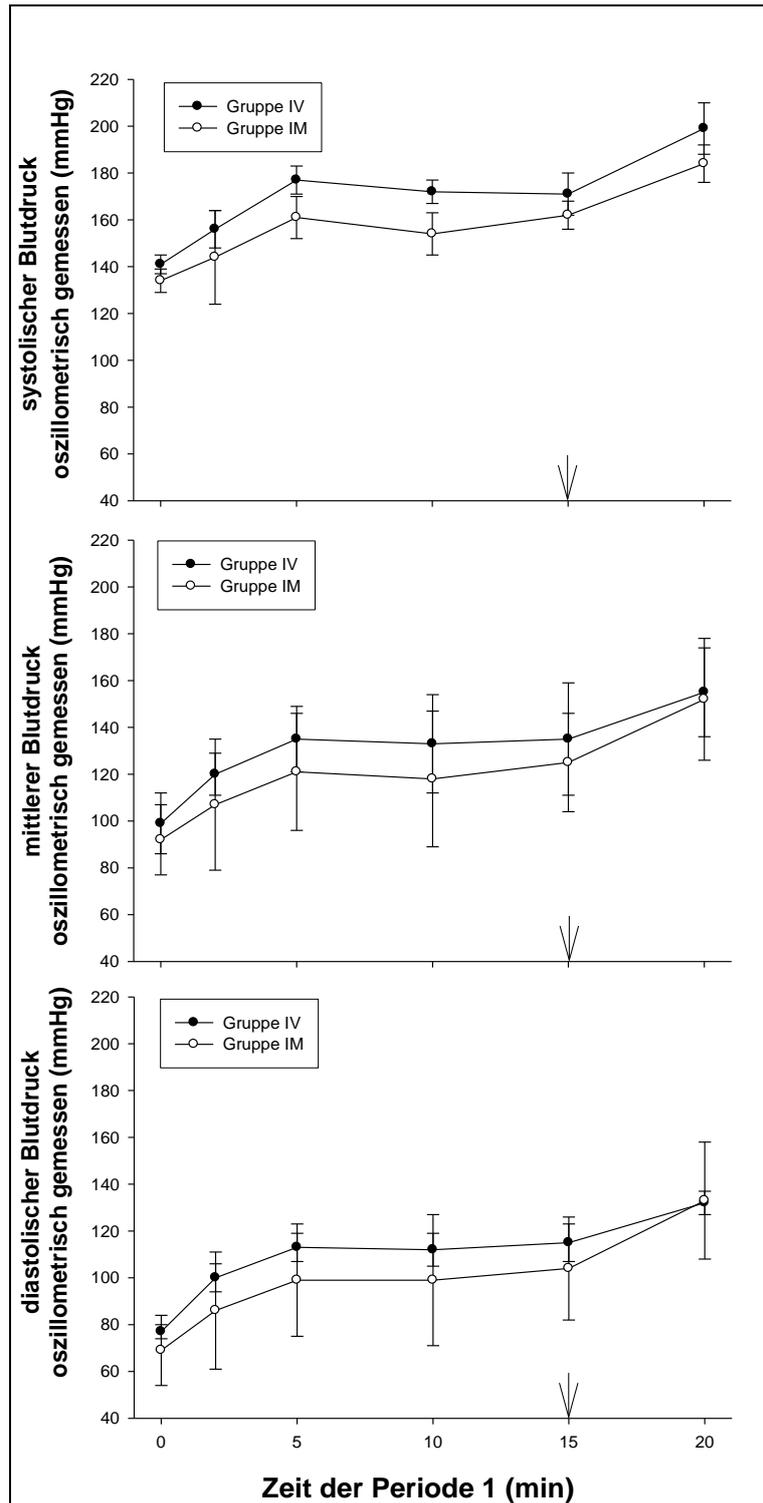


Abbildung 36 Nicht invasiv gemessener Blutdruck in Periode 1

Veränderung des Blutdrucks während der Periode 1. Dargestellt ist der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird nicht invasiv (oszillometrisch) an der Rute erfasst. Der Pfeil markiert die Injektion von l-Methadon. Der Blutdruck steigt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) an. In Gruppe IM ist er im Verlauf von P1 signifikant ($p < 0,05$) niedriger.

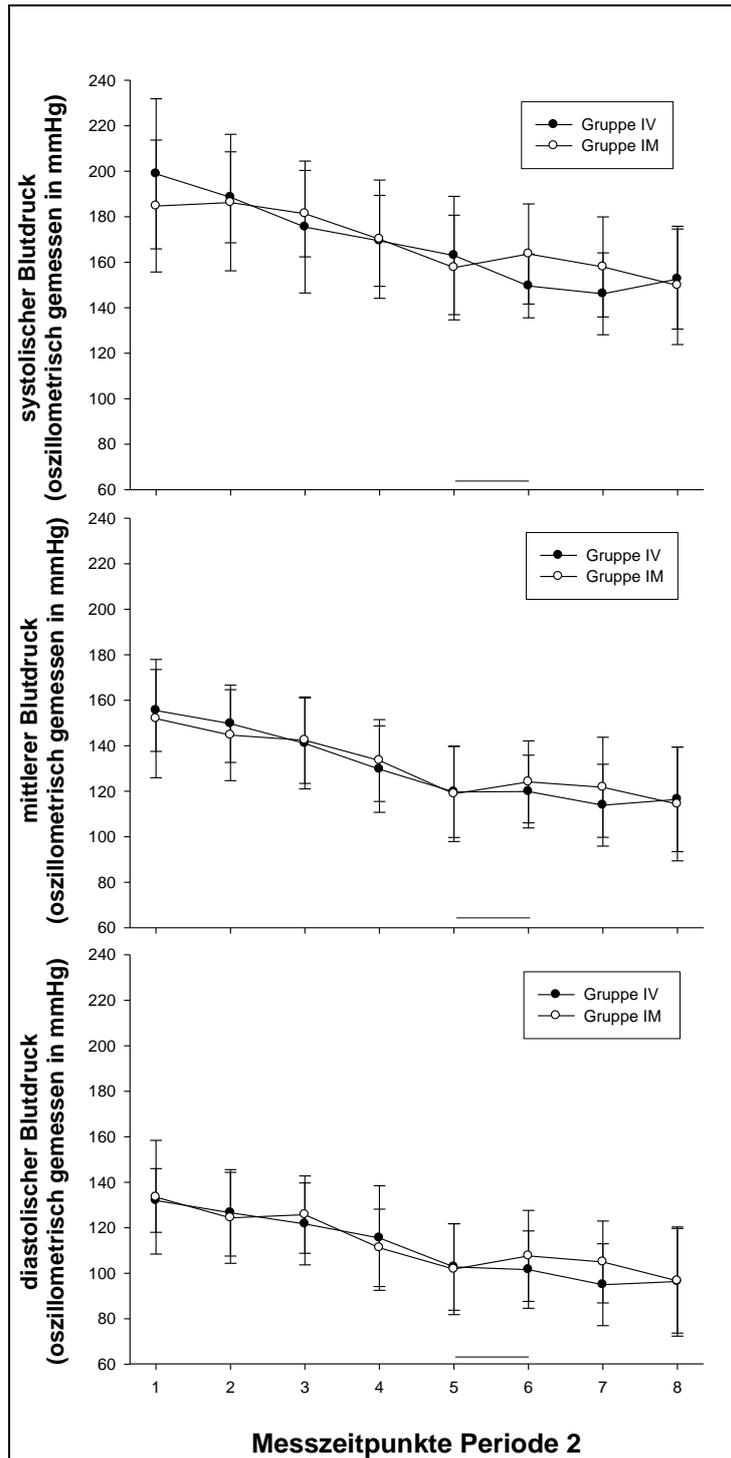


Abbildung 37 Nicht invasiv gemessener Blutdruck während der Vorbereitungsphase. Dargestellt ist der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird nicht invasiv (oszillometrisch) an der Rute erfasst. Messzeitpunkt 1 bis 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 2. Messzeitpunkt 5 und 6 (waagerechte Linie) werden während des CTs durchgeführt. Messzeitpunkt 7 und 8 sind die letzten 2 Messungen der P2. Der Blutdruck fällt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) ab.

In der **Operationsphase** fällt der Blutdruck signifikant ab. Dies ist für den systolischen Wert deutlicher ($p < 0,0001$) als für den diastolischen ($p < 0,001$) und den Wert des mittleren ($p < 0,01$) Blutdrucks. Weiterhin ist der systolische Blutdruck signifikant ($p < 0,05$) höher in der Gruppe IM als in der Gruppe IV.

Während der **Aufwachphase** gibt es signifikante Schwankungen des Blutdrucks mit einem p-Wert $< 0,05$. Er fällt geringgradig nach Ende der OP bis zum Zeitpunkt der Injektion des Antagonisten ab, um dann ab diesem Zeitpunkt wieder anzusteigen. Dieser Anstieg ist in der grafischen Darstellung der Abbildung 39 für den systolischen diastolischen und mittleren Blutdruck der Gruppe IM deutlicher zu erkennen als in der Gruppe IV. Statistisch ist er jedoch nur für den systolische Blutdruck signifikant ($p < 0,05$).

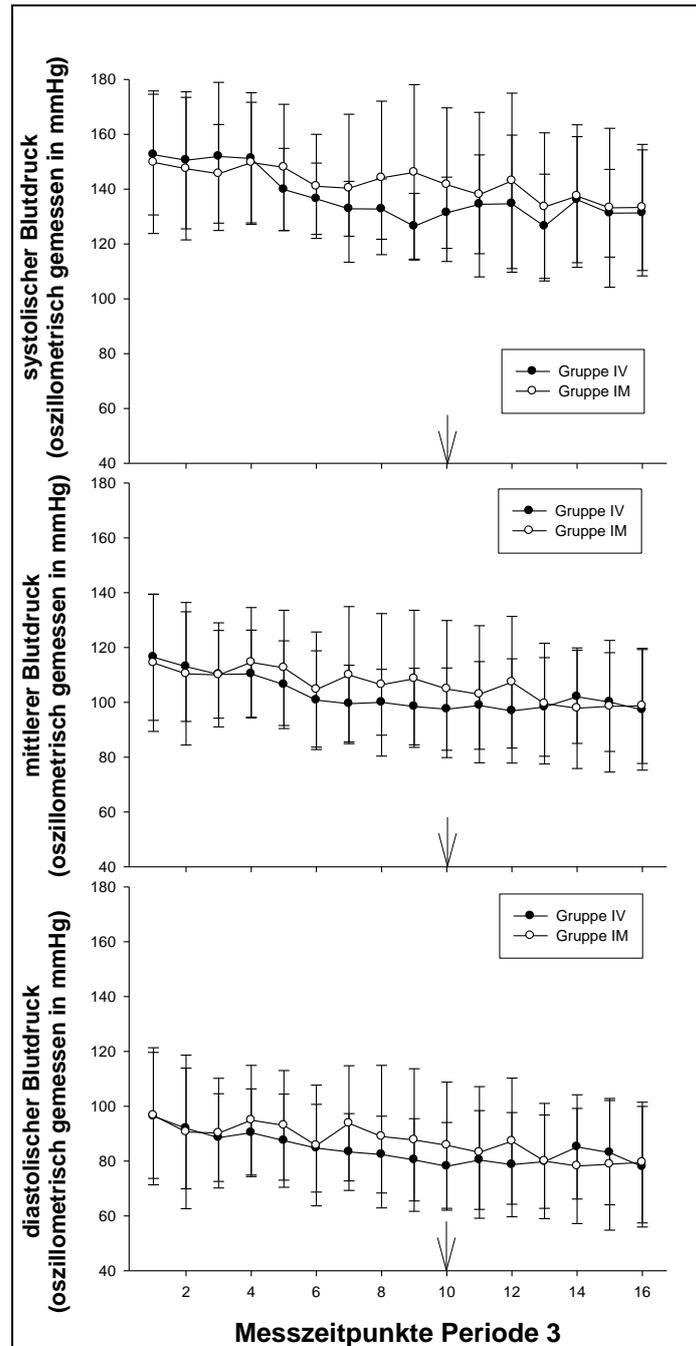


Abbildung 38 Nicht invasiv gemessener Blutdruck während der Operation

Dargestellt ist der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen, des diastolischen und des mittleren Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird nicht invasiv (oszillometrisch) an der Rute erfasst. Messzeitpunkt 1 - 6 sind die ersten 6 Messungen der P3, Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. Der Blutdruck fällt in beiden Gruppen signifikant ab (systolischer Blutdruck: $p < 0,0001$, diastolischer und mittlerer Blutdruck: $p < 0,001$). In der Gruppe IM ist der systolische Blutdruck signifikant ($p < 0,05$) höher als in Gruppe IV.

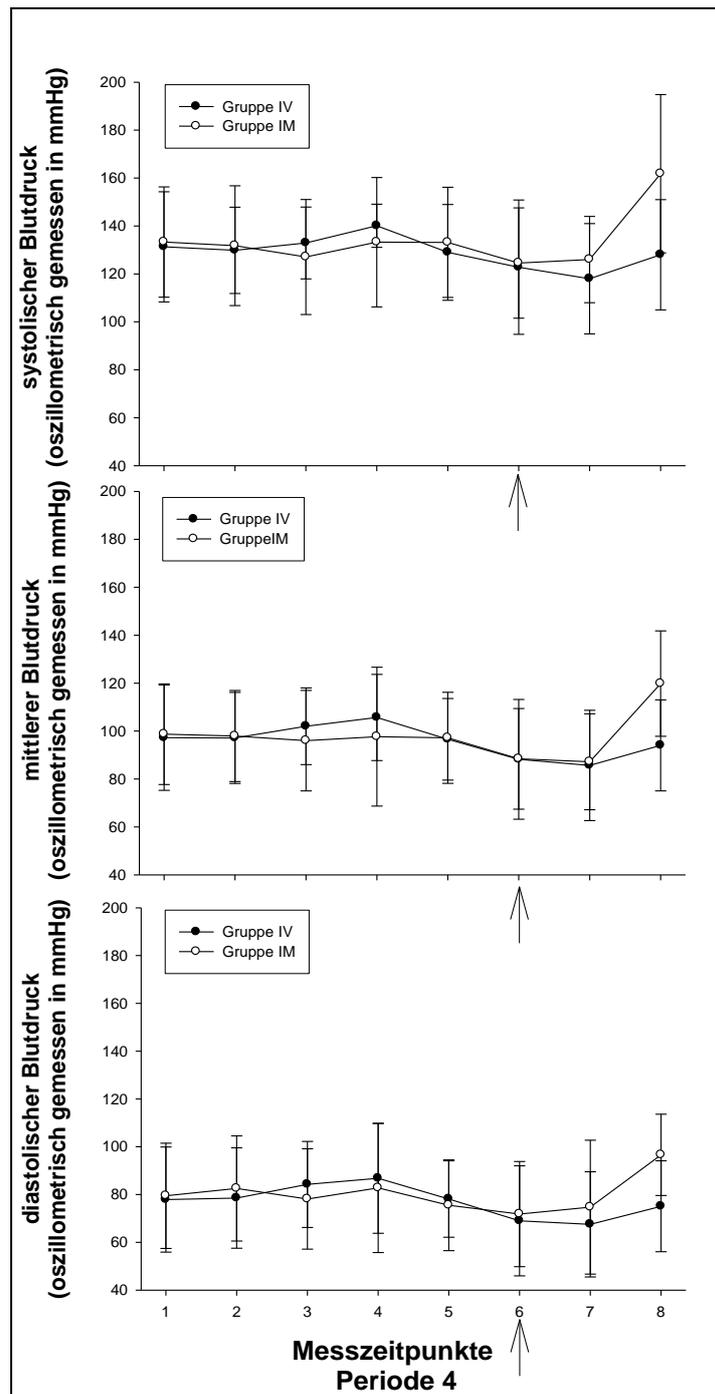


Abbildung 39 Nicht invasiv gemessener Blutdruck während der Ausleitung

Dargestellt ist der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird nicht invasiv (oszillometrisch) an der Rute erfasst. Messzeitpunkt 1 bis 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 4. Messzeitpunkt 5 - 8 werden 5 Minuten vor bzw. bis 10 min nach der Injektion von Antisedan (der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Injektion) erhoben. Der systolische Blutdruck in der Gruppe IM steigt signifikant stärker ($p < 0,05$) zum Ender der P4 an als in der Gruppe IV.

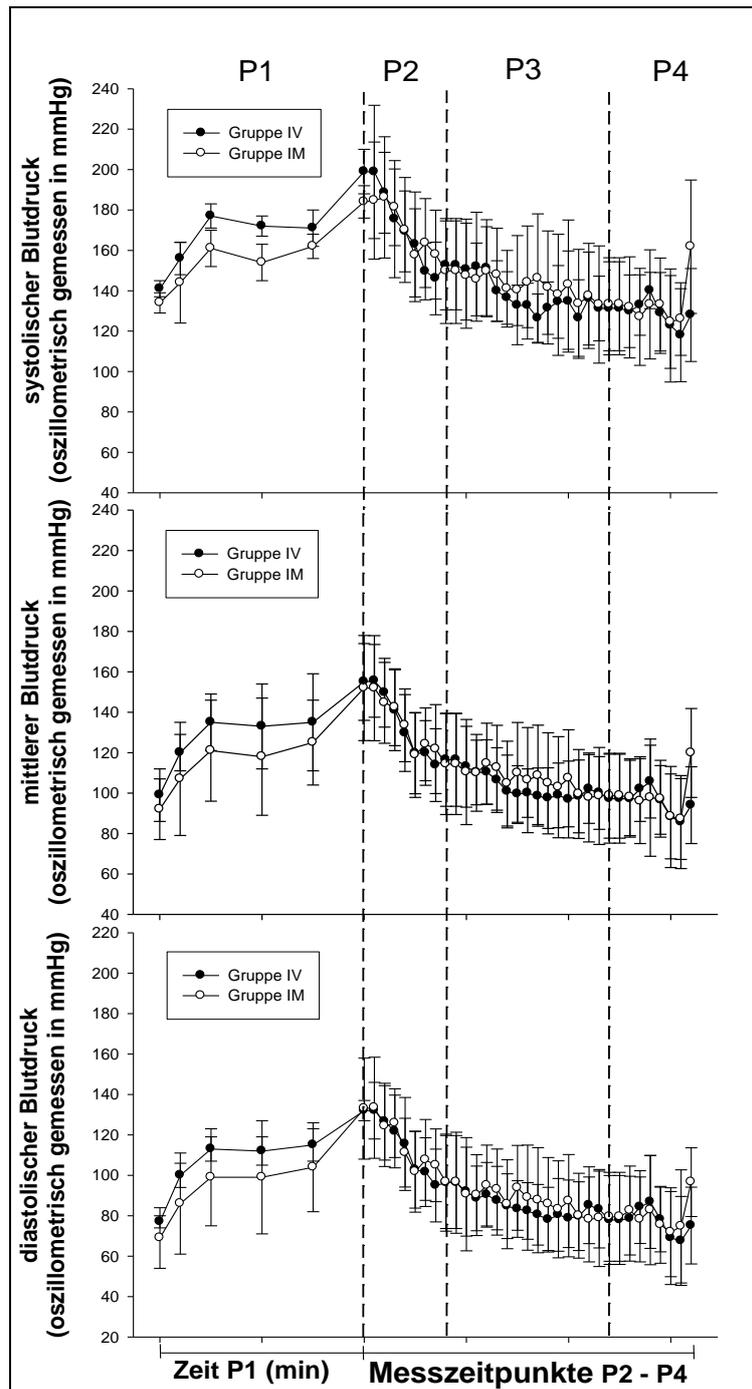


Abbildung 40 Nicht invasiv gemessener Blutdruck im Gesamtverlauf

Dargestellt ist der Mittelwert des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird nicht invasiv (oszillometrisch) an der Rute erfasst. Die vertikalen Linien markieren die Grenzen zwischen den Perioden (P1: Einleitung, P2: Vorbereitung, P3: OP, P4: Aufwachphase). Die Einteilung der x- Achse erfolgt in P1 nach Echtzeit (0-20 Minuten). Im Bereich P2 bis P4 handelt es sich um Messzeitpunkte (siehe auch grafische Darstellung der einzelnen Perioden)

3.4.3.3 Blutdruck (invasiv)

Eine invasive Blutdruckmessung wird aus technischen Gründen nur während der Operation und zu Beginn der Ausleitungsphase durchgeführt.

Für die **Operationsphase** werden die Messzeitpunkte 4 bis 10 und 12 bis 16 in die statistische Auswertung einbezogen. Wie auch die oszillometrischen Messungen zeigen, fällt der Blutdruck während der Operation signifikant ($p < 0,0001$) ab. Sowohl für den systolischen, den diastolischen als auch den mittleren Blutdruck sind konstant, signifikant ($p < 0,0001$) niedrigere Werte in der Gruppe IM zu beobachten. Abbildung 41, Abbildung 42 und Abbildung 43 zeigen die Ergebnisse der invasiven Blutdruckmessung.

In **Periode 4** werden die ersten 4 Messzeitpunkte statistisch analysiert. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,0001$) der Behandlung.

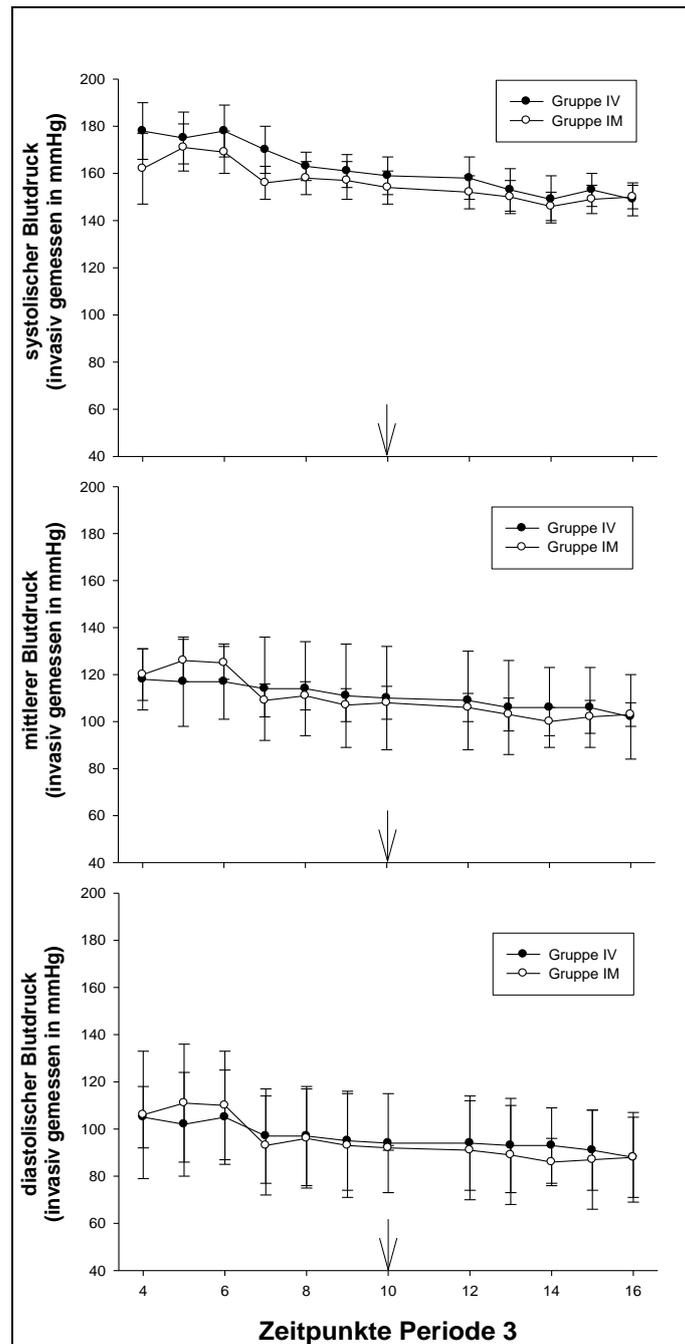


Abbildung 41 Invasiv gemessener Blutdruck Periode 3

Dargestellt ist der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird invasiv, an der Arteria dorsalis pedis erfasst. Messzeitpunkt 4 - 6 sind die vierte bis sechste Messungen der P3, Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. Der Blutdruck fällt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) ab. In der Gruppe IM ist in dieser Periode der Blutdruck signifikant ($p < 0,0001$) niedriger.

