

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Angefertigt am Zentrum für Präklinische Forschung
der Technischen Universität München
(PD Dr. Julia Henke)

**Etablierung einer
Medetomidin-Midazolam-Ketamin-
Kombinationsanästhesie für das Frettchen
(*Mustela putorius furo*)**

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

von
Anita Veronika Hildegard Schernthaler
aus Salzburg

München 2011

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Ammer

Tag der Promotion: 12. Februar 2011

*Beinahe alles
kommt von beinahe nichts.*

*Almost everything comes
from almost nothing.*

Henri Frédéric Amiel (1821-81)

gewidmet

Marco, Erik, Wolfgang und

Conni (1975 – 2009)

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	8
II.	LITERATURÜBERSICHT	9
1.	Anästhesierelevante Besonderheiten des Frettchens	9
2.	Balancierte Anästhesie	12
3.	Etablierte Injektionskombinationen beim Frettchen	13
3.1.	Benzodiazepine und dissoziative Anästhetika	13
3.2.	Adrenozeptor-Agonisten und Ketamin	16
3.3.	Acepromazin und Ketamin.....	19
3.4.	Alphaxolon-Alphadolon.....	20
4.	Antagonisierungsmöglichkeiten	21
4.1.	Atipamezol	21
4.2.	Flumazenil.....	22
5.	Hämodynamisches Monitoring	23
5.1.	Bedeutung des Hämodynamischen Monitoring	23
5.2.	Methoden zur Blutdruckmessung.....	24
III.	PUBLIKATION I	26
IV.	PUBLIKATION II	36
V.	DISKUSSION	66
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	74
VII.	SUMMARY	76
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	78
IX.	DANKSAGUNG	121

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	A rteria (Arterie)
AAE	A drenal- a ssociated e ndocronipathy
Abb	A bbildung
ASA	A merican S ociety of A nesthesiologists
AUD	A rea u nder the D ata
AV	A trioventricular
BA	B alanced A nesthesia, B alancierte A nästhesie
bpm	Schläge pro Minute (b eats p er m inute)
Bsp.	B eispiel
bzw.	b eziehungsweise
° C	Grad C elsius
CDV	c anine d istemper v irus
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck (engl. d ia s to l ic a rter i al P ressure)
d.h.	d as h eißt
ECG	engl. E lectro c ardiogram
e.g.	e xempli g ratia (engl. for example)
EKG	E lektro k ardiogram
et al	E t alii (und andere)
etc	E t c etera
FADC	F erret A drenal D isease C omplex
Fig.	englisch F igure
g	G ramm

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GABA	Gamma-aminobutyric acid , Gamma-Aminobuttersäure
h	Stunde/n (engl. H our/s)
H	Wasserstoff
HDO	H igh D efinition O szillometrie
HR	englisch H eart R ate
HKT	H ämatokrit
HCT	englisch h ematocrit
IM	englisch i ntra m uscularly
i.m.	i ntra m uskulär
i.v.	i ntravenös
kg	K ilogram
KGW	K örpergewicht
<i>M.</i>	M ustela (putorius furo)
MAC	M inimum A lveolar C oncentration
mg	M illigramm
ml	M illiliter
min	M inute
Mio.	M illionen
MK	M edetomidin- K etamin-Kombination
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMK	M edetomidin- M idazolam- K etamin-Kombination
n	Anzahl
NSAID	n on s teroidal a nti i nflammatory d rug

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pH	p ondus H ydrogenii
%	Prozent, englisch: percent
SC	englisch: subcutaneously
s.c.	s ub k utan
SD	Standardabweichung (engl. S tandard D eviation)
t	englisch: t ime
Tab.	T abelle (engl. table)
u.a.	u nter a nderem
u.s.w.	u nd s o w eiter
µg	Microgramm
SAP	systolischer arterieller Blutdruck (engl. systolic arterial p ressure)
sog.	S ogenannte
SpO ₂	Sauerstoffsättigung, englisch: oxygen saturation
TIVA	T otale i ntravenöse A nästhesie
V.	V ena (Vene)
v.a.	v or a llem
XK	X ylazin- K etamin-Kombination
z.B.	zum B eispiel
ZNS	Z entral n ervensystem

I. EINLEITUNG

Laut einer Studie des Industrieverbandes für Heimtiere betrug die Gesamtanzahl von Heimtieren in deutschen Haushalten 2005 23,1 Millionen, dies entspricht einem Wachstum von 1,3% gegenüber 2003 (22,8 Mio.). In oben genannter Studie wird ein Plus von 3,2% und ein Umsatz von 98 Mio. Euro aus dem Verkauf von Frettchenfuttermitteln erwähnt (Siessegger 2005).

Für diagnostische Verfahren, Routinemaßnahmen in der Praxis, versuchstiertechnische Eingriffe und Operationen ist ein sicheres Narkosemanagement erforderlich. Eine moderne Narkoseführung besteht in einer kontrollierten Veränderung von Narkosedosen und -komponenten, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Anästhesie auf das Individuum abzustimmen. Bei der Verwendung einer Mehrkomponenten-Anästhesie nutzt man synergistische Effekte mehrerer harmonisierender Substanzen. Insbesondere die Kombination von Anästhetika mit großer therapeutischer Breite mündet in einer Reduzierung der Nebenwirkungen und, im besten Fall, in einer optimalen individuellen Steuerbarkeit. Erzielt wird dieser Effekt durch Dosisreduktion der Einzelkomponenten und der Möglichkeit zur kompetitiven Antagonisierung einer oder mehrerer Substanzen.

Antagonisierbare Anästhetikakombinationen sind bei vielen Tierarten erprobt und haben weltweit Einzug in die Tierarztpraxen gefunden. Aus Praktikabilitätsgründen sollten bei kleinen Heimtieren ausschließlich Substanzen zur Anwendung kommen, die subkutan oder intramuskulär applizierbar sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit sollte die Entwicklung einer Kombinationsnarkose für Frettchen sein, die einerseits als Injektionsnarkose ausreicht, um Routineeingriffe an jungen Tieren vorzunehmen, als auch andererseits sinnvoll als balanzierte Anästhesie einsetzbar ist. Eine Einleitungsanästhesie wird diesem Anspruch gerecht, wenn durch eine ausreichende Narkosetiefe beste Bedingungen für die nachfolgende Intubation geschaffen werden. Nach der klinischen Erprobung sollten die Auswertungen zu dieser Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Anästhesie durch invasive und pharmakokinetische Messungen gesichert werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Anästhesierelevante Besonderheiten des Frettchens

Der Körperbau des Frettchens ist röhrenförmig – langgezogen. Das Zwerchfell sitzt direkt in der Körpermitte, das Herz ist also sehr weit kaudal gelegen (siehe Abbildung 1).