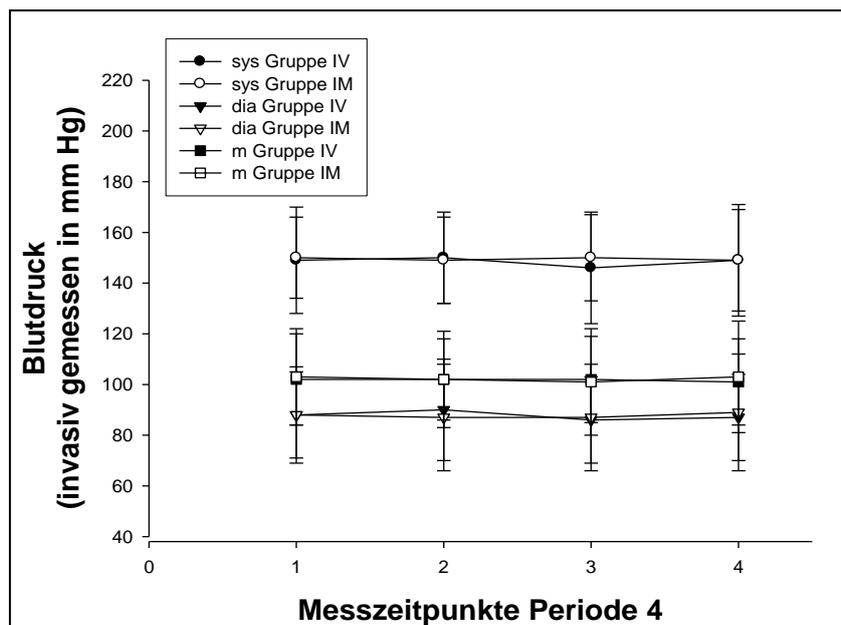


Abbildung 42 Blutdruck (invasiv) der Periode 4

Dargestellt ist der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg) (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Blutdruck wird invasiv, an der Arteria dorsalis pedis erfasst. Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 4.

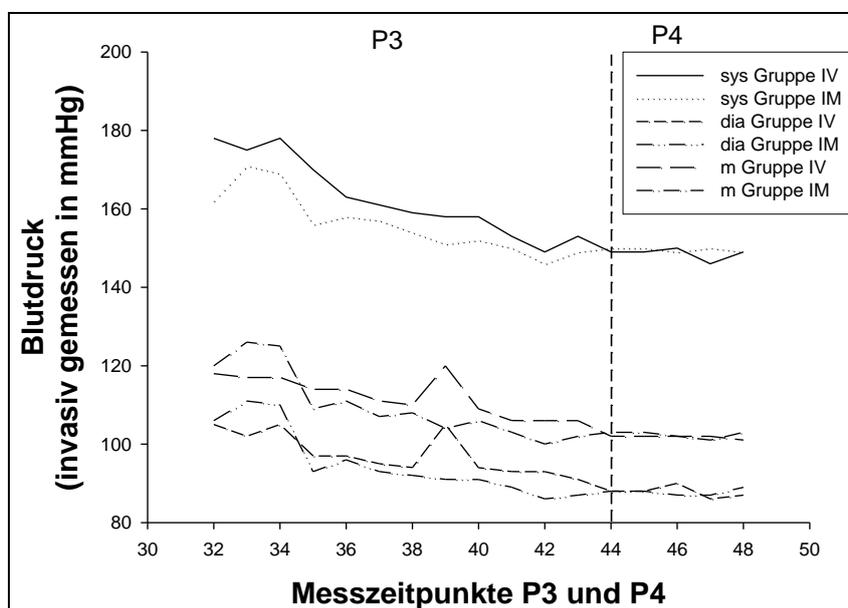


Abbildung 43 Blutdruck (invasiv) im Gesamtverlauf

Veränderung des Blutdrucks während der Dauer von Periode 3 und 4 (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Dargestellt ist der Mittelwert des systolischen (sys), des diastolischen (dia) und des mittleren (m) Blutdrucks in mm Quecksilbersäule (mmHg). Der Blutdruck wird invasiv an der Arteria dorsalis pedis erfasst. Die vertikale Linie markiert die Grenze zwischen den Perioden (P3: OP, P4: Aufwachphase).

3.4.4 Respiration

3.4.4.1 Atemfrequenz

Bei Erhebung der **Basiswerte** prä OP zeigen 4 Tiere der Gruppe IV und 3 der Gruppe IM eine hechelnde Atmung, so dass eine Bestimmung des Ruhewertes nicht möglich war. Nach der Injektion von Dexmedetomidin zeigen 2 Tiere in der Gruppe IV, die während der präanästhetischen Untersuchung bereits hecheln, auch weiterhin eine hechelnde Atmung. Dies gilt ebenso für insgesamt 8 Tiere der Gruppe IM (siehe auch Tabelle 11), die während der präanästhetischen Untersuchung und nach der Dexmedetomidininjektion eine hechelnde Atmung zeigen. In 2 Fällen der Gruppe IM ist das Hecheln von Dauer und hört 10 Minuten nach der Dexmedetomidininjektion auf. Alle anderen Tiere stellen das Hecheln innerhalb der ersten 3 Minuten ein. Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer hechelnden Atmung.

*Tabelle 11 Auftreten einer hechelnden Atmung
Gezeigt wird die absolute sowie die relative Häufigkeit des Auftretens einer hechelnden Atmung (für jede Gruppe gilt $n = 15$).*

	Gruppe IV (n = 15)		Gruppe IM (n = 15)	
	Anzahl der Tiere bzw. Anteil (%)		Anzahl der Tiere bzw. Anteil (%)	
Hecheln prä OP	4	(26,7 %)	3	(20,0 %)
Hecheln während P1	2	(13,3 %)	8	(53,3 %)
Hecheln während P4	1	(6,7 %)	0	(0,0 %)

Es zeigt sich in der **Vorbereitungsphase** ein hoch signifikanter Abfall ($p < 0,0001$) der Atemfrequenz in beiden Gruppen ohne einen signifikanten Unterschied zwischen IV und IM. Wie Abbildung 44 zeigt, ist die Atemfrequenz zu Beginn im Bereich von 39 ± 17 Züge/min (IV) bzw. 42 ± 31 Züge/min und nach 20 Minuten bei 12 ± 7 Züge/min (IV) bzw. 14 ± 6 Züge/min (IM).

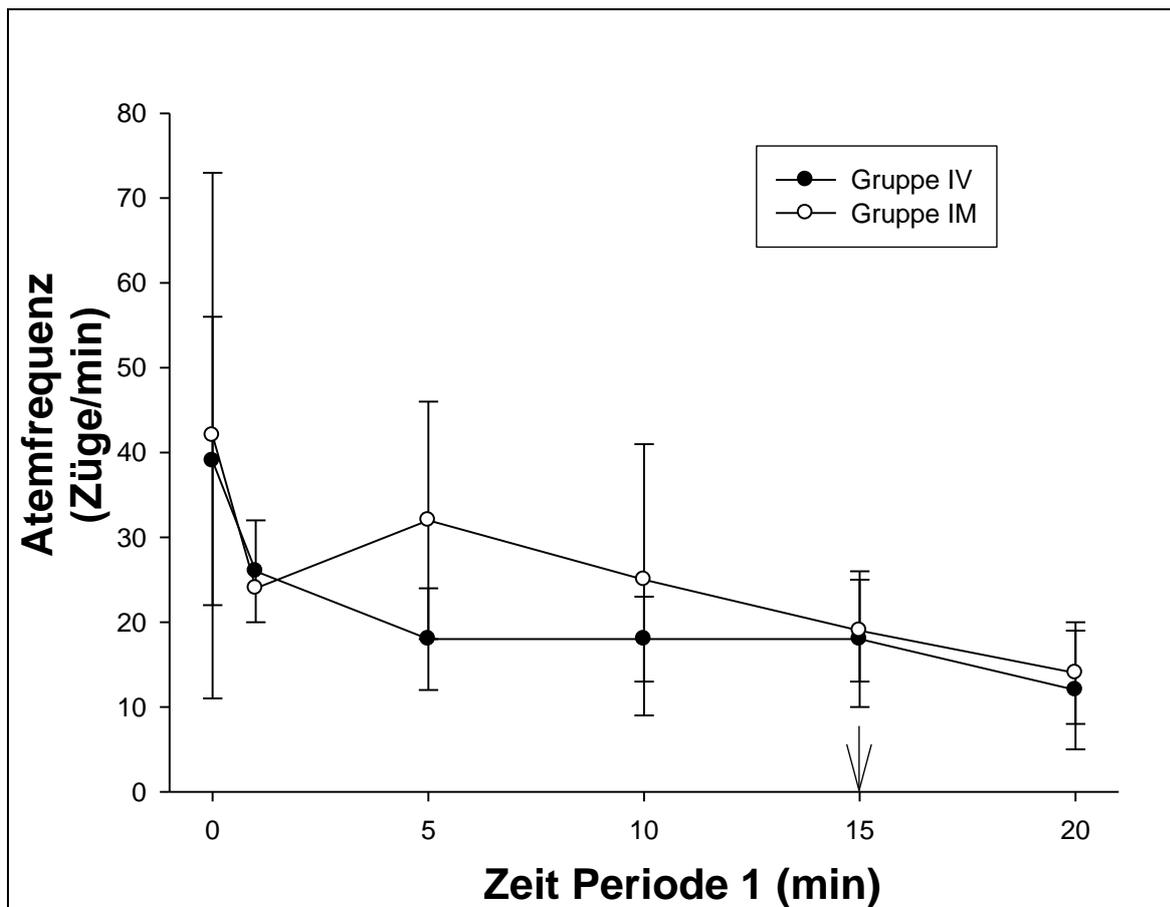


Abbildung 44 Veränderung der Atemfrequenz während der Einleitungsphase.

Dargestellt ist der Mittelwert der Atemfrequenz in Zügen pro Minute und die Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Der Pfeil markiert die Injektion von l-Methadon. Der Abfall der Atemfrequenz ist in beiden Gruppen signifikant, bei einem p -Wert $< 0,0001$.

Während der **Periode 2** steigt die Atemfrequenz in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$) an (Abbildung 45). In dieser Periode liegt in beiden Gruppen der Mittelwert der Atemfrequenz stets zwischen 12 ± 7 und 19 ± 9 Zügen pro Minute.

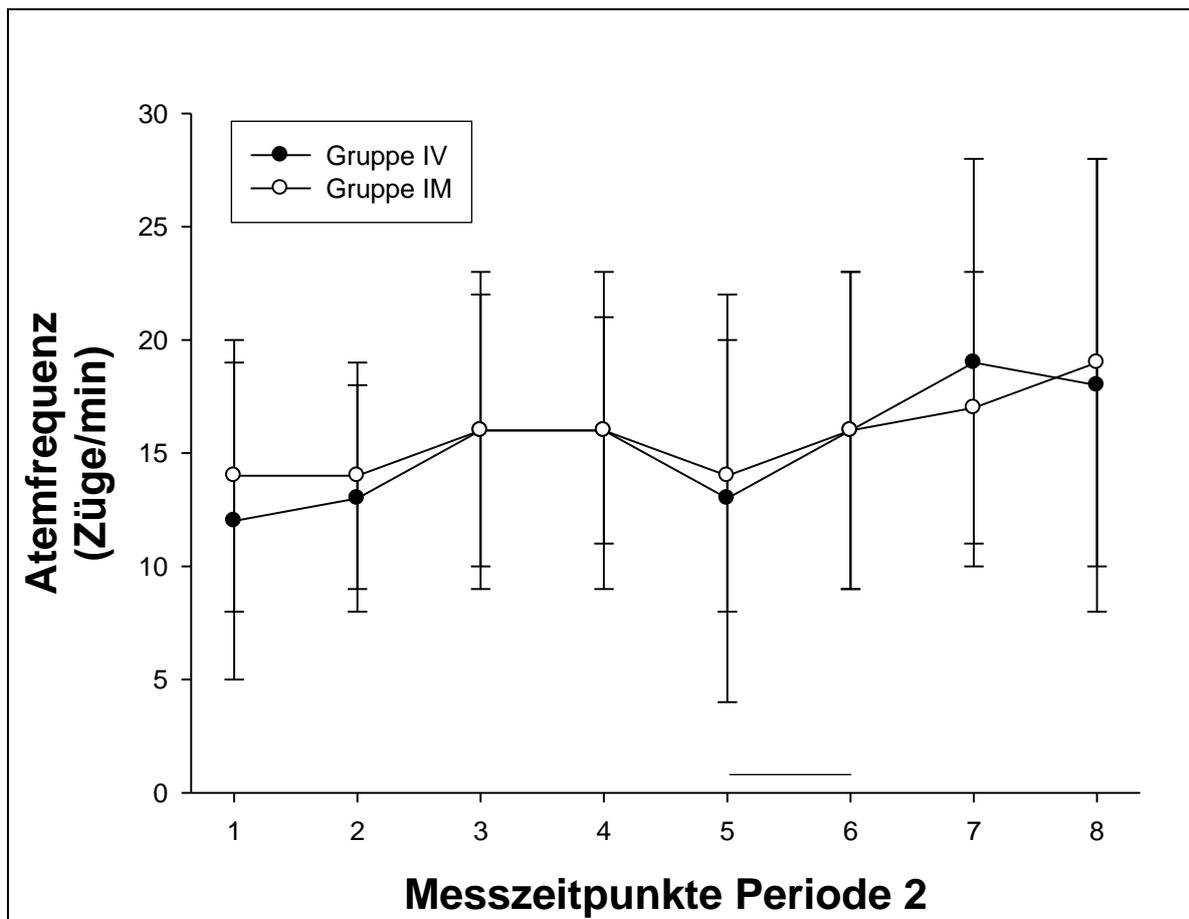


Abbildung 45 Veränderung der Atemfrequenz während der Vorbereitungsphase.

Dargestellt ist der Mittelwert der Atemfrequenz in Zügen pro Minute und die Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 2. Messzeitpunkt 5 und 6 werden während des CTs durchgeführt. Messzeitpunkt 7 und 8 sind die letzten 2 Messungen der P2. Die waagerechte Linie markiert Messungen während der CT-Untersuchung. Der Anstieg der Atemfrequenz ist in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$).

In der **Operationsphase** kommt es zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,0001$) der Atemfrequenz. Zu Beginn liegt die Atemfrequenz im Mittel bei 18 ± 10 Zügen/min (IV) bzw. 19 ± 9 Zügen/min (IM), in dieser Zeit atmen die Tiere noch spontan, und fällt dann auf eine Frequenz von 11 ± 1 Züge pro Minute, unter maschineller Beatmung. Da die Atemfrequenz der Tiere in Gruppe IV (Abbildung 46) deutlich schneller abfällt als bei Tieren der Gruppe IM besteht eine signifikante Wechselbeziehung zwischen der Behandlung und der Zeit von $p < 0,001$.

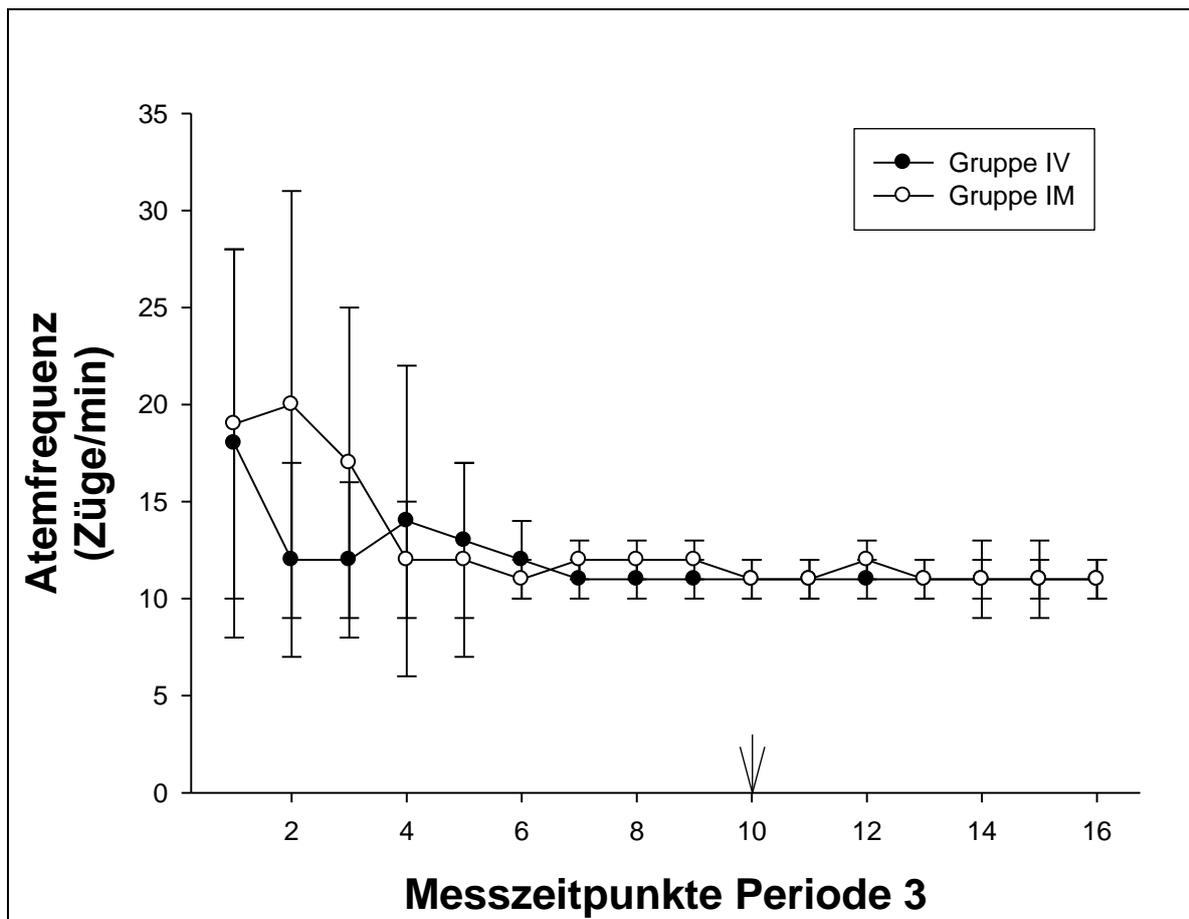


Abbildung 46 Veränderung der Atemfrequenz während der OP.

Dargestellt ist der Mittelwert der Atemfrequenz in Zügen pro Minute und die Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 3. Messzeitpunkt 1 - 6 sind die ersten 6 Messungen der P3, Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. Der Abfall der Atemfrequenz ist in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$).

Zu einem erneuten signifikanten Anstieg ($p < 0,0001$) kommt es in der **Ausleitungsphase**. Dieser Anstieg ist in Abbildung 47 bereits 5 Minuten vor dem Zeitpunkt der Injektion von Antisedan zu erkennen.

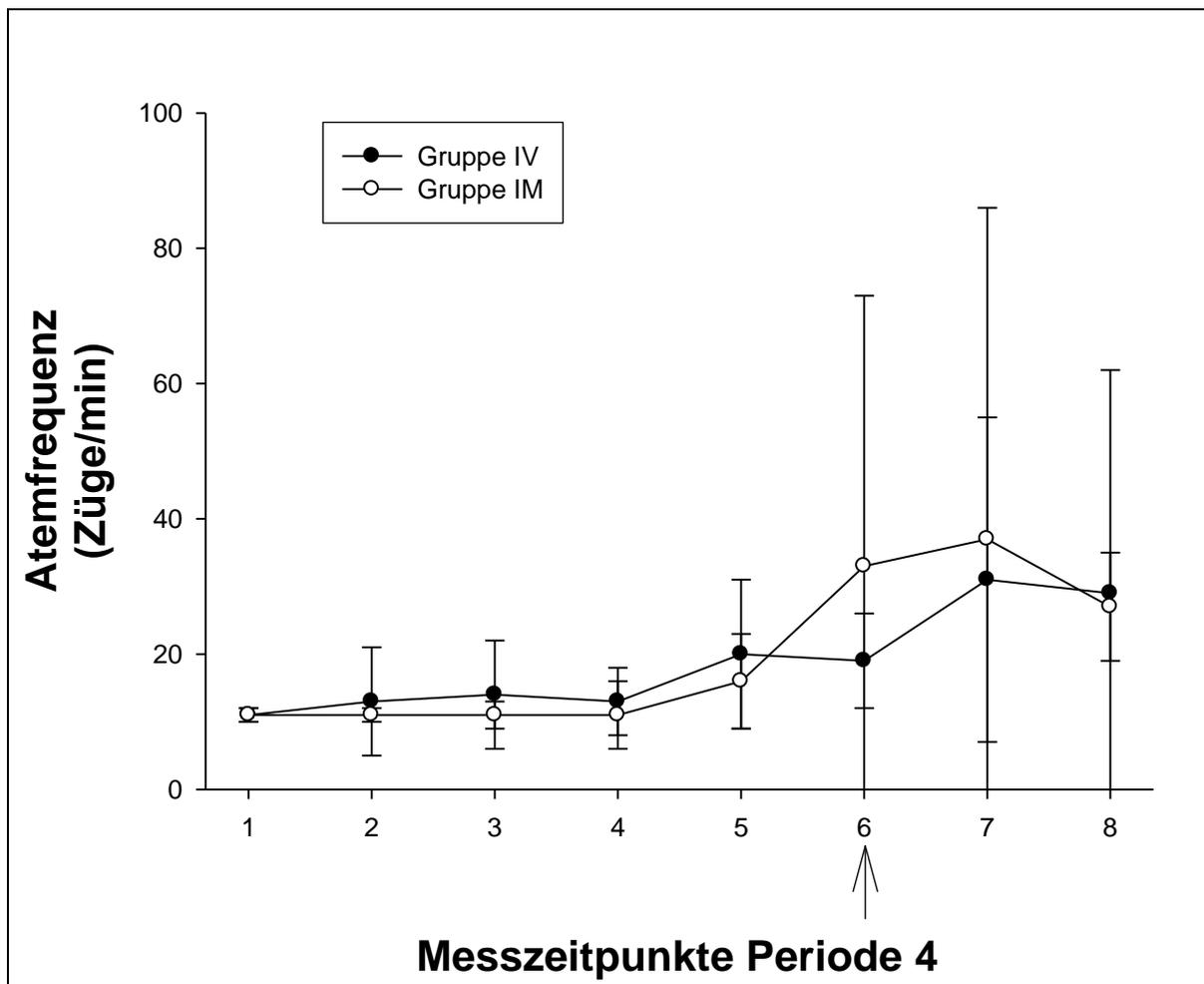


Abbildung 47 Veränderung der Atemfrequenz während der Aufwachphase

Dargestellt ist der Mittelwert der Atemfrequenz in Zügen pro Minute und Standardabweichung von Gruppe IV und IM (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 4. Messzeitpunkt 5 - 8 wurden 5 Minuten vor bzw. bis 10 min nach der Injektion von Antisedan (der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Injektion) erhoben. In beiden Gruppen ist der Anstieg der Atemfrequenz signifikant ($p < 0,0001$).

3.4.4.2 Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (Pulsoxymetrie)

Aufgrund der Messung der Pulsoxymetrie an der Zunge ist es erst ab einer bestimmten Sedationstiefe möglich diese überhaupt durchzuführen, sodass in der **Einleitungsphase** erst ab dem Zeitpunkt 10 Minuten Daten zur Analyse zur Verfügung stehen. In dieser kurzen Messphase ist in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall ($p < 0,0001$) der Sauerstoffsättigung zu erkennen (Abbildung 48).

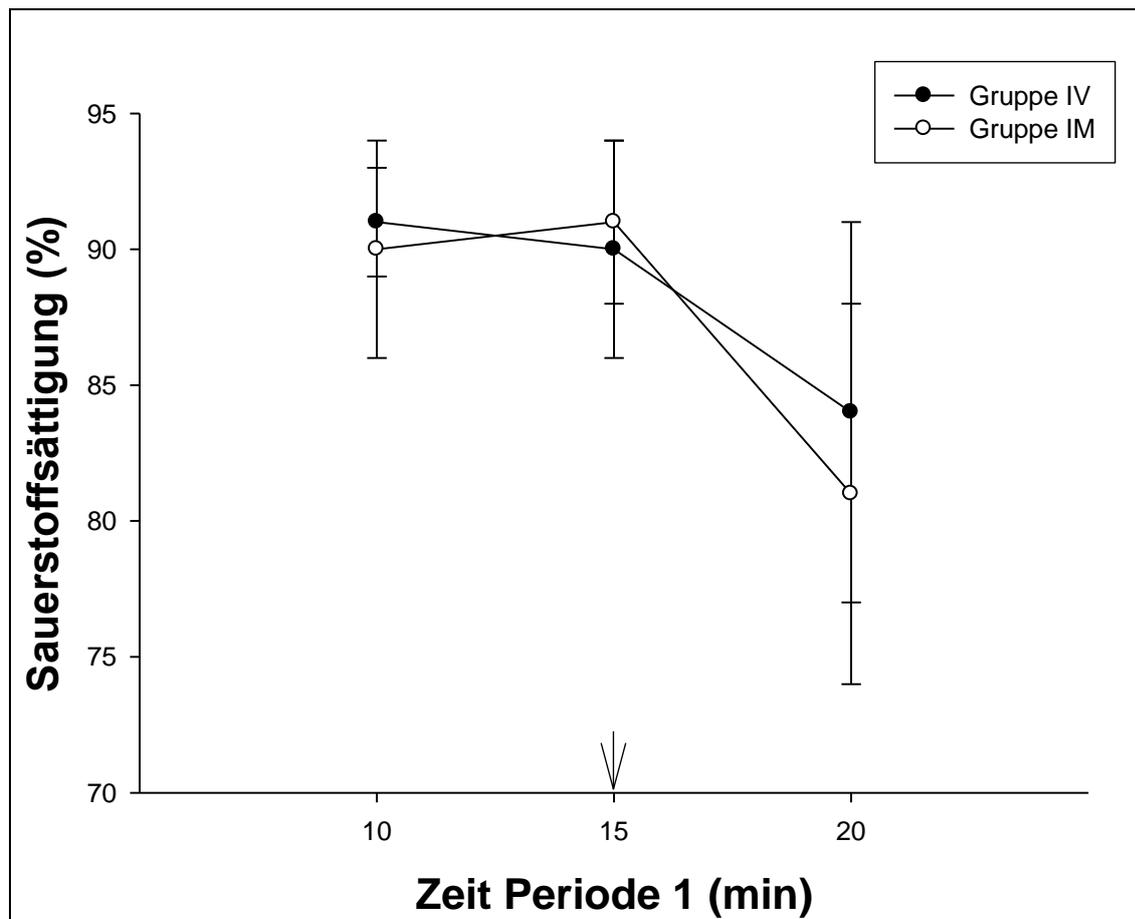


Abbildung 48 Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) Periode 1

Mithilfe eines Pulsoxymeter gemessene arterielle Sauerstoffsättigung in %. Angegeben wird die Veränderung der Mittelwerte mit der Standardabweichung der jeweiligen Gruppe (für jede Gruppe gilt $n = 15$) über den Zeitverlauf der Periode 1. Der "Sedationscore" kann Werte von 0 - 6 annehmen, wobei 0 keiner Sedation und 6 maximaler Sedation entspricht. Zeitpunkt 0 ist der Zeitpunkt der Injektion von Dexmedetomidin. Zeitpunkt 15 (Pfeil) ist der Zeitpunkt der Injektion von l-Methadon. Die Sauerstoffsättigung fällt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) ab.

In der **Vorbereitungsphase** sind keine signifikanten Veränderungen der mittels Pulsoxymetrie gemessenen Sauerstoffsättigung zu verzeichnen. Der Verlauf der Mittelwerte in dieser Phase ist in Abbildung 50 zu sehen. Die gemessenen Werte sind relativ niedrig, sodass der globale Mittelwert bei 85 % liegt. Auch das Minimum der Sauerstoffsättigung (Gruppe IV: 84 ± 7 %, IM 80 ± 3 %) findet sich zu Beginn der Vorbereitungsphase.

In der **Operationsphase** (Abbildung 49) steigt die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) an und ist 15 Minuten nach Ankunft im OP stets über 90 %.

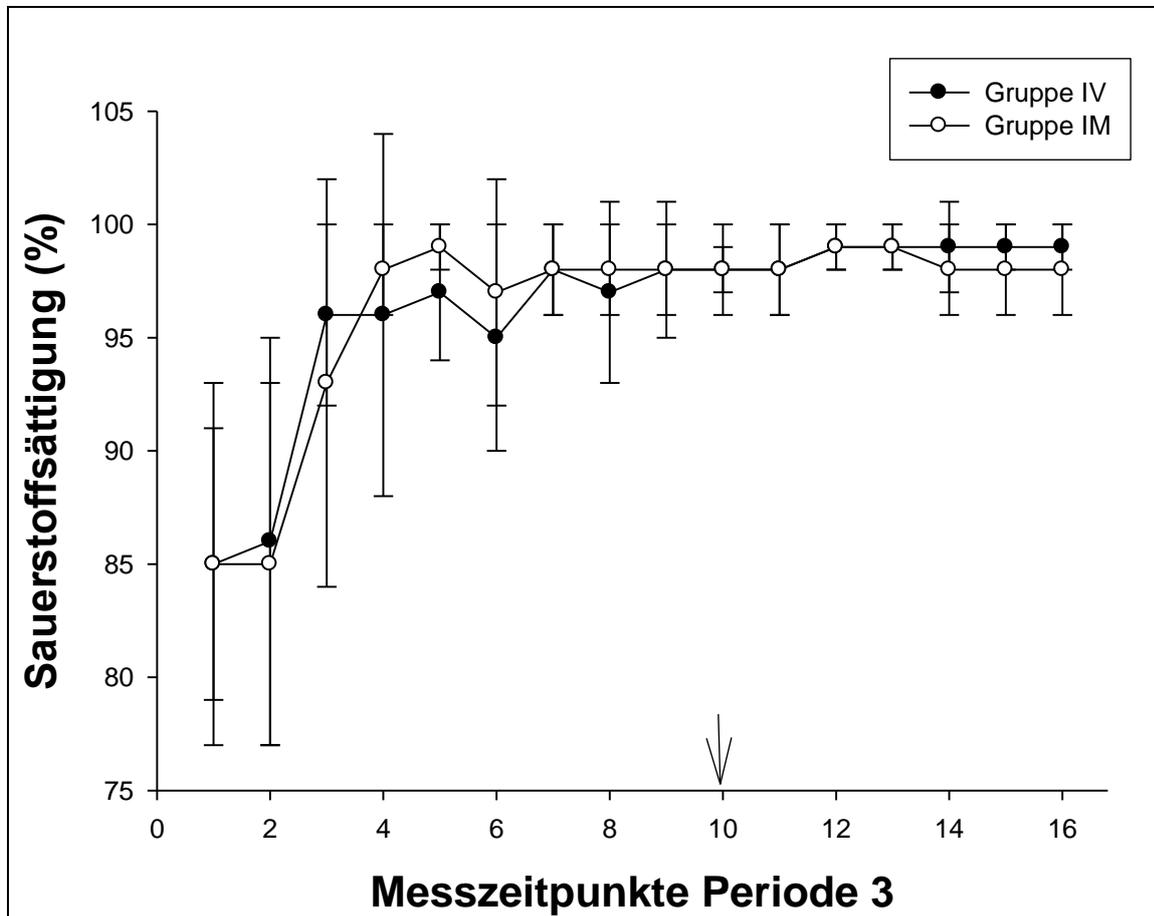


Abbildung 49 Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) Periode 3

Mithilfe eines Pulsoxymeter gemessene arterielle Sauerstoffsättigung in %. Angegeben wird die Veränderung der Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (für jede Gruppe gilt $n = 15$) über den Zeitverlauf der Periode 3. Messzeitpunkt 1 - 6 sind die ersten 6 Messungen der P3, Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. Die Sauerstoffsättigung steigt in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$) an.

In der **Periode 4** ist aus den gleichen Gründen wie in Periode 1 eine Messung bis zum vollkommenen Erwachen der Tiere nicht möglich, sodass nur die Messzeitpunkte 1 bis 7 in der Statistik berücksichtigt werden. Die Sauerstoffsättigung fällt, wie in der Darstellung des Gesamtverlaufs (Abbildung 50) zu sehen, nach der Operation signifikant ab ($p < 0,0001$). Der letzte gemessene Wert ist für die Gruppe IV 92 ± 3 % und für die Gruppe IM 93 ± 2 %.

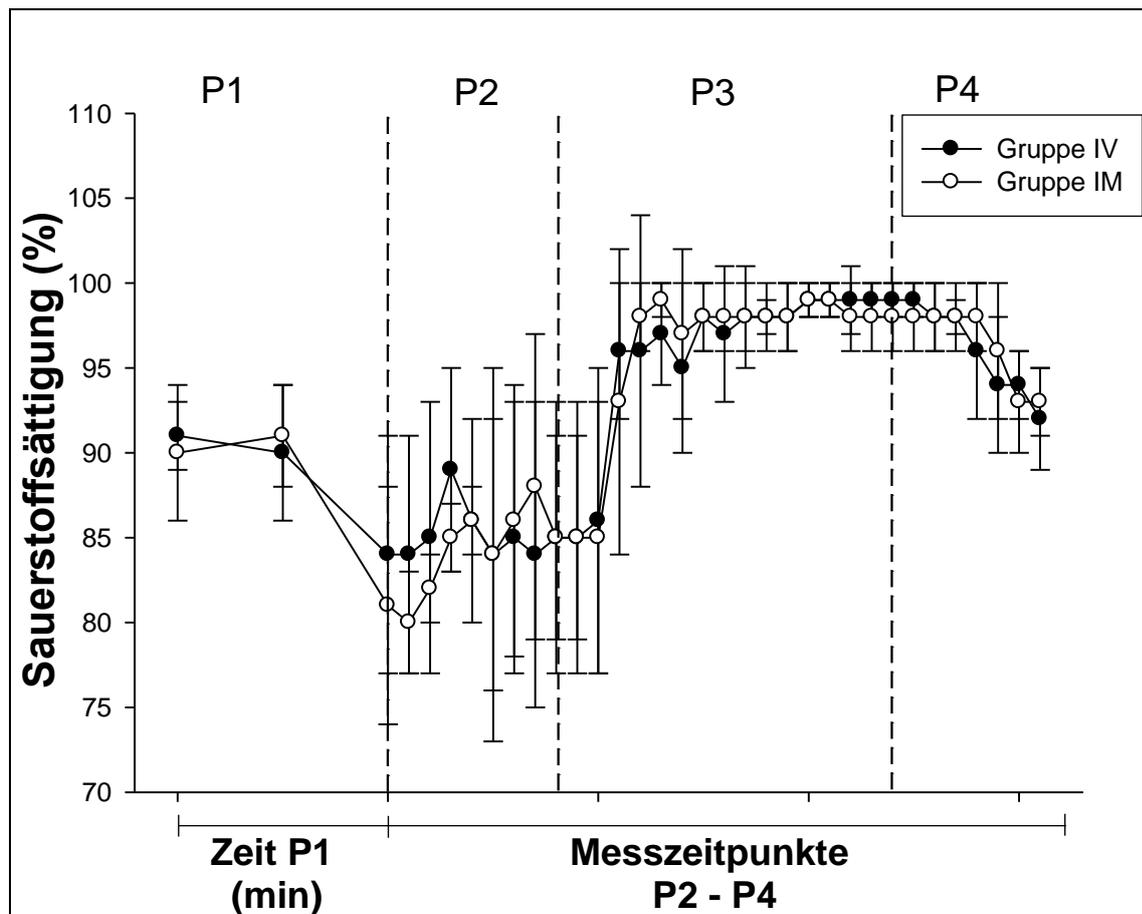


Abbildung 50 Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) im Gesamtverlauf

Mithilfe eines Pulsoxymeter gemessene arterielle Sauerstoffsättigung in %. Angegeben wird die Veränderung der Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (für jede Gruppe gilt $n = 15$) über den Zeitverlauf. Die vertikalen Linien markieren die Grenzen zwischen den Perioden (P1: Einleitung, P2: Vorbereitung, P3: OP, P4: Aufwachphase). Die Einteilung der x-Achse erfolgt in P1 nach Echtzeit (0-20 Minuten). Im Bereich P2 bis P4 handelt es sich um Messzeitpunkte (siehe auch grafische Darstellung der einzelnen Perioden).

Während der Einleitungs- und der Vorbereitungsphase kommt es zu vorübergehenden **Störungen in der Messung des Pulsoxymeter**. Dies ist bei 8 Tieren der Gruppe IV und 9 Tieren der Gruppe IM der Fall. Statistisch besteht kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens dieses Problems.

Während der **Vorbereitungsphase** ist es in einigen Fällen nötig, aufgrund einer niedrigen Sauerstoffsättigung ($< 80\%$), eines Atemstillstandes oder zyanotischer Schleimhäute die Tiere **manuell zu beatmen** oder ihnen, bei Spontanatmung **zusätzlich Sauerstoff** zuzuführen. In

der Gruppe IV werden 6 und in der Gruppe IM 7 Hunde zeitweise manuell beatmet. Eine Versorgung mit reinem Sauerstoff wird bei 11 Tieren der Gruppe IV und 7 der Gruppe IM durchgeführt. Es besteht statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der manuellen Beatmung oder der Sauerstoffversorgung.

3.4.4.3 Endexpiratorische CO₂-Konzentration

In der Gruppe IM ist während der **Vorbereitungsphase** eine signifikant ($p < 0,01$) höhere CO₂-Konzentration in der Ausatemluft zu messen als in Gruppe IV. In beiden Gruppen ist ein signifikanter ($p < 0,001$) Anstieg des endexpiratorischen CO₂s zu verzeichnen, der in der Gruppe IM deutlicher zu sehen ist (Abbildung 51).

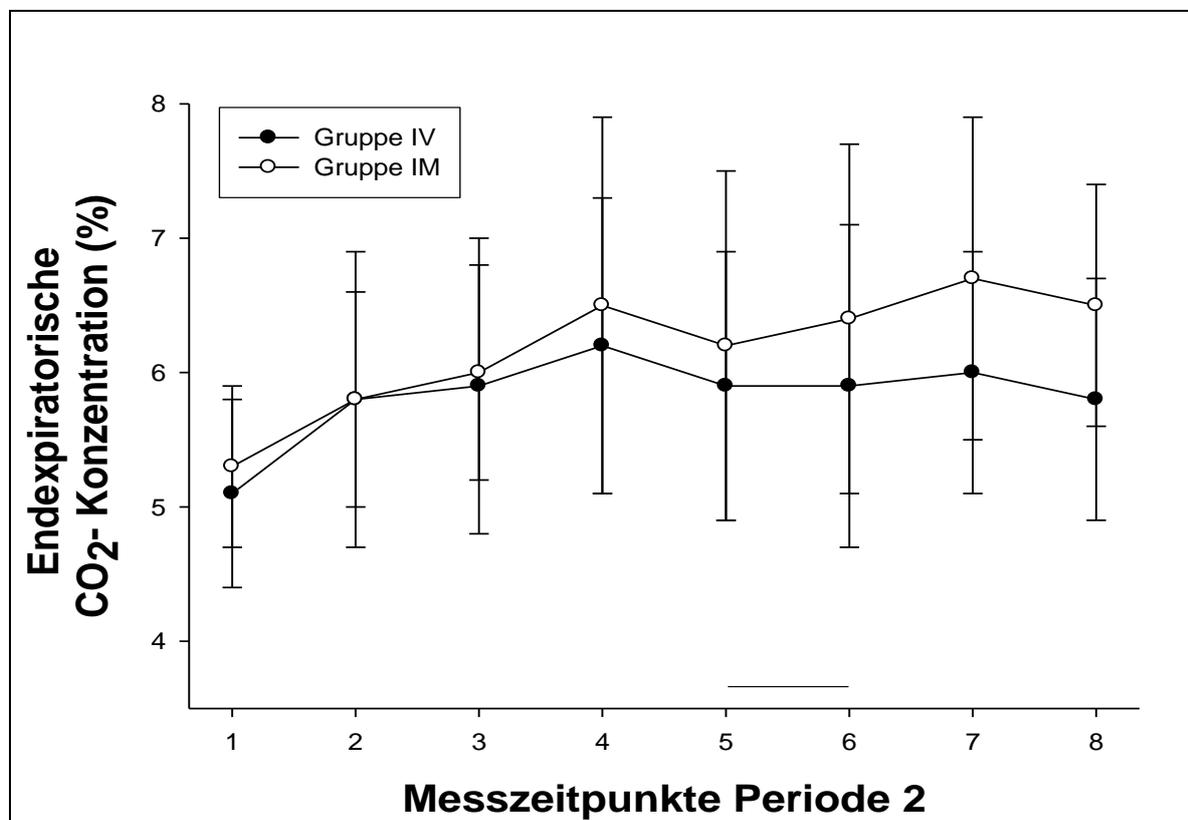


Abbildung 51 Endexpiratorische CO₂-Konzentration in der Vorbereitungsphase
 Ergebnis der Kapnographie im Verlauf der Periode 2 (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration in %. Messzeitpunkt 1 - 4 sind die ersten 4 Messungen der Periode 2. Messzeitpunkt 5 und 6 werden während des CTs durchgeführt. Messzeitpunkt 7 und 8 sind die letzten 2 Messungen der P2. Die waagerechte Linie markiert Messungen während der. In beiden Gruppen steigt das CO₂ in der Ausatemluft signifikant ($p < 0,001$) an. In der Gruppe IM ist dieser Anstieg signifikant ($p < 0,01$) stärker ausgeprägt.

Im Verlauf der **Periode 3** ist zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen (Abbildung 52). Bei beiden liegen die initialen Werte über 6 % und fallen dann signifikant ab, um ab dem sechsten Messzeitpunkt zwischen 4,5 und 5,0 % zu verbleiben. Die Veränderungen im Verlauf der Operation sind signifikant bei einem p-Wert $< 0,001$.

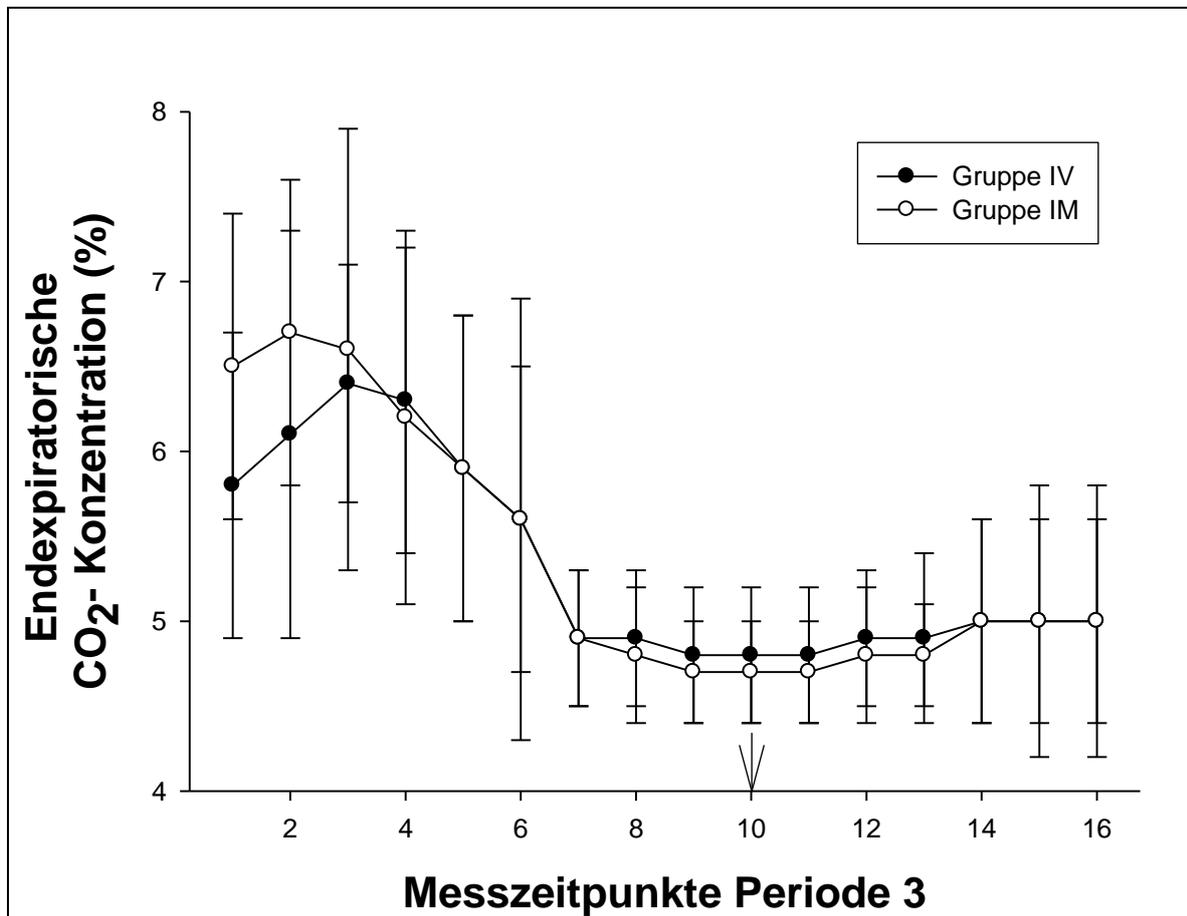


Abbildung 52 Endexpiratorische CO_2 -Konzentration in der Operationsphase
 Ergebnis der Kapnographie im Verlauf der Periode 3 (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration in %. Messzeitpunkt 1 - 6 sind die ersten 6 Messungen der P3, Messzeitpunkt 7 - 12 werden vor bzw. nach dem Umlagern erhoben und Messzeitpunkt 13 - 16 sind die letzten drei Messungen dieser Periode. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Umlagerung. In beiden Gruppen ist der zu sehende Abfall der CO_2 -Konzentration signifikant ($p < 0,001$).

Mit dem Ende der OP und dem Wiedererlangen der Spontanatmung steigen die Werte der CO_2 -Konzentration in der Ausatemluft signifikant an ($p < 0,001$). Weder in der grafischen Darstellung (Abbildung 53) noch statistisch sind Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden. Zum Zeitpunkt der Extubation (letzter gemessener Wert) liegt der Mittelwert der CO_2 -Konzentration bei $5,3 \pm 1,0$ % (IV) bzw. bei $5,7 \pm 0,6$ % (IM).

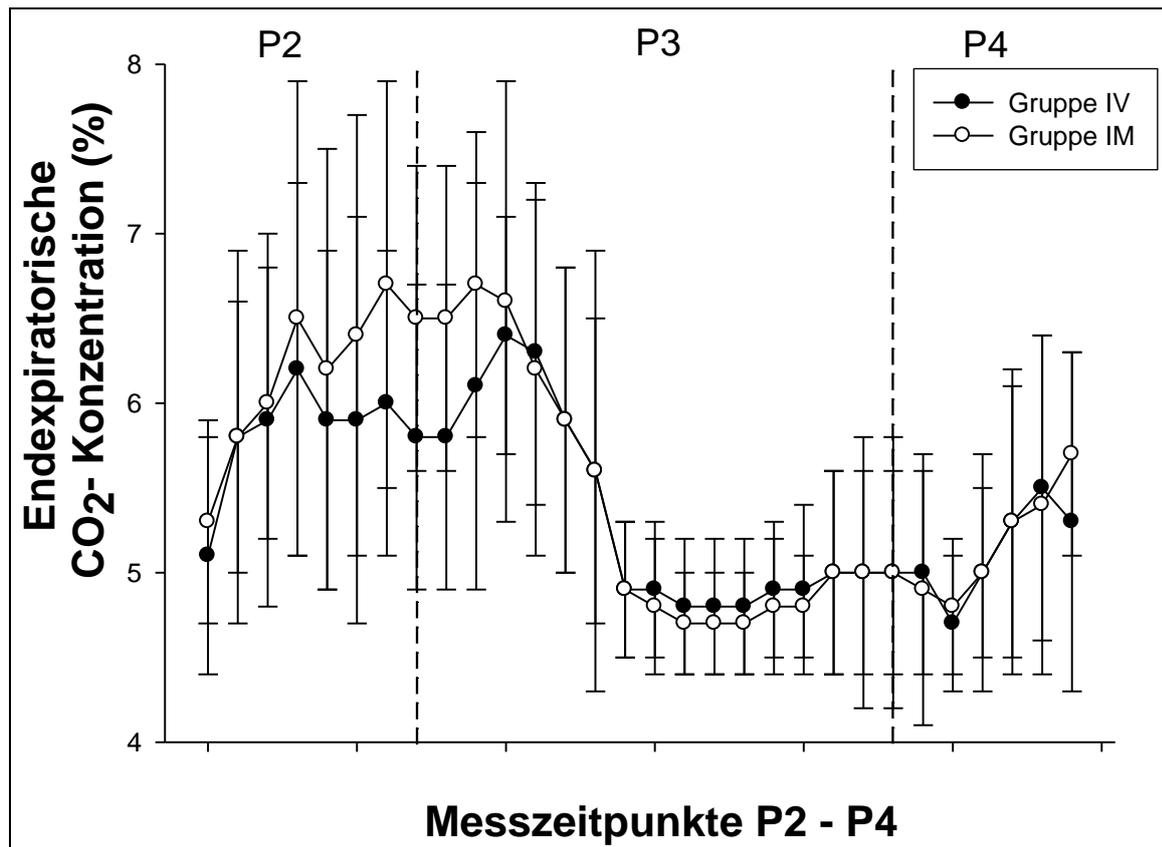


Abbildung 53 Endexpiratorische CO_2 -Konzentration im Gesamtverlauf
 Ergebnis der Kapnographie im Verlauf des gesamten Untersuchungszeitraums (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration in %. Die vertikalen Linien markieren die Grenzen zwischen den Perioden (P2: Vorbereitung, P3: OP, P4: Aufwachphase).

3.4.5 Körpertemperatur

Zur statistischen Analyse der Körpertemperatur werden die Messungen der Zeitpunkte 0, 5, 10, 15 und 20 Minuten der **Periode 1** ausgewählt. Es zeigt sich, dass Tiere der Gruppe IV eine signifikant höhere ($p < 0,0001$) Körpertemperatur haben. In beiden Gruppen zeigt sich keine signifikante Veränderung in den ersten 20 Minuten.

Im Laufe der **Periode 2** fällt der Mittelwert der Körpertemperatur in Gruppe IV von $39,06 \pm 0,4$ °C auf $38,36 \pm 0,8$ °C und in Gruppe IM von $38,83 \pm 0,4$ °C auf $38,09 \pm 0,5$ °C. Dieser Abfall ist signifikant ($p < 0,0001$). Es besteht ein Unterschied in der Höhe der Körpertemperatur zwischen den beiden Gruppen. Dieser ist ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$).

In der **Operationsphase** können außer dem Messzeitpunkt 3 alle weiteren berücksichtigt werden. Die Veränderungen sind ähnlich wie in Periode 2. In der Gruppe IM ist eine signifikant niedrigere Temperatur zu messen als in Gruppe IV. In beiden Gruppen fällt die Körper-

innentemperatur signifikant ($p < 0,0001$) bis auf Wert von $36,83 \pm 1,1$ °C (IV) bzw. $36,30 \pm 1,1$ °C (IM).

In der **Periode 4** treten in beiden Gruppen Schwankungen um etwa $0,8$ °C auf, die statistisch nicht signifikant sind. Signifikant ist hingegen der Unterschied in der Körperinnentemperatur ($p < 0,0001$) der beiden Gruppen. Die Gruppe IM liegt unterhalb der Gruppe IV.

Bei Betrachtung des Gesamtverlaufes in Abbildung 54 wird deutlich, dass die Patienten beider Gruppen etwa ab Ende der Einleitungsphase in der Körperinnentemperatur kontinuierlich absinken bis zu einem Minimum von $36,02 \pm 1,00$ °C (IV) bzw. $35,83 \pm 1,50$ °C (IM) 5 Minuten vor der Atipamezolinjektion. Mit abnehmender Sedationstiefe steigt die Körpertemperatur wieder an, sodass zum Ende der Untersuchung in Gruppe IV ein Mittelwert von $37,16 \pm 0,7$ °C und in Gruppe IM von $36,26 \pm 1,4$ °C festgestellt werden kann.

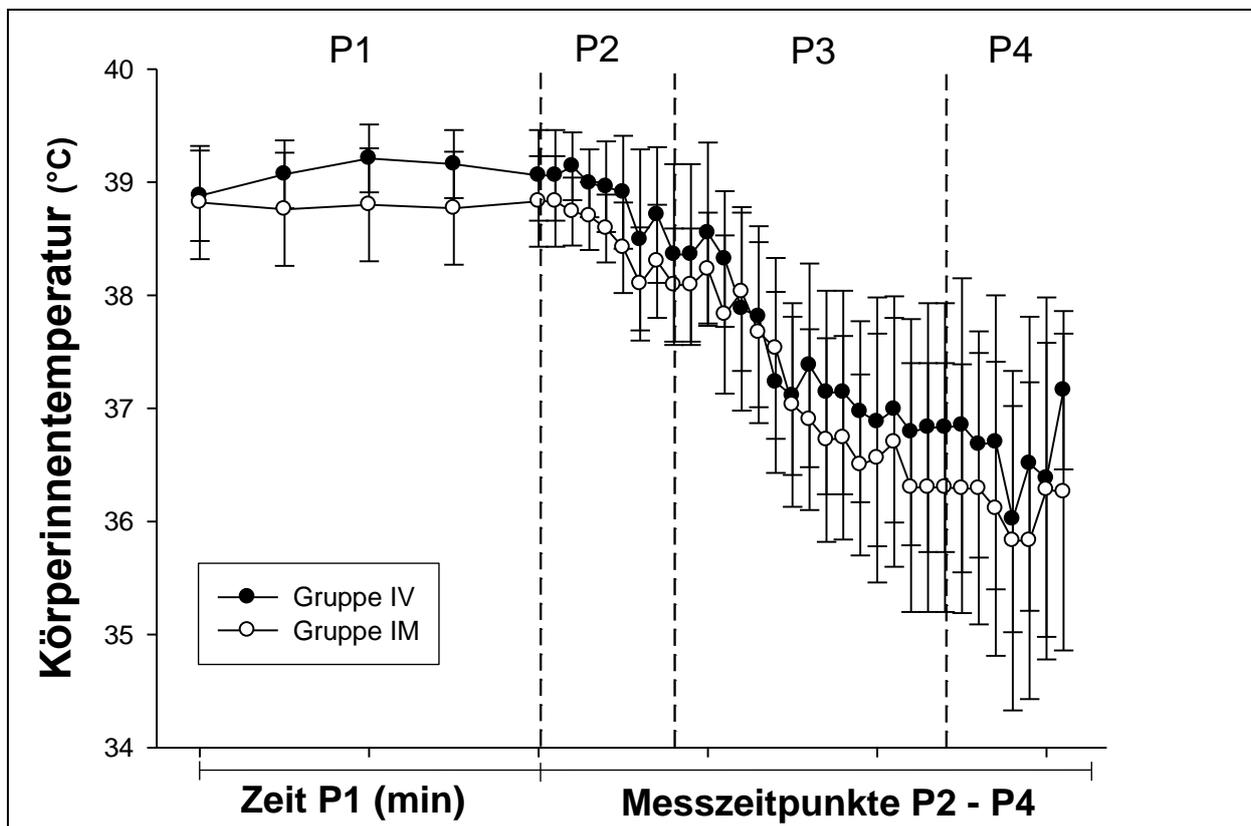


Abbildung 54 Körperinnentemperatur im Gesamtverlauf

Veränderung der Körperinnentemperatur, in Grad Celsius (°C), über den Verlauf Gesamten Untersuchung (für jede Gruppe gilt $n = 15$). Die vertikalen Linien markieren die Grenzen zwischen den Perioden (P1: Einleitung, P2: Vorbereitung, P3: OP, P4: Aufwachphase). Die Einteilung der x-Achse erfolgt in P1 nach Echtzeit (0-20 Minuten). Im Bereich P2 bis P4 handelt es sich um Messzeitpunkte (siehe auch grafische Darstellung der einzelnen Perioden).

3.4.6 Blutgasparameter

Zur statistischen Auswertung werden die Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalysen, anhand des Ablaufes, vier Zeitpunkten zu zugeordnet. Die erste Probe wird während der Vorbereitungsphase, direkt nach Legen des arteriellen Zugangs entnommen und durchgeführt. Die Zweite bei Ankunft im OP, bevor die Hunde an die Inhalation angeschlossen werden. Beim Umlagern für die Operation des zweiten Ellbogens erfolgt die dritte Blutgasanalyse und die vierte wird zum Zeitpunkt der Extubation angefertigt.

Der **pH** des arteriellen Blutes (Abbildung 55) steigt signifikant ($p < 0,0001$) an. Das Maximum wird in beiden Gruppen bei der Umlagerung gemessen. Danach fällt er wieder ab.

Der Verlauf des **CO₂-Partialdrucks** ist genau gegenläufig zu dem des pHs. Bei Schieben des arteriellen Zugangs in der Vorbereitungsphase wird ein Mittelwert der Menge an im Blut gelösten CO₂ von 54 mmHg in der Gruppe IV und 58 mmHg in der Gruppe IM gemessen. Der Wert fällt signifikant ($p < 0,0001$) ab bis zum Minimum bei der Umlagerung (IV: 41 mmHg; IM:39 mmHg) und steigt dann wieder an (Abbildung 56).

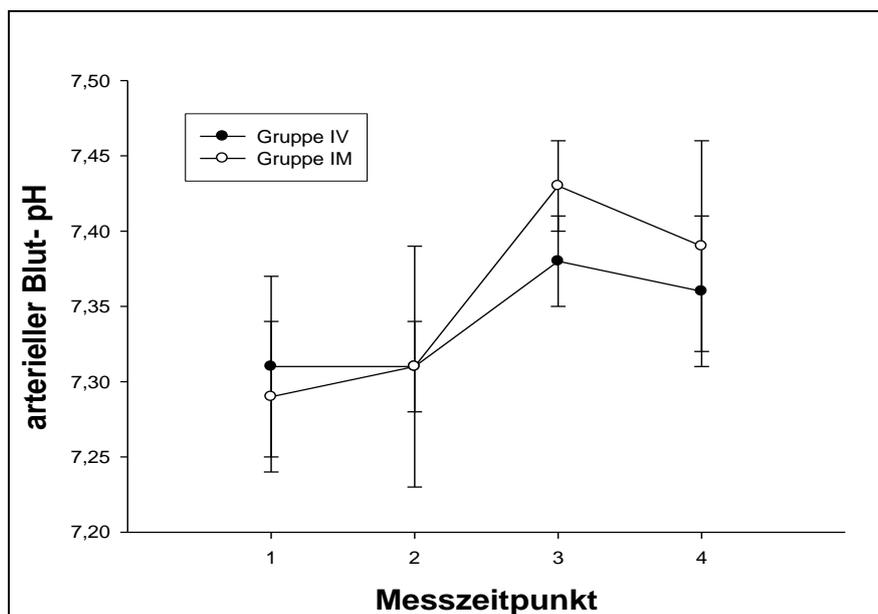


Abbildung 55 Arterieller Blut pH-Wert

Dargestellt ist die Veränderung des Blut pH als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose. (Messzeitpunkt 1 = legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). Der Anstieg des Blut-pH ist signifikant ($p < 0,0001$)

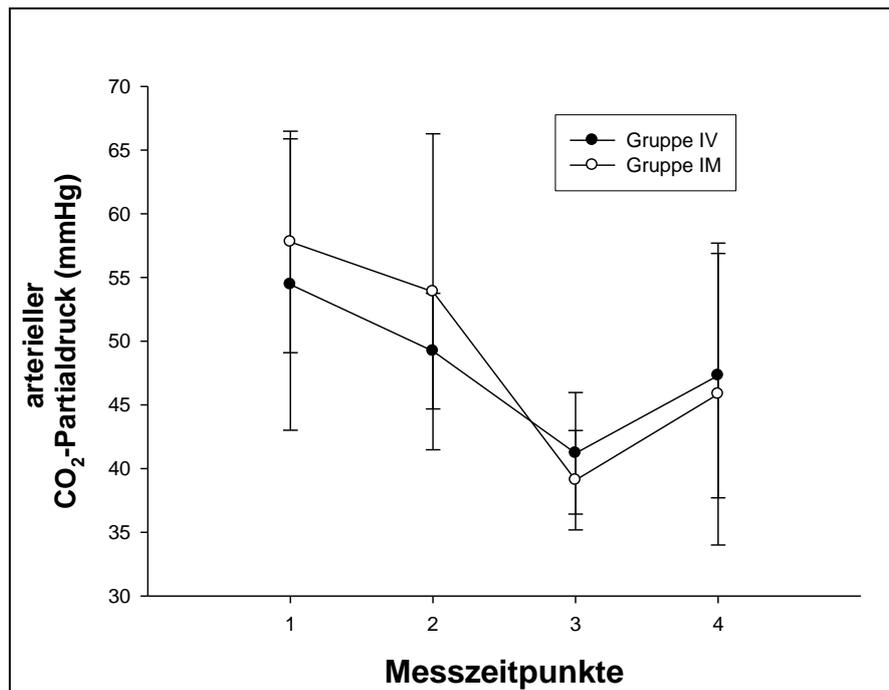


Abbildung 56 Arterieller CO_2 -Partialdruck

Dargestellt ist die Veränderung des CO_2 -Partialdrucks (in mmHg) des arteriellen Blutes als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose. (Messzeitpunkt 1 = legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). Der CO_2 -Partialdruck fällt signifikant ($p < 0,0001$) ab.

Die Menge an **Bikarbonat** (HCO_3^{2-}) im Blut (Abbildung 57) ist in Gruppe IM bei allen Messungen signifikant höher ($p < 0,05$) als in Gruppe IV. Die Werte für die Gruppe IM liegen dauerhaft über dem Referenzbereich von 22 - 26 mmol/l (Silverstein et al. 2009). In beiden Gruppen kommt es zunächst zu einem Abfall der Bikarbonatkonzentration, dem ein Anstieg zum Zeitpunkt der Umlagerung folgt. Die Schwankungen der Bikarbonatkonzentration, über den Zeitverlauf gesehen, sind in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$).

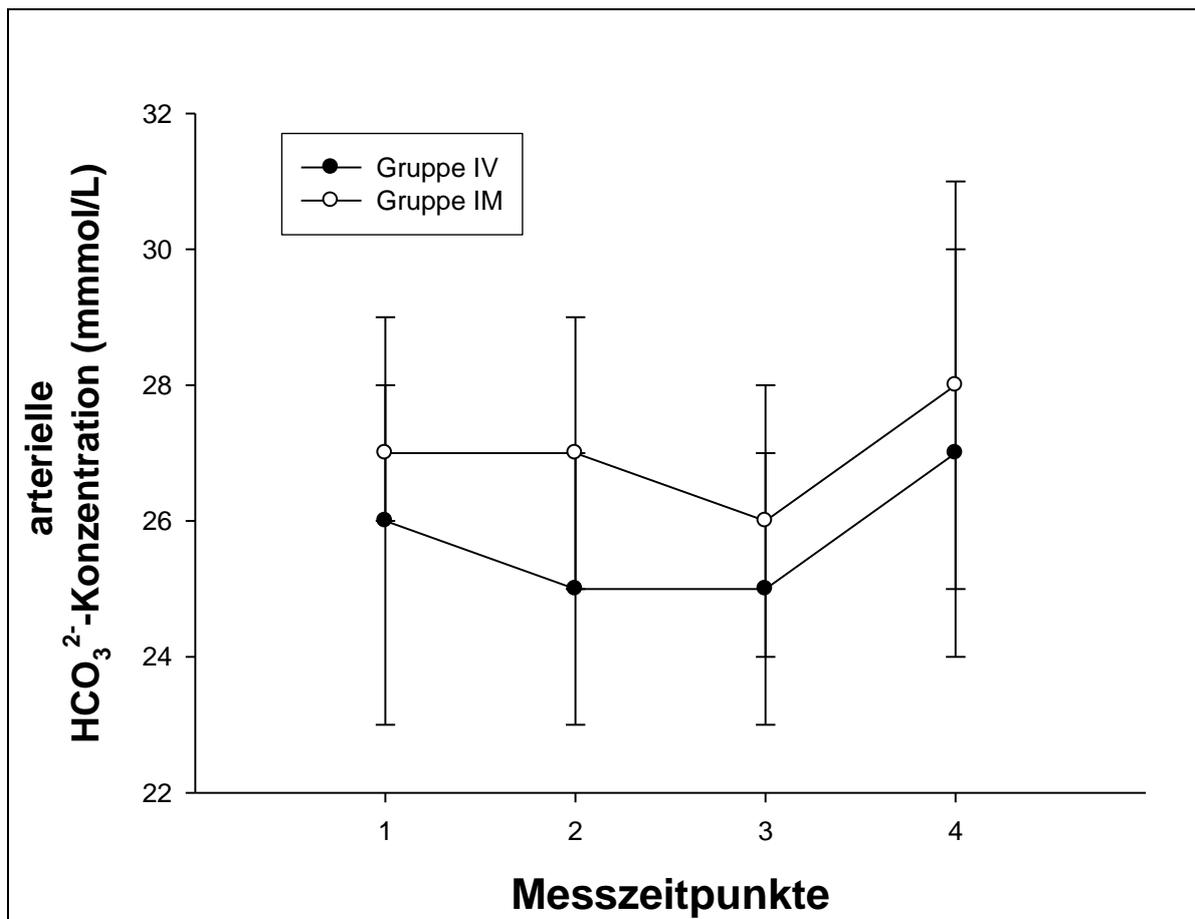


Abbildung 57 Bikarbonatkonzentration des arteriellen Blutes

Dargestellt ist die Veränderung der Bikarbonatkonzentration (in mmol/l) als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose (Messzeitpunkt 1 = legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). In Gruppe IM liegt die gemessene HCO_3^{2-} -Konzentration im Blut signifikant ($p < 0,05$) über der in Gruppe IV.

Der **Baseexcess** in der Gruppe IM liegt signifikant höher ($p < 0,01$) als bei der Vergleichsgruppe. Er steigt von $0,6 \pm 1,2$ auf $2,8 \pm 3,0$, während er in Gruppe IV bei fast gleichem Ausgangswert erst abfällt auf $-1,3 \pm 2,1$ und dann auf $0,9 \pm 2,5$ ansteigt. Die Schwankungen im Baseexcess zeigt Abbildung 58. Sie sind im Verlauf der Narkose in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$), jedoch nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

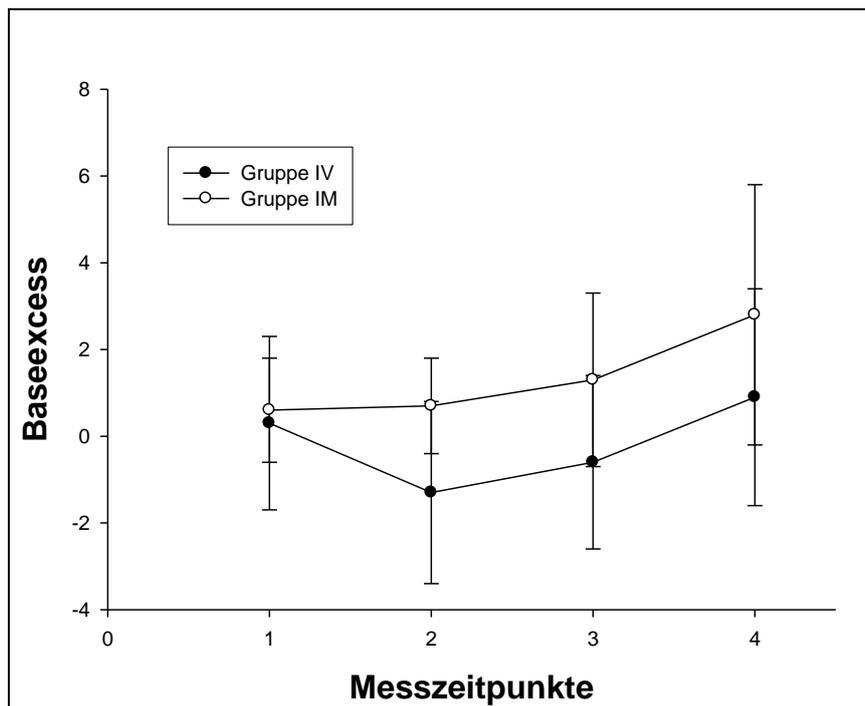


Abbildung 58 Baseexcess

Dargestellt ist die Veränderung des Baseexcess als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose (Messzeitpunkt 1 = legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). In beiden Gruppen steigt der Baseexcess signifikant ($p < 0,01$) an. In der Gruppe IM liegt er signifikant ($p < 0,001$) höher als in Gruppe IV.

Die Menge an Sauerstoff, die im Blut vorhanden ist, wird als **Sauerstoffpartialdruck** in mm Quecksilbersäule gemessen. Die Werte in beiden Gruppen gehen zum Teil weit auseinander, wie an der Standardabweichung zu sehen ist (Abbildung 59). Der O_2 -Partialdruck ist in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Bei Legen des arteriellen Zugangs liegt er bei 200 ± 193 mmHg (IV) bzw. 191 ± 181 mmHg. Er steigt bis zum Maximum von 500 ± 102 mmHg (IV) bzw. 538 ± 53 mmHg (IM) während der Operation und fällt dann bis zur Extubation wieder ab. Zu diesem Zeitpunkt liegt er bei 350 ± 220 mmHg in der Gruppe IV und in der Gruppe IM bei 391 ± 192 mmHg. Die Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks sind signifikant ($p < 0,0001$).

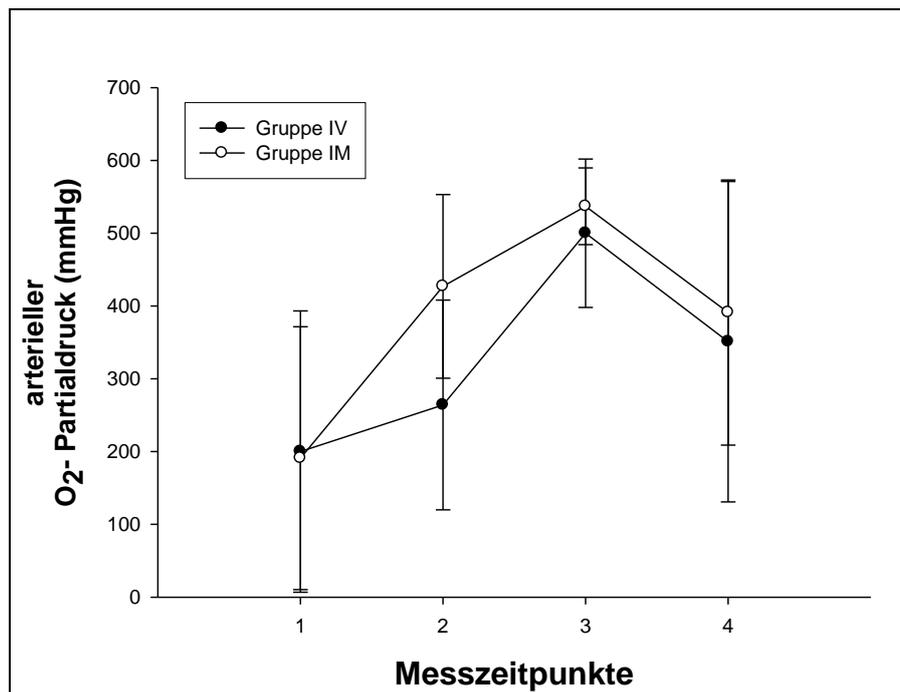


Abbildung 59 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Dargestellt ist die Veränderung des O_2 -Partialdrucks (in mmHg) des arteriellen Blutes als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose (Messzeitpunkt 1 = Legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4).

Der Mittelwert der **Sauerstoffsättigung des Hämoglobins**, gemessen aus einer arteriellen Blutprobe, nimmt im Verlauf der Zeit signifikant ($p < 0,0001$) zu (Abbildung 60). In der Vorbereitungsphase liegt er im unteren Referenzbereich bei ca. 90 % und steigt dann auf annähernd 100 % an.

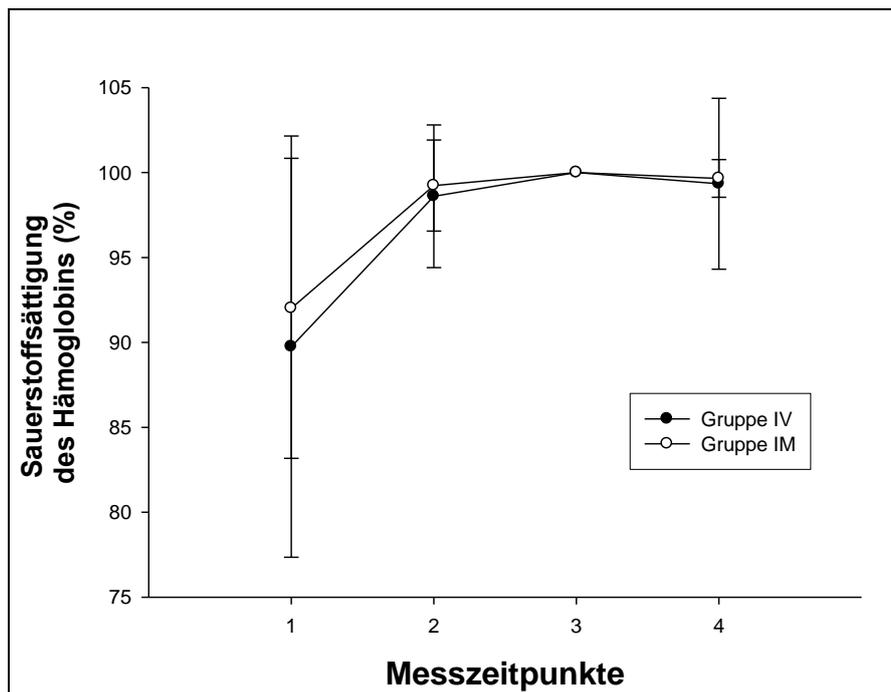


Abbildung 60 Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (arterielle Blutgasanalyse)
 Dargestellt ist die Veränderung der O₂-Sättigung (in %) des Hämoglobins als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt n = 15) im Verlauf der Narkose (Messzeitpunkt 1 = Legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). Die Zunahme der Sauerstoffsättigung ist in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,0001$).

Abbildung 61 zeigt die Veränderungen des **Mikrohämatokrits**. Dieser fällt in beiden Gruppen signifikant ab ($p < 0,0001$) in Gruppe IV auf einen Mittelwert von 41 ± 5 % und in Gruppe IM von 41 ± 3 %.

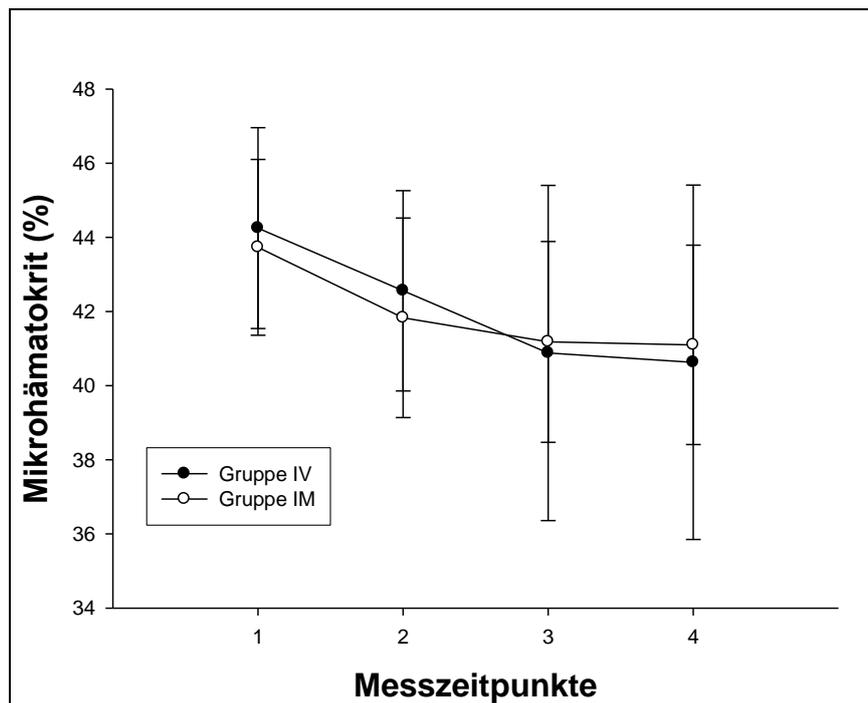


Abbildung 61 Mikrohämatokrit

Dargestellt ist die Veränderung des Mikrohämatokrit (in %) als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose (Messzeitpunkt 1 = Legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). In beiden Gruppen fällt der Hämatokrit signifikant ($p < 0,0001$) ab.

Die Konzentration von **Laktat** und **Harnstoff** (Urea) im arteriellen Blut sind in Abbildung 62 dargestellt.

Die Laktatkonzentration steigt bis zum Zeitpunkt des Umlagerens (IV: $2,7 \pm 0,4$ mmol/l, IM: $2,3 \pm 1,0$ mmol/l) an und ist danach nahezu konstant. Über den Zeitverlauf gesehen sind die Schwankungen der Laktatkonzentration signifikant ($p < 0,0001$).

Der Harnstoff fällt signifikant ($p < 0,05$) und kontinuierlich bis zum Ende der Untersuchung ab.

Bezüglich der Harnstoff- und Laktatkonzentration gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

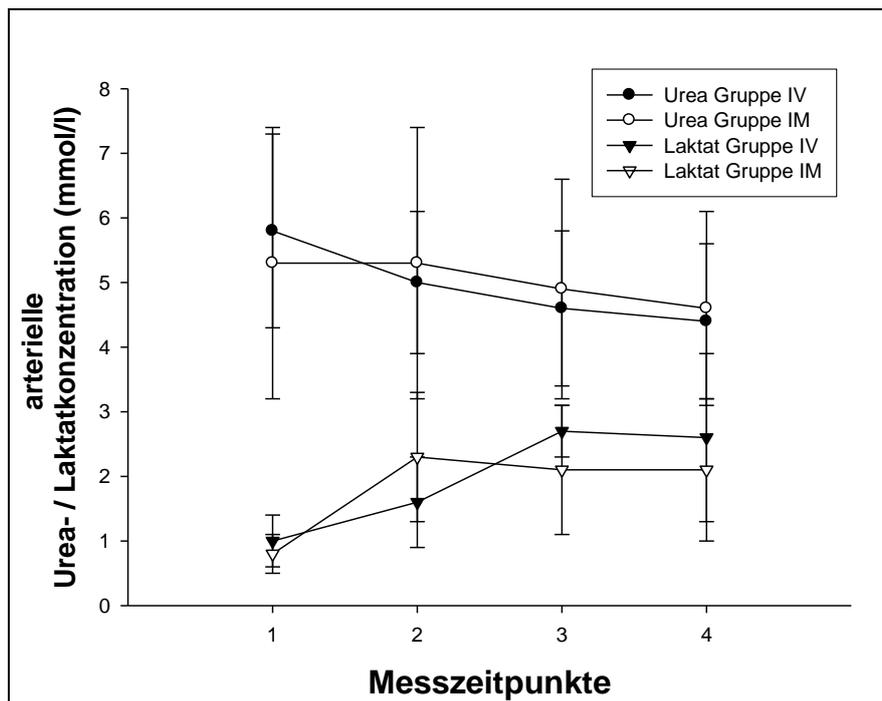


Abbildung 62 Harnstoff- und Laktatkonzentration des arteriellen Blutes

Dargestellt ist die Veränderung der Harnstoffkonzentration sowie der Laktatkonzentration (beides in mmol/l) als Mittelwert und Standardabweichung der beiden Untersuchungsgruppen (für jede Gruppe gilt $n = 15$) im Verlauf der Narkose (Messzeitpunkt 1 = Legen des arteriellen Zugangs in der P1, Messzeitpunkt 2 = Ankunft im OP am Ende der P2, Messzeitpunkt 3 = Umlagerung während P3, Messzeitpunkt 4 = Extubation während P4). Die Laktatkonzentration steigt signifikant ($p < 0,001$) an. Die Harnstoffkonzentration fällt signifikant ($p < 0,05$) ab.

Die Konzentrationen der Elektrolyte **Kalium, Kalzium, Chlorid** und **Magnesium** schwanken geringgradig innerhalb ihrer jeweiligen Referenzbereiche.

4 Diskussion

4.1 Methodik

4.1.1 Sedation

Die Sedation wird mithilfe eines Sedationsprotokolls („**Sedationscore**“) gemessen. Diese Herangehensweise an die Problematik des Messens eines so vielschichtigen Phänomens wie der Sedation ist in der Wissenschaft weit verbreitet und es gibt eine Vielzahl an unterschiedlichen Schemata einen „Sedationscore“ zu bestimmen (Ansah et al. 1998; Becker 1995; England, Clarke 1989; Kuusela et al. 2000). Alle haben gemeinsam, dass die Ausprägung bestimmter Reflexe, Reaktionen und Beobachtung über den Patienten beurteilt wird und so ein numerischer Zahlenwert entsteht, wie es bereits auf Seite 43 erklärt ist. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Patienten ist dadurch gegeben, dass der „Sedationscore“ bei allen Tieren und zu allen Zeitpunkten von derselben Person erhoben wird.

Die Bestimmung der endexpiratorischen Isoflurankonzentration ist aus technischen Gründen nur während der Operation und zu Beginn der Aufwachphase möglich, da hierzu die Monitor-einrichtung des OP erforderlich ist. Diese kann nicht ohne Weiteres mit dem Patienten mit transportiert werden.

4.1.2 Herzkreislaufsystem

4.1.2.1 Blutdruck

Zur Messung des arteriellen Blutdrucks stehen verschiedene invasive und nichtinvasive Messmethoden in der Veterinärmedizin zur Verfügung, unter ihnen die nicht invasive Messung mithilfe der Oszillometrie. Sie bietet den Vorteil, dass sie einfach durchzuführen ist. Die Angaben über die Korrelation der oszillometrischen Messergebnisse zu den invasiv (Goldstandard) gemessenen Drücken weichen zum Teil deutlich auseinander. Einige Autoren beschreiben eine gute Korrelation (Coulter, Keith 1984; Kittleson, Olivier 1983), während andere sie als eher mäßig beschreiben (Bröker 2007; Wernick et al. 2010). Wie alle Messmethoden wird die oszillometrische Messung von unterschiedlichsten Faktoren wie z. B. der Manschettengröße und dem Messgerät beeinflusst. Weiterhin beeinflussen Parameter, die vom Tier bestimmt werden, wie Alter und Gewicht, die physiologischen Werte des Blutdrucks beim Hund (Bosiack et al. 2010; Kittleson, Olivier 1983; Wernick et al. 2010). Die Faktoren Gewicht und Manschettengröße werden so gut wie möglich eliminiert, indem die vom Hersteller

des Blutdruckmessgeräts für die jeweilige Größe des Tieres empfohlene Manschette verwendet werden. Außerdem werden Riesen- sowie Zwergrassen nicht in die Untersuchung einbezogen. Übergewichtige Tiere fallen ebenfalls aufgrund der Risikoeinstufung heraus. Nur Tiere der ASA-Gruppen 1 und 2 werden untersucht.

Die direkte Messung des Blutdrucks ist mit Sicherheit die genauere Variante im Vergleich zu allen indirekten Methoden (Bosiack et al. 2010; Erhardt et al. 2004; Haskins 1992; Weiser et al. 1977), jedoch ist aus verschiedenen Gründen die invasive Messung nicht bei allen Tieren bzw. zu jedem Zeitpunkt möglich. Räumlich ist die invasive Messung des Blutdrucks aufgrund der mangelnden Transportfähigkeit der Messgeräte auf den OP beschränkt. Auch gelingt es nicht bei allen Tieren den, für die Druckmessung nötigen, arteriellen Zugang zu legen.

4.1.2.2 EKG

Ein Elektrokardiogramm kann ebenfalls aus Gründen der schlechten Transportfähigkeit des Monitors nur während des Aufenthaltes im OP geschrieben werden. Während Einleitungs- sowie Aufwachphase wäre es theoretische ebenfalls möglich, jedoch wird trotzdem darauf verzichtet, um keine unnötige Aufregung zu erzeugen, die die anderen Ergebnisse verfälschen würde.

4.1.3 Atmung

4.1.3.1 Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie ist eine einfache und nicht invasive Methode, die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins zu bestimmen (Erhardt et al. 2004; Haskins 1992). Leider ist sie auch relativ anfällig für Störungen. Erst ab einer Sauerstoffsättigung von über 70 % sind die Messungen zuverlässig (Grosenbaugh, Muir 1998). Verminderte Perfusion des Gewebes kann ebenfalls zu ungenauen Messungen oder Störungen führen. Typische Ursachen für die Minderperfusion sind Vasokonstriktion, Hypovolämie und Zentralisation (Schock) (Alef, Oechtering 1994; Schmidt-Oechtering et al. 1989). In dieser Untersuchung stellt die durch die α_2 -Adrenorezeptoragonisten ausgelöste Vasokonstriktion den Hauptstörfaktor dar und spiegelt sich in der relativ hohen Störungsrate in der Pulsoximetrie wider. Wie bereits erwähnt, treten bei 8 Tieren der Gruppe IV und 9 Tieren der Gruppe IM Störungen in der Pulsoxymetrie auf.

4.1.3.2 Kapnographie

Um eine Kapnographie durchführen zu können, ist es nötig, die Tiere zu intubieren. Daher kann während der Einschlafphase und Teilen der Aufwachphase keine Messung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration erfolgen.

Die während der maschinellen Ventilation angestrebte Menge an endexpiratorischem CO₂ liegt im Bereich der physiologischen Werte von 4,5 - 5,5 % bzw. 35 - 45 mmHg (Alef, Oechtering 1995). Bei einer Differenz von durchschnittlich 1 - 2 mmHg entspricht die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration fast genau der tatsächlichen Menge im arteriellen Blut (Frei, Konrad 1990; Moens, Verstalten 1982; Wagner et al. 1998;). Ungenauigkeiten treten bei hechelnder Atmung (Alef, Oechtering 1995) oder Hypotension wie z. B. im Schock auf (Suwa et al. 1969).

Die Ergebnisse der Blutdruckuntersuchung zeigen, dass es während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine Probleme mit Hypotension gibt. Hechelnde Atmung tritt, wie oben bereits beschrieben, in einigen Fällen auf, jedoch nur in der Einleitungsphase in der keine Kapnographie durchgeführt wird. Es ist also davon auszugehen, dass die gemessenen Werte aussagekräftig sind.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Gesamtablauf

Allein der Vergleich der Bestimmung der **Dosis** pro kg KM mit der Dosisberechnung pro m² **Körperoberfläche** (Abbildung 63) lässt schon erkennen warum im Falle des Dexmedetomidins die Dosierung pro m² Körperoberfläche genauer und damit sinnvoller ist als eine Berechnung pro kg Körpermasse. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass kleinere Tiere eine höhere Stoffwechselaktivität haben als größere. Kleine Tiere haben im Verhältnis zu ihrer Körpermasse eine relativ große Körperoberfläche als große schwerere Tiere. Daher entspricht die Körperoberfläche eher der metabolischen Aktivität als die Körpermasse (Schmidt-Oechtering, Becker 1992).

Zur Verdeutlichung: Bei Berechnung der Dosis nach der Körperoberfläche erhalten die Tiere, bei einer mittleren Körpermasse von 34,0 ± 10,0 kg (IV) bzw. 34,1 ± 10,0 kg (IM), eine Dosis von Dexmedetomidin die etwa 11,7 ± 0,9 µg/kg KM (IV) bzw. 11,9 ± 1,1 µg/kg KM (IM) entspricht. Die minimal und maximal Werte der Dosis die verabreicht werden weichen davon deutlich ab. Die minimale Dosis, die appliziert wird, liegt bei 9 µg/kg KM im Falle des

schwersten Hundes, der 67 kg wiegt. Die maximale Dosis für das leichteste Tier der Untersuchung (13 kg KM) beträgt 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM.

Hamlin und Mitarbeiter (1989) nutzen ebenfalls die Körperoberfläche um die optimale Dosis für Medetomidin zu finden und sehen dies als den genaueren und besseren Weg der Dosisberechnung in diesem Fall an. Auch die vom Hersteller des Medikaments veröffentlichten Tabellen zur Dosierungshilfe gehen auf eine Berechnung der Körperoberfläche zurück.

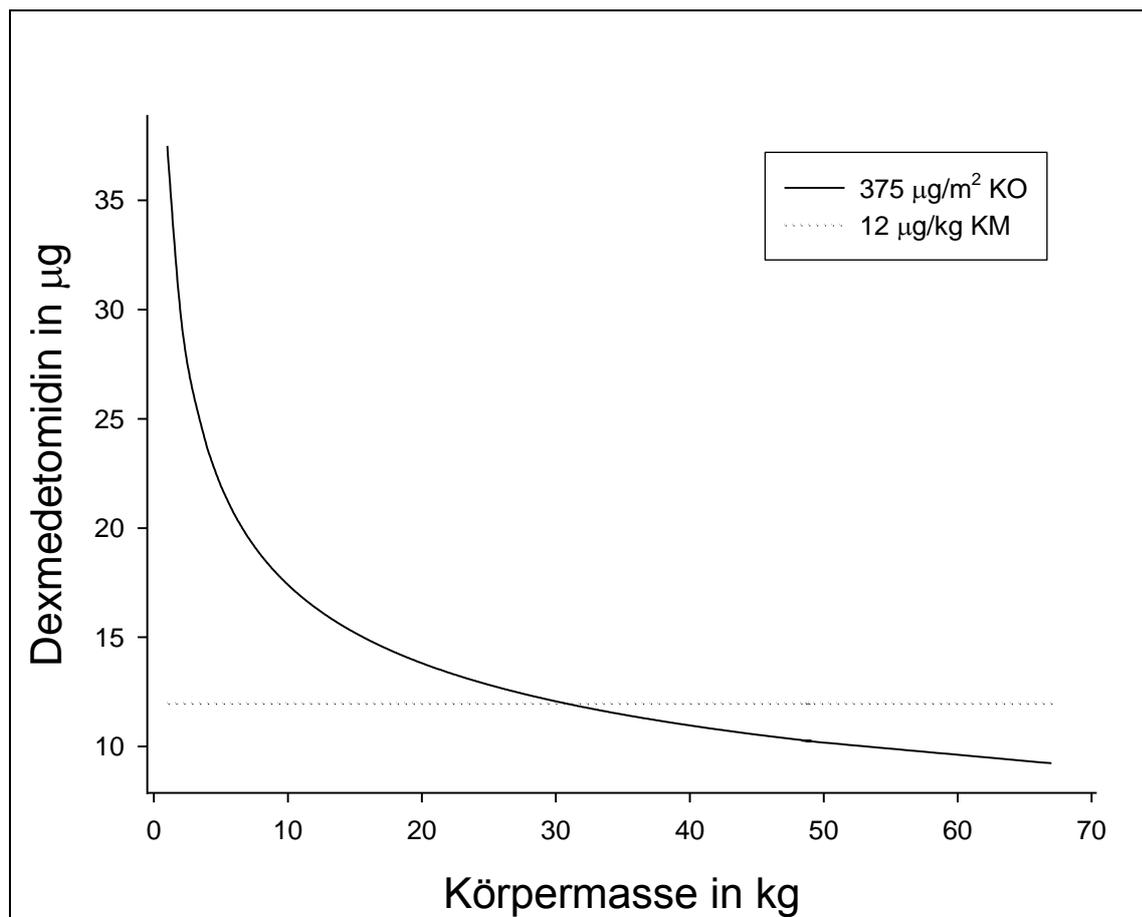


Abbildung 63 Dosierungsschema

Dargestellt ist die Veränderung der Dosis pro Kilogramm bei Berechnung nach der Körperoberfläche (KO) im Vergleich zu einer Dosis von 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpermasse (KM). Bei einer mittleren Körpermasse, aller untersuchten Hunde, von 34 kg erhalten die Tiere eine Dosis von 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KM.

Die festgestellte **Toleranz** der Dexmedetomidininjektion, liegt bei allen Tieren der Gruppe IV im Bereich sehr gut bis gut, und damit höher als von anderen Autoren beschrieben. Keines der untersuchten Tiere dieser Gruppe zeigt also Schmerzäußerung, Unwohlsein oder Abwehrreaktionen. Im Falle der Toleranz der intramuskulären Injektion ist diese bei 87 % sehr gut bis gut und damit genau im Bereich anderer Untersuchungen (Granholm et al. 2007). In den beiden

Fällen, in denen Tiere der IM Gruppe Abwehrreaktionen zeigen, treten diese nicht gleich bei der Punktion der Haut und des Muskels auf, sondern erst bei bzw. kurz nach der Injektion, sodass davon auszugehen ist, das Dexdomitor[®] das Gewebe reizen kann oder neuronale Strukturen direkt getroffen und dadurch gereizt werden.

4.2.2 Sedation

In der Literatur finden sich wenige direkte Vergleiche der sedativen Wirkung von Dexmedetomidin nach intravenöser bzw. intramuskulärer Injektion unter vergleichbaren Bedingungen, wie es in dieser Untersuchung durchgeführt wird.

Die Ergebnisse der **Einleitungsphase** der vorliegenden Untersuchung entsprechen den Erwartungen. Tiere, denen Dexmedetomidin intravenös injiziert wird, zeigen signifikant früher Anzeichen einer Sedation, wie Hinlegen und Erreichen der Seitenlage, als Tiere denen das Medikament intramuskulär verabreicht wird. Der Grund hierfür liegt in der verzögerten Resorption des Dexmedetomidins aus der Muskulatur (maximale Plasmakonzentration von Dexmedetomidin nach 30 min) (Salonen 1989), im Vergleich zur intravenösen Injektion, bei der der maximale Plasmaspiegel direkt *post injectionem* liegt (Kuusela et al. 2000). Im Vergleich dazu zeigen die Untersuchungen von Granholm et al. (2007) deutlich, dass die Sedation nach intramuskulärer Injektion später eintritt als nach intravenöser Injektion. Bei Betrachtung des Sedationsverlaufes in Abbildung 23 erklärt sich der nahezu identische Wert der Sedation bereits nach 20 Minuten durch den Einfluss des l-Methadons, das nach 15 Minuten intravenöse injiziert wird. Jage (1989) beschreibt einen Wirkungseintritt der Sedation, die von Levome-thadon ausgelöst wird, von 2 bis 5 Minuten nach i.v. Injektion mit einer maximalen Wirkung kurz danach.

Der Zeitpunkt zu dem sich die Tiere in Brustbauchlage begeben ist ebenfalls vergleichbar mit Berichten Anderer (Ko et al. 2000; Kuusela et al. 2003).

Die gering- bis mittelgradige **Unruhe**, die die Tiere beider Gruppen gleichermaßen während der Einleitungsphase zeigen, ist vermutlich auf die ungewohnte Situation und Umgebung einer Tierklinik zurückzuführen, die für die Tiere Stress bedeutet. Sie besteht ebenfalls zum Zeitpunkt der präanästhetischen Untersuchung, zu dem die Tiere keinerlei medikamentellem Einfluss ausgesetzt sind. Auch in der Literatur finden sich keine Berichte über Unruhe nach Dexmedetomidininjektionen in dem eingesetzten Dosisbereich.

Obgleich in der Humanmedizin die **Intubation** unter der alleinigen Sedation von Dexmedetomidin möglich ist, so kommt es doch auch in solchen Fällen zu Abwehrreaktionen bzw. Reflexen wie Husten. Die applizierten Dexmedetomidindosen sowie die gemessenen Plasmakonzentrationen von Dexmedetomidin liegen dabei über den Üblichen, die bei der Sedation von Intensivpatienten erforderlich sind. Nach dem Eingriff berichtet keiner der Patienten über Unwohlsein (Kunisawa et al. 2010). Veterinärmedizinisch ist dieses Vorgehen unüblich, außerdem müsste dann auch eine Erhöhung der Dosis erfolgen. Die erst nach Injektion von Levomethadon eintretende Intubationsfähigkeit entspricht den Erwartungen (England, Clarke 1989; Ko et al. 2000; Selmi et al. 2003). Eine zusätzliche Vertiefung der Narkose durch Propofol ist für die Intubation nicht erforderlich.

Während der **Vorbereitungsphase** erwachen 8 von 30 Patienten (27 %) plötzlich aus der Narkose, so dass der Ablauf kurzzeitig unterbrochen werden muss um die Tiere zu fixieren, bis die Injektion von Propofol ihre Wirkung zeigt. Für eine Sedation mit Dexmedetomidin in einer unruhigen Umgebung (Transport zu CT und OP sowie Scheren und Lagerung) ist diese Beobachtung als typisch und nicht bemerkenswert einzustufen. Nach Kombination mit einem Opioid wäre jedoch zu erwarten, dass die Tiere sich in einem Stadium der tiefen und verlässlichen Sedation befinden (England, Clarke 1989). Die Anzahl von insgesamt 1 bis 2 Propofolinjektionen pro Patient in der Vorbereitungsphase und die dabei benötigte Dosis, ist aus, klinisch/physiologischer, praktischer sowie wirtschaftlicher Sicht als gut vertretbar einzustufen. Die relativ hohe Anzahl von Patienten, die plötzlich aus der Narkose hochschrecken (jeder 4. Patient), wirft jedoch die Frage auf ob eine höhere Dosierung von Dexmedetomidin oder l-Methadon sinnvoll wäre um eine tiefere Sedation bzw. Anästhesie zu erhalten. Dies ersparte den Tieren unnötigen Stress sowie dem Tierarzt zeitliche Verzögerung und gleichermaßen Stress. Mehrere Untersuchungen zeigen aber, dass bei steigender Dosierung von Dexmedetomidin nur die Dauer der Sedation verlängert wird, nicht aber die Sedationstiefe (Granhholm et al. 2007; Kuusela et al. 2000). Demnach und auch mit Hinblick auf die kardiovaskulären Nebenwirkungen ist eine höhere Dosierung des α_2 -Adrenorezeptoragonisten nicht sinnvoll. Eine Verlängerung des Intervalls zwischen der Injektion des Dexmedetomidins und der des l-Methadons, auf 30 Minuten erscheint eine weitere Lösungsmöglichkeit, um den Zeitpunkt der Maximalen Sedation nach intramuskulärer Injektion abzuwarten. Granhholm und Mitarbeiter geben dieses Zeitintervall für das Erreichen der maximalen Sedation an (siehe oben). Ob dies jedoch wirklich eine Lösung darstellt, ist fraglich, da auch in Gruppe IV, bei der nach Kuusela und Mitarbeitern (2000) die maximale Sedation erreicht sein sollte, das gleiche Problem ohne signifikanten Unterschied zu den IM Tieren auftritt.

Am ehesten erscheint eine Erhöhung der Levomethadondosis als sinnvoll. Mit 0,375 mg/kg KM ist die in dieser Studie gewählte Dosis im unteren Bereich der Empfehlung des Herstellers sowie den Angaben aus der Literatur, die bis zu 1 mg/kg KM gehen (Ammer, Potschka 2009; Erhardt et al. 2004). Eine genaue klinische Beobachtung des Patienten ist ebenfalls essenziell erforderlich, um Anzeichen nachlassender Anästhesietiefe zu bemerken und rechtzeitig mit Propofol gegenzusteuern.

Bei Betrachtung des Sedationsverlaufs sowie der endexpiratorischen Isoflurankonzentrationen (Abbildung 25 und Abbildung 26) während der **OP-Phase** zeigt sich, dass sie geprägt ist von einer Zunahme der Sedationstiefe mit Beginn der Isofluranzufuhr. Es gibt statistisch signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Sedation sowie der Menge an expiratorischem Isofluran, diese sind jedoch nur von geringgradiger Ausprägung und ohne klinische Bedeutung. Die Qualität der Narkose ist vollauf zufriedenstellend, so dass der geplante Eingriff ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden kann. Die maschinelle Beatmung ist problemlos möglich, die Tiere zeigen keinerlei Reaktionen auf die Umlagerung oder operative Manipulation, im Sinne einer Veränderung der Sedationstiefe, Zuckungen oder Ähnliches. Aufgrund der an verschiedenen Stellen beschriebenen deutlichen Reduktion der MAC nach Prämedikation mit Dexmedetomidin (Bloor et al. 1992; Nguyen et al. 1992), sollte darüber nachgedacht werden, ob die Isofluranzufuhr bei der untersuchten Medikamentenkombination reduziert werden kann. Eine genaue Bestimmung der MAC wird in dieser Arbeit nicht durchgeführt, da dies nicht zentrales Thema ist und den Umfang der Untersuchungen überschreitet. Daher ist ein genauer Vergleich mit den meisten anderen Studien nur bedingt möglich. Eine Studie von Kuusela und Mitarbeitern (2001) testet den Isofluranbedarf bei Beaglen nach Prämedikation mit Dexmedetomidin, allerdings unter experimentellen Voraussetzungen. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass bei einer Dosis von Dexmedetomidin 20 µg/kg KM eine maximale endexpiratorische Isoflurankonzentration von 0,4 % nötig ist, um eine Anästhesie aufrecht zu erhalten. Bei einer niedrigeren Dosis von 2 µg/kg KM ist der gemessene Isofluranwert deutlich höher (1,2 %), sodass zu erwarten wäre, dass bei der in dieser Studie verwendeten Dosis der benötigte Wert im Bereich dazwischen liegen könnte. Es fehlt in dieser Hinsicht an wissenschaftlichen Daten, die die Bedingungen einer invasiven Operation widerspiegeln.

Das in der **Aufwachphase** keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Sedation festzustellen ist, hängt vermutlich mit der Dauer der gesamten Untersuchung zusammen. Nach 210 Minuten ist, aufgrund der Pharmakokinetik, weder vom Dex-

medetomidin noch vom l-Methadon eine deutliche sedative Wirkung zu erwarten (Ammer, Potschka 2009; Ansah et al. 2000; Höllt, Allgaier 2009; Ingvast-Larsson et al. 2010; Kuusela et al. 2000). Betrachtet man die Aufwachphase der Tiere der vorliegenden Untersuchung, so zeigt sich, dass die Zeit, die die Tiere brauchen um die Geh- und Stehfähigkeit wieder zu erlangen, ab Zeitpunkt der Dexmedetomidininjektion ähnlich ist wie in der Untersuchung von Kuusela et al. (2003). Setzt man diesen Zeitpunkt in Relation zum Ende der Isofluranzufuhr, so sind die Tiere mit durchschnittlich 30 bis 35 min post OP deutlich schneller wieder stehfähig. Dies ist vor allem bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, dass zusätzlich l-Methadon verabreicht wird.

Kuusela et al. (2003) prämedizieren Beagle (n = 6) mit 10µg/kg KM i.m. und leiten die Anästhesie mit Propofol ein, danach erfolgt die Erhaltung mit Isofluran bzw. Propofoldauerinfusion. Die Hunde, bei denen die Anästhesie mit Isofluran erhalten wird, zeigen ein Wiedererlangen der Stehfähigkeit ca. 80 bis 90 Minuten nach Ende der Isofluranzufuhr, dies entspricht etwa 190 bis 200 Minuten nach der Dexmedetomidininjektion. Tieren, denen Propofol zur Erhaltung der Narkose verabreicht wird, brauchen erheblich länger um wieder stehen zu können. Etwa 110 bis maximal 160 Minuten nach Ende der Propofolinfusion und 220 bis maximal 270 Minuten nach Dexmedetomidininjektion. Granholm et al. (2007) stellen eine länger anhaltende Sedation nach i.m. Injektion im Vergleich zur i.v. Injektion von Dexmedetomidin fest, die sich 180 Minuten *post injectionem* zeigt. In anderen Studien mangelt es an einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum, der dem in dieser Untersuchung nahe käme.

In der überwiegenden Anzahl der Fälle (29 Hunde) verläuft die Aufwachphase schnell und komplikationslos. Lediglich ein Patient zeigt hochgradige Exzitationen und Hysterie, die mit einer einmaligen Injektion von Diazepam gut zu beherrschen sind. Dieser Hund ist als Einzelfall zu bewerten und hat keine statistische Relevanz für das untersuchte Anästhesieprotokoll.

4.2.3 Herzkreislaufveränderungen

4.2.3.1 Herzfrequenz

Genauere Daten für die physiologische Herzfrequenz beim Hund anzugeben, ist schwierig, da sie von unterschiedlichen Faktoren wie Körpergewicht, Rasse oder Tageszeit beeinflusst wird. Bei wachen Tieren spricht man ab einer Frequenz < 50 Schläge/min von einer Sinusbradykardie. Bei schlafenden Hunden können sogar Frequenzen zwischen 45 und 60 Schlägen/min gemessen werden (Tilley 2008). In der vorliegenden Untersuchung wird eine Ruhfrequenz

von 70 bis 130 Schlägen pro Minute als physiologisch angesehen (v. Engelhardt et al. 2000). Bei einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute wird Atropin verabreicht um einen weiteren Abfall auf kritisch niedrige Werte zu verhindern. Auch das vermehrte Auftreten von AV-Blöcken in der bradykarden Phase der Dexmedetomidinwirkung (Kuusela et al. 2002) soll so vermieden werden.

Der Abfall der Herzfrequenz, der in beiden Gruppen in den ersten Minuten der Untersuchung zu verzeichnen ist, ist charakteristisch für die Behandlung mit α_2 -Adrenorezeptoragonisten und wurde bereits in der Literaturübersicht zur Pharmakodynamik und Wirkung von Dexmedetomidin ausführlich erklärt (England, Clarke 1989; Kuusela et al. 2000; Kuusela et al. 2001b; Savola, Virtanen 1991; Schmeling et al. 1991) (Vergleiche hierzu auch Abbildung 8 und Abbildung 31). Untypisch ist der darauf folgende wellenartige Verlauf der Herzfrequenz. Er ist auf die Injektion von Atropin bzw. das im l-Polamivet[®] enthaltene Parasympatholytikum Fenpipramid zurückzuführen. Wie bereits oben erwähnt, existieren mehrere Untersuchungen zur Kombination von Anticholinergika (Atropin, Glycopyrolat) mit Dexmedetomidin mit ähnlichem Ergebnis. Es bestätigt sich, dass Anticholinergika ein wirksames Mittel gegen die durch Dexmedetomidin ausgelöste Bradykardie sind (Alibhai et al. 1996; Bloor et al. 1992; Short 1991; Vainio et al. 1989). Die Tachykardie, die sich in Kombination aus der Atropingabe, gefolgt von einer l-Polamivet[®]-Injektion innerhalb von weniger als 15 Minuten entwickelt, hält sich, mit einem Mittelwert von 143 ± 87 Schläge/min (Gruppe IV) bzw. 148 ± 43 Schlägen/min (Gruppe IM), im selben Rahmen wie auch in der Untersuchung von Alibhai et al. (1996). Die Höhe des Mittelwertes der Herzfrequenz ist nicht bedenklich, jedoch ist nicht zu vergessen, dass es, wie anhand der Standardabweichung zu sehen ist, in beiden Gruppen mehrere Patienten gibt, die deutlich über diesem Mittelwert liegen. Die maximale Herzfrequenz, die gemessen werden kann, liegt bei 231 Schlägen/min. Bloor und Mitarbeiter 1992 finden bei der Kombination mit Anticholinergika eine maximale Herzfrequenz bei Hunden im Bereich von 169 ± 14 Schlägen/min.

Tachyarrhythmien, wie sie von Short (1991) und Alibhai et al. (1996) beschrieben werden, können in der hier dargelegten Untersuchung lediglich als Ausnahme festgestellt werden, jedoch kann ihr Fehlen auch nicht nachhaltig bewiesen werden, da aus technischen Gründen keine EKG-Kontrolle in den ersten zwei Phasen durchgeführt werden kann. Das Gleiche gilt für Bradyarrhythmien und AV-Blöcke, die in der Literatur in Zusammenhang mit α_2 -Adrenorezeptoragonisten beschrieben werden, jedoch hier nicht in Erscheinung treten. Lediglich der Puls, der subjektiv zeitweise als unregelmäßig eingeschätzt wird, gibt einen Hinweis auf das Vorhandensein dieser kardiologischen Beeinträchtigung. Short (1991) beschreibt geringere

Herzrhythmusstörungen wenn Atropin vor Medetomidin injiziert wird, um der entstehenden Bradykardie vorzubeugen, sodass dies ein alternatives Behandlungsschema zur Injektion von Atropin, erst bei Auftreten exzessiver Bradykardie, sein kann. Alibhai et al. (1996) sehen, mit Hinblick auf die sich entwickelnde Hypertension den routinemäßigen Einsatz von Atropin kritisch und beschränken ihn auf die Fälle, in denen akute Lebensgefahr durch die niedrige Herzfrequenz besteht. In der vorliegenden Untersuchung ist der Einsatz von Atropin eben auf solche Fälle beschränkt, und nur Tiere, die eine Herzfrequenz unter 50 Schlägen/min aufweisen, erhalten Atropin. Trotzdem zeigt Tabelle 10 sehr deutlich, wie häufig (in 87 % der Fälle mindestens eine Injektion) in beiden Gruppen die Gabe von Atropin nötig ist. Da auch bei den hier untersuchten Hunden eine Hypertension in Erscheinung tritt, erscheint die routinemäßige Kombination von α_2 -Adrenorezeptoragonisten mit Atropin tatsächlich kritisch. Zumindest ist es die Kombination von Atropin und Fenpipramid kurz hintereinander. Alternativ zu der Atropingabe erscheint eine Reduktion der Dexmedetomidindosis von potenziellem Nutzen. Wie bereits beschrieben, sind die kardiovaskulären Nebenwirkungen der α_2 -Adrenorezeptoren dosisabhängig (Ansah et al. 1998; Kuusela et al. 2000; Sabbe et al. 1994), sodass bei einer geringen Dosis eine zusätzliche Atropininjektion vor der Applikation des Fenpipramids unnötig werden könnte. Dem widerspricht jedoch eine weitere Studie an 12 Hunden, in der gezeigt wird, dass die Ausprägung der Bradykardie nicht signifikant von der Medetomidindosis abhängt (Ko et al. 2001).

Der schnellere Abfall der Herzfrequenz in Gruppe IV begründet sich, wie auch die schneller eintretende Sedation in dieser Gruppe, durch die Pharmakokinetik mit dem unterschiedlich schnellen Anfluten des Dexmedetomidins im Plasma (Kuusela et al. 2000; Salonen 1989).

Der weitere unterschiedliche Verlauf der Herzfrequenz zwischen den Behandlungen in der Phase 1 ist nicht ganz einfach zu erklären. Beide Gruppen erhalten dieselbe Menge an Dexmedetomidin, I-Polamivet[®] und Atropin und trotzdem liegt die Frequenz der Gruppe IM niedriger. Da dieser Effekt statistisch signifikant, mit einem p-Wert < 0,05, nachweisbar ist, scheint die intravenöse Injektion der intramuskulären überlegen zu sein. Nach dem initialen Abfall der Herzfrequenz liegt sie in den ersten 15 Minuten der Behandlung in der Gruppe IV zwischen 70 und 110 Schlägen/min, während sie in der Gruppe IM deutlich niedriger zwischen 50 und 70 Schlägen/min liegt. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der Untersuchung von Granholm et al. (2007), die keinen Unterschied im Vergleich der i.m. mit der i.v. Applikation, der gleichen Dosis von $375\mu\text{g}/\text{m}^2$ KO, wie sie hier eingesetzt wird, finden. Der langsame Abfall der Herzfrequenz über den Verlauf der **P2** und **P3** ist auf die langsam nachlas-

sende Wirkung des Atropins bzw. Fenpipramids zurückzuführen. Betrachtet man die Dauer der einzelnen Phasen (Tabelle 7), so sieht man, dass die P2 etwa 50 bis 60 Minuten dauert. Bei Betrachtung von Tabelle 10 wiederum ist zu sehen, dass in jeder Gruppe nur bei 7 % der Tiere eine Atropininjektion erfolgen muss. Während der OP sind es dahingegen mit 33 % in jeder Gruppe deutlich mehr Tiere. Dies geht einher mit den Ergebnissen von Alibhai et al. (1996), Ko et al. (2001) und Vainio (1989), die eine Zeit von 50 bis 60 Minuten angeben, in denen ein Anticholinergikum die durch Dexmedetomidin ausgelöste Bradykardie aufhebt.

Der statistisch signifikante ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der dritten Phase ist ohne klinische Bedeutung. Der Mittelwert beider Gruppen zeigt eine Herzfrequenz von etwa 70 Schlägen pro Minute (Gruppe IV: 74 ± 20 Schläge/min, Gruppe IM: 68 ± 13 Schläge/min) und die Menge an Atropininjektionen in dieser Phase ist ebenfalls identisch.

Die Ergebnisse der **Aufwachphase** sind ähnlich derer anderer Untersuchungen, bei denen ein Anstieg der Herzfrequenz mit Abnahme der Sedation und Zunahme der Aktivität und Bewegung der Tiere zu beobachten ist (Kuusela et al. 2002).

Dass die Injektion des Antagonisten Atipamezol keinen erkennbaren Effekt aufweist, liegt vermutlich an der langen Dauer der Untersuchung, bei der die Aufwachphase ca. 180 bis 210 Minuten nach der Injektion des α_2 -Adrenorezeptoragonisten stattfindet. Im Versuch von Kuusela et al. (2002) und Kuusela et al. (2003) wird den Tieren Dexmedetomidin $10 \mu\text{g/kg KM}$ i.m. alleine oder in Kombination mit einer 60-minütigen Anästhesie mit Propofol Dauerinfusion oder Inhalation von Isofluran verabreicht. Die Tiere erhalten keinen Antagonisten und keine Anticholinergika. Es zeigt sich, dass nach einer ausgedehnten Phase der Bradykardie, 3 Stunden nach Injektion von Dexmedetomidin die Herzfrequenz auch ohne Antagonisierung wieder ansteigt. Zum Ende des Untersuchungszeitraums nehmen also die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Dexmedetomidin von alleine ab.

4.2.3.2 Blutdruck

Der initiale Blutdruckanstieg in den ersten 5 Minuten, der in Gruppe IV signifikant ($p < 0,05$) deutlicher ausgeprägt ist, entspricht dem Normalfall bei einer Behandlung mit α_2 -Adrenorezeptoragonisten, und wurde bereits ausführlich erklärt (England, Clarke 1989; Kuusela et al. 2000; Kuusela et al. 2001a; Savola 1989; Schmeling et al. 1991). Vermutlich ist auch hier die Pharmakokinetik mit verzögerter Resorption aus dem Gewebe für die schneller eintretende und stärkere Hypertension in Gruppe IV verantwortlich.

Das Ausbleiben des Blutdruckabfalls und stattdessen dessen weiterer Anstieg zum Ende der Einleitungsphase wird, wie auch die Tachykardie (siehe Seite 101), durch den Einfluss von Atropin bzw. Fenpipramid verursacht (Alibhai et al. 1996; Bloor et al. 1992; Ko et al. 2000). Normalerweise fällt die Herzfrequenz, reguliert durch den Barorezeptorreflex, kurz nach dem Blutdruckanstieg ab. So reguliert der Körper den Blutdruck, trotz einer massiven peripheren Vasokonstriktion, runter (Schmelting et al. 1991; Vainio, Palmu 1989). Wird durch die Injektion eines Anticholinergikums die Herzfrequenz auf einem stabilen Level gehalten, so bleibt auch der Blutdruck auf einem stabil hohen Niveau und fällt erst bei nachlassender Wirkung des Anticholinergikums, des α_2 -Adrenorezeptoragonisten oder dessen Antagonisierung.

Der erreichte Maximalwert des systolischen Blutdrucks von 198 ± 33 mmHg (IV) bzw. 185 ± 29 mmHg (IM) liegt unterhalb der in der Literatur angegebenen Werte und wird auch mit 20 bis 25 Minuten post Dexmedetomidinjektion bzw. 5 bis 10 Minuten nach Fenpipramid früher erreicht. Eine zeitliche Relation zur Atropininjektion anzugeben, ist nicht möglich, da sie nach Bedarf (HF < 50 Schläge/min) und somit bei allen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgt. Alibhai et al. (1996) verabreichen $20 \mu\text{g/kg KM}$ Dexmedetomidin i.m. gleichzeitig mit $0,03 \text{ mg/kg KM}$ Atropin und stellen maximale Werte von 240 mmHg für den systolischen Blutdruck 30 Minuten *post injectionem* fest. Ko und Mitarbeiter (2001) injizieren Hunden Atropin ($0,04 \text{ mg/kg KM i.m.}$) 10 Minuten vor Medetomidin (entsprechend einer Dexmedetomidindosis von 20 und $10 \mu\text{g/kg KM i.m.}$) und stellen ebenfalls einen Anstieg des Blutdrucks bereits in den ersten 5 Minuten nach Medetomidinabgabe fest. Die sich entwickelnde Hypertension erreicht Maximalwerte 10 - 15 Minuten nach Dexmedetomidin und fällt dann langsam ab. Bis zum Ende des Überwachungszeitraums bei 60 Minuten nach Dexmedetomidin bzw. 70 Minuten nach Atropin ist eine deutliche Hypertension festzustellen. Die gemessenen maximalen Werte liegen bei etwa 260 mmHg (systolisch), 200 mmHg (mittlerer) 170 mmHg (diastolisch) und somit deutlich über den in der vorliegenden Studie gefundenen Werten.

Rückschlüsse auf den Grund für den weniger ausgeprägten Blutdruckanstieg in der vorliegenden Untersuchung sind schwierig zu ziehen. Die gewählte Dexmedetomidindosis liegt im Bereich der Dosis aus der Untersuchung von Ko et al. (2001) und nur wenig unter der von Alibhai (1996). Eine mögliche Erklärung können auch Unterschiede in der Messtechnik sein. In Phase 1 wird der Blutdruck oszillometrisch also nicht-invasiv gemessen. Im Gegensatz dazu messen Ko et al. invasiv an der *Arteria dorsalis pedis* und Alibhai, ebenfalls invasiv, an der *Arteria femoralis*.

Die Dosis der Anticholinergika zu vergleichen, ist schwierig und von fraglichem Nutzen, da sie zu unterschiedlichsten Zeitpunkten verabreicht werden und hier eine Kombination von Atropin und Fenpipramid vorliegt, während die anderen Autoren nur Atropin verwenden.

In **Phase 2** und **3** fällt der Blutdruck kontinuierlich ab, sodass ab dem Ende der Phase 2 bereits Werte im Bereich der Normotension erreicht werden. Dies geschieht relativ zeitgleich mit einem Abfall der Herzfrequenz (vergleiche vorhergehender Unterpunkt) sodass die Rückkehr zu einem physiologischen Blutdruck vermutlich mit nachlassender Wirkung der Anticholinergika zusammenhängt. Die Angaben für die Dauer der Atropinwirkung reichen von einer halben Stunde bis hin zu einer Stunde (Alibhai et al. 1996; Erhardt et al. 2004; Ko et al. 2001). Eine weitere Erklärung ist die Zufuhr von Isofluran, das blutdrucksenkende Eigenschaften, durch die hervorgerufene Vasodilatation, besitzt. Auch in Kombination mit Propofol kann es zu einem Abfall des Blutdrucks kommen (Kuusela et al. 2001a). Die Menge an injiziertem Propofol ist sehr gering und geschieht in der Vorbereitungsphase. Daher ist eine dauerhafte Beeinflussung des Blutdrucks während der OP durch Propofol unwahrscheinlich.

In **Phase 4** steigt der Blutdruck in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$) an. Etwa ab dem Injektionszeitpunkt von Atipamezol ist dieser Anstieg deutlich zu erkennen. Für den systolischen Blutdruck der Gruppe IM ist der Anstieg signifikant ($p < 0,05$) stärker ausgeprägt als in der Gruppe IM. Die Injektion des α_2 -Adrenrezeptorantagonisten ist eine Erklärung für den Blutdruckanstieg (Savola 1989). Ob hier wirklich die Ursache liegt, ist jedoch fraglich. Zwar hebt Atipamezol jegliche Wirkung des Dexmedetomidins auf, ohne dabei selbst klinische Wirkung zu entfalten, (Bloor et al. 1992; Correa-Sales et al. 1992a; Correa-Sales et al. 1992b; Doze et al. 1989; Granholm et al. 2007 Savola 1989) (siehe Antagonisierung Seite 13), jedoch ist zu einem Zeitpunkt ca. 180 Minuten nach Injektion von Dexmedetomidin die Wirkung nur noch marginal ausgeprägt (Kuusela et al. 2002; Kuusela et al. 2003). Eine andere Erklärung könnte die Zunahme der Aktivität der Tiere sein, die mit Kopfheben und Extubation meist schon vor Atipamezol zu beobachten ist. Der Zusammenhang zwischen ansteigendem Blutdruck und Zunahme der Aktivität ist analog zu sehen zum Anstieg der Herzfrequenz und der Aktivität (Kuusela et al. 2002), wie es bereits weiter oben beschrieben ist.

4.2.4 Respiratorische Veränderungen

4.2.4.1 Atemfrequenz, Kapnographie, Sauerstoffsättigung, Blutgasparameter

Die Reduktion der **Atemfrequenz in der Einleitungsphase** entspricht den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die eine geringe bis mäßige Atemdepression von Dexmedetomidin feststellen (Ansah et al. 1998; Bloor et al. 1992; England, Clarke 1989; Gomez-Villamandos et al. 2006). Das Minimum der Atemfrequenz von 5 Zügen/min (IV) und 9 Zügen/min (IM) bestätigt diese geringe Atemdepression, die unbedenklich ist.

In der **Vorbereitungsphase** steigt trotz der Kombination mit einem Opioid die Atemfrequenz in beiden Gruppen wieder an, auf 19 ± 9 Züge/min, dieser Wert ist jedoch unter Vorbehalt zu sehen. In Gruppe IV muss in 40 % (6 Tiere) und in Gruppe IM in 47 % (7 Tiere) der Fälle zeitweise eine manuelle Beatmung durchgeführt werden, da diese Tiere einen Atemstillstand länger als 30 Sekunden zeigen. Betrachtet man den gleichzeitig signifikant ($p < 0,001$) ansteigenden Wert der endexpiratorischen **CO₂-Konzentration** (max. IV: 6,2 % bzw. IM: 6,7 %), so bestätigt sich, dass vor allem die hyperkapnische Stimulation der Atmung unterdrückt wird (Lerche, Muir 2004; Nguyen et al. 1992; Schmeling et al. 1991).

Auch der deutliche Abfall der mittels **Pulsoxymetrie** gemessenen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins während P1 mit konstant tiefen Werten während P2 (Abbildung 50) spiegeln die Verstärkung der Atemdepression von Dexmedetomidin durch das Opioid l-Methadon wieder. Opioide reduzieren die Reaktion des Atemzentrums auf eine hypoxische Stimulation (Kafer, Sugioka 1981). England und Clarke (1989) kombinieren Medetomidin (entsprechend einer Dexmedetomidindosis von 10 / 20 µg/kg KM i.m. und i.v.) mit einer Bolusinjektion von Fentanyl 2 µg/kg KM i.v. und sehen eine Atemdepression, die sich vor allem in Veränderung der Blutgasparameter widerspiegelt.

Wie bereits bei der Diskussion der Methoden dargelegt (Seite 93), sind die Ergebnisse der Pulsoximetrie sehr störanfällig und auch in dieser Untersuchung zeigt sich in 50 bis 60 % der Fälle eine Störung der Messung. Diese kommt durch die von Dexmedetomidin ausgelöste, massive Vasokonstriktion der peripheren Gefäße zustande (Alef, Oechtering 1994; Savola 1989; Schmidt-Oechtering et al. 1989; Schmeling et al. 1991). Vergleicht man den Wert, der mittels Blutgasanalyse bestimmten Sauerstoffsättigung von 90 ± 12 % IV bzw. 92 ± 9 % IM während der P2, mit dem globalen Mittelwert der Pulsoxymetrie von 85 %, so zeigt sich, dass die Werte zwar nahe beieinander liegen, jedoch der tatsächliche Wert der Blutgasanalyse wirklich höher ist als der der Pulsoxymetrie. Der gemessene Sauerstoffpartialdruck in dieser Phase ist mit 200 mmHg ausreichend hoch.

Während der **P3** sind die Veränderungen der Atemfrequenz, der endexpiratorischen CO₂-Konzentration und der Sauerstoffsättigung maßgeblich beeinflusst von der maschinellen Beatmung mit 100 % Sauerstoff während der Operation. Im Absinken der Sauerstoffsättigung (Minimum: 90 %) und dem Anstieg des Kapnografiewertes (max. 5,7 %) sowie der Atemfrequenz zum Ende der P3 und Beginn der P4 zeigt sich die Umstellung von maschineller- auf Spontanatmung. Die gemessenen Werte liegen im Referenzbereich und sind physiologisch für diese Situation.

Die Veränderungen der **Blutgasparameter** (arterieller Blut- pH, CO₂-Partialdruck, O₂-Partialdruck und Bikarbonatkonzentration) bestätigen die nicht invasiv gemessene Depression der Atmung durch Dexmedetomidin bzw. die Beeinflussung durch die maschinelle Beatmung mit reinem Sauerstoff während der Operation. In der Vorbereitungsphase verursacht die Atemdepression von Dexmedetomidin und l-Methadon eine Hyperkapnie (CO₂-Partialdruck > 43 mmHg) und respiratorische Azidose. Die Gegenregulation des Körpers lässt die Bikarbonatkonzentration geringgradig ansteigen. Der statistisch nachweisbare Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist nur gering und ohne klinische Bedeutung (Silverstein et al. 2009). Durch die maschinelle Beatmung wird während der P3 vermehrt CO₂ abgeatmet und der pH sinkt, sodass ab der dritten Messung (Umlagerung) keine Azidose mehr feststellbar ist (DiBartola 2006; Silverstein et al. 2009; v. Engelhardt et al. 2000). Zum Ende der Anästhesie bzw. Operation, mit Wiedererlangen der Spontanatmung entsteht eine erneute Hyperkapnie und der pH sinkt innerhalb des Referenzbereichs. Die Zufuhr von reinem Sauerstoff während der OP verursacht den starken Anstieg des O₂-Partialdrucks, der dann zum Ende der Anästhesie wieder abnimmt.

Die Schwankungen im Baseexcess bewegen sich in beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereiches von -2 bis +2 (Silverstein et al. 2009).

4.2.4.2 Zyanose

Die häufig auftretende vorübergehende Zyanose (IV: 73 %, IM: 47 %) wird häufig in Verbindung mit Dexmedetomidin beobachtet. England und Clarke (1989) sehen den Grund in der massiven Vasokonstriktion bei gleichzeitig niedrigem Herzauswurf, was eine Verlangsamung des peripheren Blutstroms mit gesteigerter Sauerstoffextraktion zur Folge hat. Die Zyanose sieht er also als Zeichen eines niedrigen O₂-Gehalts im venösen Blut, nicht im arteriellen. Auch Granholm und Mitarbeiter (2007) stellen bei mehreren Hunden eine Zyanose fest. Die von ihnen untersuchten Hunde werden mit Dexmedetomidin alleine oder in Kombination mit Ketamin oder Butorphanol behandelt. In allen Gruppen werden bei einzelnen Tieren bläu-

liche Schleimhäute festgestellt, bei einigen dieser Tiere tritt ebenfalls eine schwere Hypoxie auf. Da auch diese Arbeitsgruppe die Problematik sieht, zwischen wahrer Hypoxie und Farbveränderung der Schleimhäute durch hämodynamische Veränderungen zu unterscheiden, empfehlen sie Patienten, die mit Dexmedetomidin behandelt werden, stets zusätzlich Sauerstoff zuzuführen.

Das Ergebnis der vorgestellten Studie zeigt gleichermaßen eine hohe Inzidenz von zyanotischen Schleimhäuten bei grenzwertig niedriger Sauerstoffsättigung, sodass der Empfehlung von Granholm et al. (2007) beizupflichten ist.

4.2.5 Körperinnentemperatur

Die Basiswerte für die Körperinnentemperatur liegen mit 38,8 - 38,9 °C in einem Bereich, der für Hunde in der ungewohnten Umgebung einer Klinik, als physiologischen anzusehen ist. In der Gruppe IV kommt es zu einem geringgradigen Anstieg der Temperatur um 0,3 °C (Tabelle 12). Dieser Anstieg wird auch in der Literatur beschrieben und ist normalerweise auch bei i.m. Applikation vorhanden (Becker 1995). Simon et al. (1989) können eine geringgradig deutlichere Zunahme der Körperinnentemperatur nach i.v. Injektion als nach der i.m. Applikation feststellen. Eine mögliche Erklärung für den Anstieg der Temperatur könnte die Vasokonstriktion darstellen, die es dem Körper erschwert Wärme abzugeben (Becker 1995; Rommel 1983).

Tabelle 12 Körperinnentemperatur

*Die Tabelle zeigt die wichtigsten Eckpunkte der Veränderung des Mittelwerts der rektal gemessenen Körperinnentemperatur (Körperinnent.) in Grad Celsius (°C). * zeigt einen signifikant höheren Maximalwert der Gruppe IV ($p < 0,0001$). Dieser wird in der Einleitungsphase gemessen.*

	Temperatur(°C) Gruppe IV (n = 15)	Temperatur(°C) Gruppe IM (n = 15)
Basiswert	38,9 ± 0,4	38,8 ± 0,5
Anstieg in den ersten 15 min	0,34	0
Maximum	39,14 ± 0,3*	38,83 ± 0,4
Abfall bis zum Untersuchungsende	3,12	3,0
Minimum	36,02 ± 1	35,83 ± 1,4

Der Temperaturabfall im Verlauf der Narkose ist ebenfalls eine häufige Beobachtung bei länger andauernden Anästhesien bei Hunden und Katzen (Becker 1995; Lombard et al. 1989; Versteegen et al. 1989). Niedrige Körperinnentemperaturen können den Metabolismus ver-

langsamen und so zu verzögerten Erholungsphasen führen (Becker 1995; v. Engelhardt 2000). Die in dieser Studie erreichten Minimalwerte sind jedoch unbedenklich. Dies bestätigen auch die kurzen Aufwachphasen genauso wie die Körperinnentemperatur die zum Ende des Untersuchungszeitraums erneut ansteigt.

4.2.6 Elektrolythaushalt, Hämatokrit, Harnstoff

Die Schwankungen des Elektrolythaushaltes, des Hämatokrits und der Harnstoffkonzentration bewegen sich zum Großteil im Bereich der jeweiligen Referenzwerte und stellen keine Kontraindikation für das gewählte Narkoseregime dar.

5 Klinische Schlussfolgerung

Bei den positiven Eigenschaften des vorgestellten Anästhesieprotokolls stehen die sedativen Eigenschaften im Vordergrund. Sowohl die intravenöse als auch die intramuskuläre Injektion von Dexmedetomidin wird gut toleriert und führt zu einer verlässlichen Sedation, in der sich die Patienten problemlos manipulieren lassen. In Kombination mit Levomethadon wird eine geringe Menge an Propofol bzw. Isofluran benötigt um das Toleranzstadium zu erhalten, sodass operative Eingriffe ohne Probleme durchgeführt werden können. Eine weitere positive Eigenschaft ist die kurze Aufwachphase mit schnellem Wiedererlangen der Geh- und Stehfähigkeit bereits 17 min nach Ende des operativen Eingriffs. Als negativ schlägt das relativ häufige und vor allem plötzliche Aufwachen in der Vorbereitungsphase zu Buche. Daher ist über eine höhere l-Methadondosis zu diskutieren und das genaue klinische Monitoring erhält besondere Bedeutung.

In Bezug auf die Herzkreislaufveränderungen sind vor allem die massive Vasokonstriktionen und der Abfall der Herzfrequenz ein Problem, was das vorgestellte Narkoseprotokoll nicht vollständig löst. Da in 87 % der Fälle die Herzfrequenz so schnell und massiv abfällt, ist bereits vor der Injektion des l-Polamivet[®] die Gabe von Atropin nötig, sodass es in einigen Fällen zu Exzesstachykardien und bei allen Tieren zu einer andauernden Hypertension kommt. Aus diesen Gründen ist über Reduktion der Dosis des Dexmedetomidins nach zudenken, um evtl. einer Atropininjektion vor l-Polamivet[®] aus dem Weg zu gehen und somit die kardiovaskulären Nebenwirkungen zu reduzieren. Eine weitere Lösung wäre der Einsatz eines Präparates, das Levomethadon aber kein Anticholinergikum enthält, um die Gabe dieser, die Herzfrequenz anhebenden Medikamente besser auf den Bedarf des einzelnen Patienten abzustimmen.

Leider ist zurzeit in Deutschland kein Präparat für die Veterinärmedizin auf dem Markt, welches diese Anforderungen erfüllt.

Die Atemdepression beider Medikamente, die durch die beiden Medikamente wechselseitig verstärkt wird, stellt ein weiteres Problem dieses Anästhesieschemas dar, wie es die Häufigkeit der Intervention durch manuelle Beatmung und zusätzliche Sauerstoffzufuhr zeigen. Die Hyperkapnie sowie die respiratorische Azidose bewegen sich in einem klinisch noch vertretbaren Rahmen. Ein größeres Problem ist die Versorgung des Patienten mit ausreichend Sauerstoff und die gleichzeitige Schwierigkeit unter Praxisbedingungen nicht invasiv, mit Hilfe der Pulsoxymetrie, die Sauerstoffsättigung zuverlässig kontrollieren zu können. Daher ist die routinemäßige Zusatzversorgung der Patienten mit Sauerstoff während der gesamten Anästhesie dringend anzuraten, was natürlich mit höheren Kosten und Aufwand verbunden ist.

Beim Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen zeigt sich bei gleicher Dosis kein eindeutiger, klinisch relevanter Vorteil einer Behandlungsform gegenüber der anderen. Die intramuskuläre Applikation bietet natürlich den großen Vorteil, dass sie bei nicht kooperativen Patienten einfach angewendet werden kann und so der Stress für Patient und Tierarzt reduziert wird und nicht „handlebare“ Tiere problemlos behandelt werden können.

Abschließend kann festgestellt werden, dass aus klinischer Sicht keine zwingenden Gründe gefunden werden können, die gegen den Einsatz der vorgestellten Medikamentenkombination sprechen. Um das Anästhesieschema zu optimieren, sollten weitere Untersuchungen erfolgen, um die optimale Dosisabstimmung zu erreichen mit einer geringeren Dexmedetomidindosis, einem reduziertem Isofluranbedarf sowie einer geringgradig höheren l-Methadonmenge. Aufgrund der ausgeprägten kardiovaskulären Nebenwirkungen sowie der Atemdepression ist in jedem Fall bei Anwendung des Protokolls auf ein genaues Monitoring der Vitalparameter sowie eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu achten. Als klarer Vorteil zeigen sich in jedem Fall die guten sedativen Eigenschaften in der Einleitungsphase und die kurzen Aufwachzeiten post OP.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es unter klinischen Bedingungen die Kombination des α_2 -Adrenorezeptoragonisten Dexmedetomidin (Dexdomitor[®]) mit dem Opioid Levomethadon (I-Polamivet[®]) zu untersuchen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Eignung dieses Protokolls unter klinisch-physiologischen und praktischen Gesichtspunkten sowie eventuellen Vor- oder Nachteilen der intravenösen versus der intramuskulären Applikationsart.

In die Studie werden 30 Hunde beliebiger Rassen und beider Geschlechter einbezogen, die aufgrund eines Standardeingriffs (Computertomographie der Ellbogengelenke mit anschließender Arthroskopie) vorgestellt werden. Alle Tiere können nach der präanästhetischen Untersuchung in die ASA-Risikogruppen 1 oder 2 eingeordnet werden. Die Hunde werden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe IV erhält Dexmedetomidin in einer Dosierung von $375 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche intravenös injiziert. Dem folgt nach 15 Minuten eine intravenöse Injektion von I-Methadon, in einer Dosierung von $375 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpermasse. Gruppe IM erhält Dexmedetomidin in der derselben Dosierung intramuskulär. Es folgt eine CT-Untersuchung der Ellbogen, das Legen eines arteriellen Zugangs und die Operation. Reicht die Anästhesietiefe präoperativ nicht aus, so wird Propofol nach Bedarf injiziert. Während der Operation erfolgt die Erhaltung der Anästhesie mit Isofluran. Bei Ankunft im Aufwachraum wird den Tieren Atipamezol in einer Dosierung von $750 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche intramuskulär injiziert und die Tiere werden weiter beobachtet, bis zum Erlangen der Geh- und Stehfähigkeit.

Während des gesamten Untersuchungszeitraums werden Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, Sedationstiefe und allgemeine Beobachtungen erfasst. Nach Legen des arteriellen Zugangs erfolgt mehrfach eine Analyse der arteriellen Blutgasparameter. Bei Abfall der Herzfrequenz unter 50 Schlägen/min wird den Tieren Atropin in einer Dosis von $0,1 \text{ mg}/\text{kg}$ KM injiziert.

Die zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellten statistisch signifikanten Unterschiede sind dennoch von klinisch untergeordneter Bedeutung. Die intramuskuläre Injektion führt zwar zu einer verzögert eintretenden Sedation, die jedoch innerhalb der ersten 15 Minuten eine ausreichende Tiefe erlangt.

Beide Behandlungen führen zu einer vollauf zufriedenstellenden Sedation und Anästhesie. Die Intubation und das Legen eines arteriellen Katheters sind problemlos möglich. Größere und lang andauernde operative Eingriffe können ebenfalls problemlos durchgeführt werden.

Die Aufwachphase verläuft in 29 Fällen komplikationslos schnell ab. Die Tiere sind durchschnittlich 17 Minuten nach Ende der Operation wieder geh- und stehfähig.

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen im Sinne einer Bradykardie, die kurz nach Injektion des Dexmedetomidins auftreten, machen in 87 % der Fälle eine 1 bis 3-malige Injektion von Atropin notwendig. In Kombination mit dem im l-Polamivet[®] enthaltenen Fenpipramid entsteht eine Tachykardie mit Maximalwerten bis zu 220 Schlägen/min und eine anhaltende Hypertension. Aufgrund dieser Entwicklung ist das hier angewendete Dosisschema zu überdenken. Und weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob eine Reduktion der Dexmedetomidindosis die initiale Bradykardie so sehr abschwächt, dass vor Injektion des l-Polamivet[®], keine zusätzliche Atropingabe zu erfolgen braucht.

Die Kombination von Dexmedetomidin mit einem Opioid führt zu einer deutliche Atemdepression. Diese äußert sich in einer Globalinsuffizienz, mit Hyperkapnie (Anstieg der endexpiratorischen CO₂-Konzentration, Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdrucks und respiratorische Azidose), Hypoxie im Sinne einer reduzierten Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und reduzierter Atemfrequenz bis zum zeitweiligen Atemstillstand. Daher ist es in der Vorbereitungsphase nötig, 13 Hunde kurzzeitig manuell zu beatmen und 18 Tieren zusätzlich Sauerstoff zuzuführen. Aus diesen Gründen ist zu empfehlen, den Tieren stets prophylaktisch zusätzlichen Sauerstoff zuzuführen und die Möglichkeiten für die manuelle oder maschinelle Beatmung bereitzuhaben und im Ernstfall rechtzeitig einzugreifen.

Alles in allem sprechen keine zwingenden Gründe gegen die getestete Anästhesie, jedoch sollten weitere Studien zur Optimierung der Dosis und Reduktion der Nebenwirkungen erfolgen.

7 Summary

Intramuscular and intravenous anesthesia with Dexmedetomidine and Levomethadone in dogs

It is the goal of this study to further analyze the combination of the α_2 -adrenoreceptoragonist Dexmedetomidine (Dexdomitor[®]) and the opioid Levomethadone (l-Polamivet[®]) under clinical conditions. At this, special attention is paid to the suitability of this protocol in clinical-physiological and practical aspects and furthermore to the evaluation of advantages or disadvantages of the intravenous versus the intramuscular application, that may occur.

Thirty dogs of any breed and both sexes are included in this study. These patients are administered to the veterinary clinic for a standard surgical procedure (CT of the elbow and subsequent arthroscopy of this joint). All animals can be allocated to the ASA Group 1 or 2 after a preanesthetic examination. Dogs in group IV are being administered a dose of 375 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ body-surface Dexmedetomidine intravenously, followed by an intravenous injection of l-Methadone, in a dosage of 375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body-mass, 15 minutes later. Dogs in group IM are being administered Dexmedetomidine intramuscularly at the same dose-level. Following this, comes a CT-examination of the elbow, a catheter is put into the *Arteria dorsalis pedis* and the operation is performed. In cases when depth of anesthesia is not sufficient, Propofol is administered up to its action. During the operation anesthesia is maintained with Isoflurane. Arriving in the recovery room Atipamezol, in a dose of 750 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ body surface, is injected intramuscularly and the patients are further monitored until they recover the ability to stand and walk.

During the whole study period heart rate, respiratory rate, blood pressure, depth of anesthesia and general examinations are being recorded. After the catheter is put into the artery, blood samples are drawn and analyzed on a regular base. In case of a drop in heart rate below 50 beats/min, the dogs receive an injection of Atropine (0,1mg/kg body-mass).

The statistical significant differences between treatment groups are of clinical inferior relevance. The intramuscular injection of Dexmedetomidine leads to a delayed onset of sedation, but within 15 minutes an adequate depth of anesthesia is reached in this group as well.

Both treatments lead to a completely satisfying sedation and anesthesia. Intubation, arterial catheterization and greater, long lasting surgeries can be performed without any problem. In 29 of the cases the recovery period continues quickly and without complications. The average

recovery time in which dogs regain the ability to stand and walk is 17 minutes after the end of the operation.

In 87 %, the secondary reactions, mainly the bradycardia, make 1 to 3 injections of Atropine indispensable. The combination with Fenpipramid, which is included in the I-Polamivet[®], a tachycardia up to 220 beats/min and a lasting hypertension are provoked. Because of these side effects the introduced anesthetic protocol should be reconsidered and further research needs to demonstrate if a reduction in the dosage of Dexmedetomidine attenuates the initial bradycardia as much, that an injection of Atropine, before the administration of I-Methadone, becomes unnecessary.

The combination of Dexmedetomidin with an Opioid leads to a broad respiratory depression. A global respiratory insufficiency evokes, with hypercapnia (ascent in end expiratory CO₂-concentration, ascent of the arterial CO₂-partial pressure and a respiratory acidosis), hypoxia (decline in the oxygen saturation of the hemoglobin) and reduced respiratory frequency extending to a temporary apnea. Therefore 12 dogs have to be ventilated manually and for 18 dogs additional oxygen has to be provided, during the preparation period. For these reasons additional oxygen should be provided as a matter of routine and equipment for manual or mechanical ventilation should always be ready to hand in order to intervene in time, if necessary.

All in all there are no compelling reasons that stand against the tested anesthetic protocol, but further research needs to be done to optimize the doses and reduce the side effects.

8 Literaturverzeichnis

- Aghajanian, G. K.; VanderMaelen, C. P. (1982)
Alpha 2-adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo.
Science, 215, 1394–1396.
- Alef, M.; Oechtering, G. U. (1994)
Nicht-invasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoximetrie und Kapnographie. Teil I: Pulsoximetrie.
Tierärztl. Prax., 596–606.
- Alef, M.; Oechtering, G. U. (1995)
Nichtinvasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoximetrie und Kapnographie. Teil 2: Kapnographie.
Tierärztl. Prax., 1–16.
- Alibhai, H. I.; Clarke, K. W.; Lee, Y. H.; Thompson, J. (1996)
Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropinesulphate in dogs.
Vet. Rec., 138, 11–13.
- Allo, A. (2009)
Less painful all around. Hich Tech Finland. Online verfügbar unter www.hightech.fi.
- Althaus, F. R. (Hg.) (2009)
CliniPharm Wirkstoffdaten. Unter Mitarbeit von D. C. Demuth und C. R. Müntener.
Universität Zürich, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie.
Online verfügbar unter www.clinipharm.ch.
- Ammer, H.; Potschka, H. (2009)
Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). Analgetica. In: Frey; Löscher (Hg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*.
Stuttgart: Enke Verlag bei MVS, 134–144.
- Angel, I.; Langer, S. Z. (1988)
Adrenergic-induced hyperglycemia in anaesthetized rats: involvement of peripheral alpha 2-adrenoceptors.
Eur. J. Pharmacol., 154, 191–196.
- Ansah, O. B.; Raekallio, M.; Vainio, O. (1998)
Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 21, 380–387.

- Ansah, O. B.; Raekallio, M.; Vainio, O. (2000)
Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 23, 1–8.
- Becker, K. (1995)
Eine antagonistisierbare Sedation mit Medetomidin, l-Metadon und Diazepam vor der Epiduralanästhesie beim Hund. Dissertation. Betreut von G. U. Schmidt-Oechtering, Gießen. Justus - Liebig - Universität, Chirurgische Veterinärklinik.
- Berthelsen, S.; Pettinger, W. A. (1977)
A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci.*, 21, 595–606.
- Blaxall, H. S.; Murphy, T. J.; Baker, J. C.; Ray, C.; Bylund, D. B. (1991)
Characterization of the alpha-2C adrenergic receptor subtype in the opossum kidney and in the OK cell line. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259, 323–329.
- Bloor, B. C.; Abdul-Rasool, I.; Temp, J.; Jenkins, S.; Valcke, C.; Ward, D. S. (1989)
The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta. Vet. Scand. Suppl. (Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum)*, 85, 65–70.
- Bloor, B. C.; Frankland, M.; Alper, G.; Raybould, D.; Weitz, J.; Shurtliff, M. (1992)
Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 263, 690–697.
- Bodey, A. R.; Young, L. E.; Bartram, D. H.; Diamond, M. J.; Michell, A. R. (1994)
A comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in anaesthetised dogs, using tail and limb cuffs. *Res. Vet. Sci.*, 57, 265–269.
- Bolme, P.; Fuxe, K. (1973)
Pharmacological studies on a possible role of central noradrenaline neurons in respiratory control. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 351–352.
- Bosiack, Ann P.; Mann, F. A.; Dodam, John R.; Wagner-Mann, Colette C.; Branson, Keith R. (2010)
Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood pressure measurements in ill dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, 20, 207–215.
- Bröker, D. (2007)
Klinische Evaluierung dreier oszillometrisch messender Blutdruckmonitore beim nar-
kotisierten Hund. Dissertation. Betreut von M. Schneider, Gießen. Justus - Liebig -
Universität, Klinik für Kleintiere (Innere Medizin und Chirurgie).

- Brüssel, T.; Theissen, J. L.; Vigfusson, G.; Lunkenheimer, P. P.; van Aken, H.; Lawin, P. (1989)
Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol.
Anesth. Analg., 69, 35–40.
- Bylund, D. B.; Ray-Prenger, C.; Murphy, T. J. (1988)
Alpha-2A and alpha-2B adrenergic receptor subtypes: antagonist binding in tissues and cell lines containing only one subtype.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 245, 600–607.
- Civantos Calzada, B.; Aleixandre Artiñano, A. de (2001)
Alpha-adrenoceptor subtypes.
Pharmacol. Res., 44, 195–208.
- Cockshott, I. D.; Douglas, E. J.; Plummer, G. F.; Simons, P. J. (1992)
The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals.
Xenobiotica, 22, 369–375.
- Concas, A.; Santoro, G.; Mascia, M. P.; Serra, M.; Sanna, E.; Biggio, G. (1990)
The general anesthetic propofol enhances the function of gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex.
J. Neurochem., 55, 2135–2138.
- Correa-Sales, C.; Nacif-Coelho, C.; Reid, K.; Maze, M. (1992a)
Inhibition of adenylate cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha 2 agonist in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 1046–1049.
- Correa-Sales, C.; Rabin, B. C.; Maze, M. (1992b)
A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats.
Anesthesiology, 76, 948–952.
- Coulter, D. B.; Keith, J. C. (1984)
Blood pressures obtained by indirect measurement in conscious dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 184, 1375–1378.
- CVMP (2009)
Dexdomitor.
Herausgegeben von European Medicine Agency (EMA).
Online verfügbar unter : www.ema.europa.eu
- Day, T. K.; Muir, W. W. (1993)
Alpha 2-adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block.
Am. J. Vet. Res., 54, 136–141.

- DiBartola, Stephen (2006)
Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice
St. Louis, Mo. (USA): Elsevier Saunders.
- Doze, V.; Chen, B. X.; Li, Z.; Maze, M. (1989)
Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dex-
medetomidine.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 61–64.
- Engelhard, K.; Werner, C. (2009)
Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika.
In: Aktories; Förstermann; Hofmann (Hg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie
und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.
München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier GmbH .
- Engelhardt, W. v. (2000)
Kreislauf. In: Engelhardt, W. v.; Breves, G. (Hg.): Physiologie der Haustiere. 7. Aufl.
Berlin /Stuttgart: Parey; Enke, 171–187.
- Engelhardt, W. v.; Breves, G. (Hg.) (2000)
Physiologie der Haustiere. 7. Aufl.
Berlin /Stuttgart: Parey; Enke.
- England, G. C.; Clarke, K. W. (1989)
The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 179–186.
- Erhardt; Henke; Haberstroh (Hg.) (2004)
Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier. sowie bei Vögeln, Reptilien,
Amphibien und Fischen.
Stuttgart: Schattauer.
- Fain, J. N.; García-Sáinz, J. A. (1983)
Adrenergic regulation of adipocyte metabolism.
J. Lipid Res., 24, 945–966.
- Flacke, W. E.; Flacke, J. W.; Bloor, B. C.; McIntee, D. F.; Sagan, M. (1993)
Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthe-
tized dog.
J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 7, 41–49.
- Flecknell, P. A. (1994)
Injectable Anesthetics. In: Hall, L. W. (Hg.): Anaesthesia of the cat.
London: Baillière Tindall .

- Frei, F. J.; Konrad, R. (1990)
Die arteriell- endtidale CO₂-Partialdruckdifferenz während der Anästhesie.
Anaesthesist, 39, 101.
- Frey; Löscher (Hg.) (2009)
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Stuttgart: Enke Verlag bei MVS.
- Frimmer, Max (1986)
Pharmakologie und Toxikologie. Ein Lehrbuch für Veterinärmediziner und Naturwissenschaften. 3. Aufl.
Stuttgart: Schattauer.
- Gasteiger, J.; Li, X. (1993)
Abbildung elektrostatischer Potentiale muscarinischer und nicotinischer Agonisten mit künstlichen neuronalen Netzen. Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München.
Online verfügbar unter: www.uni-erlangen.de.
- Gomez-Villamandos, R. J.; Palacios, C.; Benitez, A.; Granados, M. M.; Dominguez, J. M.; Lopez, I. (2006)
Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 29, 157–163.
- Granholt, M.; McKusick, B. C.; Westerholm, F. C.; Aspegren, J. C. (2007)
Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole.
Vet. Rec., 160, 891–897.
- Grant, J. A.; Scrutton, M. C. (1979)
Novel alpha₂-adrenoreceptors primarily responsible for inducing human platelet aggregation.
Nature, 277, 659–661.
- Grosenbaugh, D. A.; Muir, W. W. (1998)
Accuracy of noninvasive oxyhemoglobin saturation, end-tidal carbon dioxide concentration, and blood pressure monitoring during experimentally induced hypoxemia, hypotension, or hypertension in anesthetized dogs.
Am. J. Vet. Res., 59, 205–212.
- Guo, T. Z.; Jiang, J. Y.; Buttermann, A. E.; Maze, M. (1996)
Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception.
Anesthesiology, 84, 873–881.
- Guo, T. Z.; Tinklenberg, J.; Olikier, R.; Maze, M. (1991)
Central alpha 1-adrenoceptor stimulation functionally antagonizes the hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist.
Anesthesiology, 75, 252–256.

- Hamlin, R. L.; Bednarski, L. S. (1989)
Studies to determine the optimal dose of medetomidine for the dog.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 89–95.
- Haskins, S. C. (1992)
Die Überwachung des anästhesierten Patienten. In: Paddleford, Robert R. (Hg.): *Anästhesie bei Kleintieren*.
Stuttgart: Schattauer.
- Höllt, V.; Allgaier, C. (2009)
Analgetika. In: Aktories; Förstermann; Hofmann (Hg.): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.
München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier GmbH, 219–244.
- Ingvast-Larsson, Carina; Holgersson, Anja; Bondesson, Ulf; Lagerstedt, Anne-Sofie; Olsson, Kerstin (2010)
Clinical pharmacology of methadone in dogs.
Vet. Anaesth. Analg., 37, 48–56.
- Jage, J. (1989)
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates.
Anaesthesist, 159–166.
- Jedruch, J.; Gajewski, Z.; Ratajska-Michalczak, K. (1989)
Uterine motor responses to an alpha 2-adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in the bitches during the end of gestation and the post-partum period.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 129–134.
- Kafer, E. R.; Sugioka, K. (1981)
Respiratory and cardiovascular responses to hypoxemia and the effects of anesthesia.
Int. Anesthesiol. Clin., 19, 85–122.
- Kittleson, M. D.; Olivier, N. B. (1983)
Measurement of systemic arterial blood pressure.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 13, 321–336.
- Ko, J. C.; Fox, S. M.; Mandsager, R. E. (2000)
Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 216, 1578–1583.
- Ko, J. C.; Fox, S. M.; Mandsager, R. E. (2001)
Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 218, 52–58.

- Kunisawa, Takayuki; Nagashima, Michio; Hanada, Satoshi; Suzuki, Akihiro; Takahata, Osamu; Iwasaki, Hiroshi (2010)
Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine: five case reports.
J. Anesth., 24, 789 - 792
- Kuusela, E.; Raekallio, M.; Anttila, M.; Falck, I.; Molsa, S.; Vainio, O. (2000)
Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 23, 15–20.
- Kuusela, E.; Raekallio, M.; Hietanen, H.; Huttula, J.; Vainio, O. (2002)
24-hour Holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine.
Vet. J., 164, 235–239.
- Kuusela, E.; Raekallio, M.; Vaisanen, M.; Mykkanen, K.; Ropponen, H.; Vainio, O. (2001a)
Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia.
American journal of veterinary research, 62, 1073–1080.
- Kuusela, E.; Vainio, O.; Kaistinen, A.; Kobylin, S.; Raekallio, M. (2001b)
Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs.
Am. J. Vet. Res., 62, 616–621.
- Kuusela, E.; Vainio, O.; Short, C. E.; Leppaluoto, J.; Huttunen, P.; Strom, S. (2003)
A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 26, 199–204.
- Lands, A. M.; Arnold, A.; McAuliff, J. P.; Luduena, F. P.; Brown, T. G. (1967)
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature, 214, 597–598.
- Langer, S. Z. (1974)
Presynaptic regulation of catecholamine release.
Biochem. Pharmacol., 23, 1793–1800.
- Langer, S. Z. (1977)
Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release.
Br. J. Pharmacol., 60, 481–497.
- Lehmann, K. A.; Abu-Shibika, M.; Horrichs-Haermeyer, G. (1990)
Postoperative Schmerztherapie mit l-Methadon und Metamizol Eine randomisierte Untersuchung im Rahmen der intravenösen On-Demand Analgesie.
Anästh. Intensiv. Notfallmed., 152–159.

- Lerche, Phillip; Muir, William W. (2004)
Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs.
Am. J. Vet. Res., 65, 720–724.
- Lombard, C. W.; Kvart, C.; Sateri, H.; Holm, G.; Nilsfors, L. (1989)
Effects of medetomidine in dogs with mitral regurgitation.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 167–174.
- Löscher; W. (2009)
Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems. In: Frey; Löscher (Hg.):
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Stuttgart: Enke Verlag bei MVS, 42–96.
- Löscher, W. (2006)
Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem. In: Löscher, Wolfgang; Ungemach, Fritz Rupert; Kroker, Reinhard (Hg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7. Aufl.
Stuttgart: Parey, 63–127.
- MacDonald, E.; Haapalinna, A.; Virtanen, R.; Lammintausta, R. (1989)
Effects of acute administration of medetomidine on the behaviour, temperature and turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 77–81.
- Martin, C. L. (Hg.) (2005)
Ophthalmic disease in veterinary medicine,
London: Manson Publ.
- Maugeri, S.; Ferrè, J. P.; Intorre, L.; Soldani, G. (1994)
Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 17, 148–154.
- Maze, M.; Tranquilli, W. (1991)
Alpha-2 Adrenorezeptor Agonists: Defining the Role in Clinical Anesthesia.
Anesthesiology, 74, 581–605.
- Misra, A. L.; Bloch, R.; Vadlamani, N. L.; Mulé, S. J. (1974)
Physiological disposition and biotransformation of levo-methandone-1-3H in the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 188, 34–44.
- Moens, Y.; Verstalten, W. (1982)
Capnographic monitoring in small animal anesthesia.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 18, 669–678.
- Muir, W. W.; Gadawski, J. E. (1998)
Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs.
Am. J. Vet. Res., 59, 157–161.

- Nakamura, K.; Hara, S.; Tomizawa, N. (1997)
The effects of medetomidine and xylazine on gastrointestinal motility and gastrin release in the dog.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 20, 290–295.
- Nguyen, D.; Abdul-Rasool, I.; Ward, D.; Hsieh, J.; Kobayashi, D.; Hadlock, S. (1992)
Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs.
Anesthesiology, 76, 573–579.
- Nickel, R.; Schummer, A.; Seiferle, E. (Hg.) (2003)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band 4. Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen.
Berlin /Stuttgart: Parey
- Nolan, A.; Reid, J. (1993)
Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery.
Br. J. Anaesth., 70, 546–551.
- O`Neil, M. J. (Hg.) (2006)
The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals
Elsevier Health Sciences.
- Omote, K.; Kitahata, L. M.; Collins, J. G.; Nakatani, K.; Nakagawa, I. (1991)
Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn.
Anesthesiology, 74, 737–743.
- Ossipov, M. H.; Harris, S.; Lloyd, P.; Messineo, E.; Lin, B. S.; Bagley, J. (1990)
Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy.
Anesthesiology, 73, 1227–1235.
- Ossipov, M. H.; Suarez, L. J.; Spaulding, T. C. (1989)
Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents.
Anesth. Analg., 68, 194–200.
- Paret, G.; Mazkereth, R.; Sella, R.; Almog, S.; Mayan, H.; Lotan, D. (1999)
Atropine pharmacokinetics and pharmacodynamics following endotracheal versus endobronchial administration in dogs.
Resuscitation, 41, 57–62.
- Pettinger, W. A.; Umemura, S.; Smyth, D. D.; Jeffries, W. B. (1987)
Renal alpha 2-adrenoceptors and the adenylate cyclase-cAMP system: biochemical and physiological interactions.
Am. J. Physiol., 252, F199-208.

- Plumb, D. C. (Hg.) (1999)
Veterinary drug handbook. 3rd edition
Ames, IA (USA): Iowa State University Press.
- Probst, A.; Cortés, R.; Palacios, J. M. (1984)
Distribution of alpha 2-adrenergic receptors in the human brainstem: an autoradiographic study using [3H]p-aminoclonidine.
Eur. J. Pharmacol., 106, 477–488.
- Pschyrembel, W. (2010)
Pschyrembel Klinisches Wörterbuch
Berlin: De Gruyter.
- Räihä, J. E.; Räihä, M. P.; Short, C. E. (1989)
Medetomidine as a Preanesthetic Prior to Ketamine-HCL and Halothane Anesthesia in Laboratory Beagles.
Acta. Vet. Scand., 85, 103–110.
- Reif, S. (2008)
Dexdomitor® - Eine einseitige Betrachtung.
Aus der Reihe "Karlsruher Kolloquium", Vortragszusammenfassung
Karlsruhe.
- Rexroad, C. E.; Barb, C. R. (1978)
Contractile response of the uterus of the estrous ewe to adrenergic stimulation.
Biol. Reprod., 19, 297–305.
- Rommel, L. G. P. (1983)
Klinische Prüfung von Tolazolin als Xylazin-Antagonist beim Rind.
Dissertation. Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Sabbe, M. B.; Penning, J. P.; Ozaki, G. T.; Yaksh, T. L. (1994)
Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response.
Anesthesiology, 80, 1057–1072.
- Salonen, J. S. (1989)
Pharmacokinetics of medetomidine.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 49–54.
- Sarkiala, E. (1989)
Saturation of wounds of extremities in dogs using medetomidine as sedative and analgesic drug.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 175–177.
- Savola, J. M. (1989)
Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 39–47.

- Savola, J. M.; Virtanen, R. (1991)
Central alpha 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine.
Eur. J. Pharmacol., 195, 193–199.
- Schmeling, W. T.; Kampine, J. P.; Roerig, D. L.; Warltier, D. C. (1991)
The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs.
Anesthesiology, 75, 499–511.
- Schmidt-Oechtering, G. U.; Becker, K. (1992)
Old and new alpha 2-adrenoceptor agonists. 1. Xylazine and medetomidine.
Tierarztl. Prax., 20, 447–458.
- Schmidt-Oechtering, G. U.; Erhardt, W.; Alef, M.; (Hg.) (1989)
Fortschritte bei der nichtinvasiven Patientenüberwachung: Pulsoximetrie und Pulsplethismographie beim Kleintier.
Gießen, 35. Jahrestagung der Fachgruppe "Kleintiermedizin" der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.v. 12. bis 14. Oktober 1989).
- Schwartz, D. D.; Clark, T. P. (1998)
Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: Implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 21, 342–347.
- Selmi, A. L.; Mendes, G. M.; Lins, B. T.; Figueiredo, J. P.; Barbudo-Selmi, G. R. (2003)
Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 222, 37–41.
- Short, C. E. (1991)
Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine.
Vet. Rec., 129, 310–313.
- Short, C. E.; Bufalari, A. (1999)
Propofol anesthesia.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 29, 747–778.
- Short, C. E.; Paddleford, W.; Tute, W.; van Metre, D.; Pitt, R. (1996)
Evoked responses to noxious stimuli during propofol anesthesia (abstract).
Vet. Surg., 25, 186.
- Silverstein, D. C.; Hopper, K. (Hg.) (2009)
Small animal critical care medicine.
St. Louis, MO (USA): Saunders Elsevier.

- Simon, F.; Romvary, A.; Mora, S. (1989)
Clinical investigations of medetomidine in dogs.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 161–165.
- Simons, P. J.; Cockshott, I. D.; Douglas, E. J.; Gordon, E. A.; Hopkins, K.; Rowland, M. (1988)
Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol.
Xenobiotica, 18, 429–440.
- Smith, J. A.; Gaynor, J. S.; Bednarski, R. M.; Muir, W. W. (1993)
Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 202, 1111–1115.
- Starke, K. (2009a)
Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems.
In: Aktories; Förstermann; Hofmann (Hg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.
München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier GmbH .
- Starke, K. (2009b)
Pharmakologie cholinergischer Systeme.
In: Aktories; Förstermann; Hofmann (Hg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.
München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier GmbH, 137–160.
- Starke, K. (2009c)
Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme. Pharmakotherapie von Hypertonie, Hypotonie, obstruktiven Atemwegserkrankungen und vaskulären Kopfschmerzen.
In: Aktories; Förstermann; Hofmann (Hg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.
München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier GmbH .
- Suwa, K.; Yamaguchi, Y.; Yamamura, H. (1969)
Arterial-alveolar CO₂ gradient after cardiac resuscitation in the dog.
Anesthesiology, 30, 37–42.
- Tacke, S. P. (2009)
Persönliche Mitteilung.
- Tilley, L. P.; Augustin-Voss, H.; Bob, M.; Trautvetter, E. (1997)
EKG bei Hund und Katze. Grundlagen. Auswertung und Therapie.
Hannover: Schlütersche.

- Tilley, Lawrence P (2008)
Manual of canine and feline cardiology. 4th edition.
St. Louis, MO (USA): Saunders Elsevier.
- Timmermans, P. B. M. W. M.; van Zwieten, P. A. (1982)
 α 2-Adrenoreceptors: Classification, Localization, Mechanisms and Targets for Drugs.
J. Med. Chem., 25, 1389–1401.
- Unlugenc, H.; Guler, T.; Gunes, Y.; Isik, G. (2004)
Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam
in the early postoperative period.
Eur. J. Anaesthesiol., 21, 60–65.
- Unnerstall, J. R.; Kopajtic, T. A.; Kuhar, M. J. (1984)
Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents.
Brain Res., 319, 69–101.
- Vähä-Vahe, T. (1989)
The clinical efficacy of medetomidine.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 151–153.
- Vainio, O. (1989)
Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 85–88.
- Vainio, O.; Palmu, L. (1989)
Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics.
Acta. Vet. Scand., 30, 401–408.
- Vainio, O.; Vaha-Vahe, T.; Palmu, L. (1989)
Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 12, 225–231.
- van Zwieten, P. A.; Timmermans, P. B. M. W. M. (1984)
Central and Peripheral α -Adrenoreceptors. Pharmacological Aspects and Clinical Potential.
Adv. Drug. Res., 13, 209–254.
- Verstegen, J.; Fargetton, X.; Ectors, F. (1989)
Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 117–123.
- Vickery, R. G.; Sheridan, B. C.; Segal, I. S.; Maze, M. (1988)
Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an α 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs.
Anesthesia and analgesia, 67, 611–615.

- Virtanen, R. (1989)
Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole.
Acta. Vet. Scand. Suppl., 85, 29–37.
- Virtanen, R.; Savola, J. M.; Saano, V.; Nyman, L. (1988)
Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist.
Eur. J. Pharmacol., 150, 9–14.
- Wagner, A. E.; Gaynor, J. S.; Dunlop, C. I.; Allen, S. L.; Demme, W. C. (1998)
Monitoring adequacy of ventilation by capnometry during thoracotomy in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 212, 377–379.
- Weiser, M. G.; Spangler, W. L.; Gribble, D. H. (1977)
Blood pressure measurement in the dog.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 171, 364–368.
- Wernick, M.; Doherr, M.; Howard, J.; Francey, T. (2010)
Evaluation of high-definition and conventional oscillometric blood pressure measurement in anaesthetised dogs using ACVIM guidelines.
J. Small. Anim. Pract., 51, 318–324.
- Young, I. E.; Brearley, J. C.; Richards, D. L. S.; Bartram, D. H.; Jones, R. S. (1990)
Medetomidine as a Premedicant in Dogs and its Reversal by Atipamezol.
J. Small. Anim. Pract., 31, 554–559.

9 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	Katecholamine	4
Abbildung 2	α_2 -Adrenorezeptor.....	6
Abbildung 3	Strukturformel von Levomedetomidin bzw. Dexmedetomidin	6
Abbildung 4	Katecholaminkonzentration im Plasma nach Dexmedetomidin i.v.....	11
Abbildung 5	Plasmakonzentration nach Dexmedetomidin i.v.	14
Abbildung 6	Sedation nach Dexmedetomidin i.v.....	15
Abbildung 7	Veränderung des Blutdrucks nach Dexmedetomidin i.v.	17
Abbildung 8	Veränderung der Herzfrequenz nach Dexmedetomidin i.v.	18
Abbildung 9	Mittlerer arterieller Blutdruck unter Dexmedetomidineinfluss	19
Abbildung 10	Isofluran-sparender Effekt von Dexmedetomidin.....	23
Abbildung 11	Atropin	32
Abbildung 12	Absolute Häufigkeit der Hunderassen in Gruppe IV	35
Abbildung 13	Absolute Häufigkeit der Hunderassen in Gruppe IM	35
Abbildung 14	Relative Geschlechtsverteilung der untersuchten Hunde in Gruppe IV	36
Abbildung 15	Relative Geschlechtsverteilung der untersuchten Hunde in Gruppe IM.....	36
Abbildung 16	Altersverteilung der untersuchten Hunde der Gruppe IV	37
Abbildung 17	Altersverteilung der untersuchten Hunde der Gruppe IM.....	37
Abbildung 18	Körpermasse der untersuchten Hunde der Gruppe IV	38
Abbildung 19	Körpermasse der untersuchten Hunde der Gruppe IM.....	38
Abbildung 20	Blutdruckmessung	39
Abbildung 21	„Sedationscore“	43
Abbildung 22	Einmalig erhobene Merkmale der Periode 1.....	47
Abbildung 23	Verlauf des Sedationscore in der Periode 1	48
Abbildung 24	Verlauf des Sedationscore in der Periode 2	49
Abbildung 25	Verlauf des Sedationscore in der Periode 3	50
Abbildung 26	Endexpiratorische Isoflurankonzentration in Periode 3	51
Abbildung 27	Verlauf des „Sedationscores“ in Periode 4.....	52
Abbildung 28	Verlauf des Sedationscore über den Gesamtverlauf	53
Abbildung 29	Endexpiratorische Isoflurankonzentration in Periode 4.....	54
Abbildung 30	Einmalig erhobene Merkmale der Periode 4.....	55
Abbildung 32	Veränderung der Herzfrequenz während der Einleitungsphase.....	58
Abbildung 33	Veränderung der Herzfrequenz während der Vorbereitungsphase.	59

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 34	Veränderung der Herzfrequenz während der OP-Phase.	60
Abbildung 35	Veränderung der Herzfrequenz während der Aufwachphase	61
Abbildung 36	Herzfrequenz im Gesamtverlauf	62
Abbildung 37	Nicht invasiv gemessener Blutdruck in Periode 1	64
Abbildung 38	Nicht invasiv gemessener Blutdruck während der Vorbereitungsphase.....	65
Abbildung 39	Nicht invasiv gemessener Blutdruck während der Operation.....	67
Abbildung 40	Nicht invasiv gemessener Blutdruck während der Ausleitung	68
Abbildung 41	Nicht invasiv gemessener Blutdruck im Gesamtverlauf.....	69
Abbildung 42	Invasiv gemessener Blutdruck Periode 3	71
Abbildung 43	Blutdruck (invasiv) der Periode 4	72
Abbildung 44	Blutdruck (invasiv) im Gesamtverlauf.....	72
Abbildung 45	Veränderung der Atemfrequenz während der Einleitungsphase.....	74
Abbildung 46	Veränderung der Atemfrequenz während der Vorbereitungsphase.....	75
Abbildung 47	Veränderung der Atemfrequenz während der OP.....	76
Abbildung 48	Veränderung der Atemfrequenz während der Aufwachphase	77
Abbildung 49	Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) Periode 1	78
Abbildung 50	Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) Periode 3.....	79
Abbildung 51	Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) im Gesamtverlauf	80
Abbildung 52	Endexpiratorische CO ₂ -Konzentration in der Vorbereitungsphase	81
Abbildung 53	Endexpiratorische CO ₂ -Konzentration in der Operationsphase.....	82
Abbildung 54	Endexpiratorische CO ₂ -Konzentration im Gesamtverlauf.....	83
Abbildung 55	Körperinnentemperatur im Gesamtverlauf	84
Abbildung 56	Arterieller Blut pH-Wert	85
Abbildung 57	Arterieller CO ₂ -Partialdruck	86
Abbildung 58	Bikarbonatkonzentration des arteriellen Blutes	87
Abbildung 59	Baseexcess.....	88
Abbildung 60	Arterieller Sauerstoffpartialdruck	89
Abbildung 61	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (arterielle Blutgasanalyse).....	90
Abbildung 62	Mikrohämatokrit	91
Abbildung 63	Harnstoff- und Laktatkonzentration des arteriellen Blutes	92
Abbildung 64	Dosierungsschema.....	96

10 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Vorkommen von α_2 -Adrenorezeptoren	5
Tabelle 2	Selektivität der wichtigsten α_2 - Adrenorezeptoragonisten	7
Tabelle 3	Propofol-sparender Effekt nach Prämedikation mit Dexmedetomidin.....	24
Tabelle 4	Übersicht über die Wirkung der Opioidrezeptoren	28
Tabelle 5	Muskarinrezeptorantagonisten	33
Tabelle 6	ASA-Risikoklassen	40
Tabelle 7	Dauer der einzelnen Betrachtungszeiträume	46
Tabelle 8	Aufwachzeiten.....	55
Tabelle 9	Aufwachphase	57
Tabelle 10	Atropininjektionen	63
Tabelle 11	Auftreten einer hechelnden Atmung	73
Tabelle 12	Körpertemperatur	108

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, 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.

Danksagung

Ich danke allen Personen die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Martin Kramer danke ich für die freundliche Aufnahme an die Klinik für Kleintiere - Chirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen, sowie die Möglichkeit die Untersuchung an Patienten der Klinik durchführen zu können.

Frau Privatdozentin Dr. Sabine Tacke möchte ich besonders danken für die vertrauensvolle Überlassung des Themas, die Betreuung, Beratung, Diskussionen und Unterstützung die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke für die Ausbildung im Bereich der Anästhesie und Schmerztherapie der Kleintiere die ich unter ihrer Betreuung genießen durfte.

Herrn Dr. Dipl.-Math. Klaus Failing von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen danke ich ganz herzlich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Allen Kollegen der Klinik für Kleintiere - Chirurgie und Innere Medizin danke ich für die Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft beim Durchführen meiner Untersuchung und im Klinikalltag. Ein großes "Danke" geht dabei an Alex, Heike und Herbert fürs Rückenfrei- und Händchenhalten und einfach jegliche Unterstützung ohne die diese Untersuchung wohl heute noch nicht abgeschlossen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frank und Sarah für den Glauben an mich, der so manches Mal größer war als mein Eigener, viel Verständnis und Geduld, Zuspruch, lange Stunden des Korrekturlesens und eine endlos lange Liste kleiner und großer Dinge ohne die weder Studium noch Promotion jemals zustande gekommen wären!



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: 978-3-8359-5795-4



9 783835 195795 4

Front Cover Photos © Photosani + © kudrashka - Fotolia.com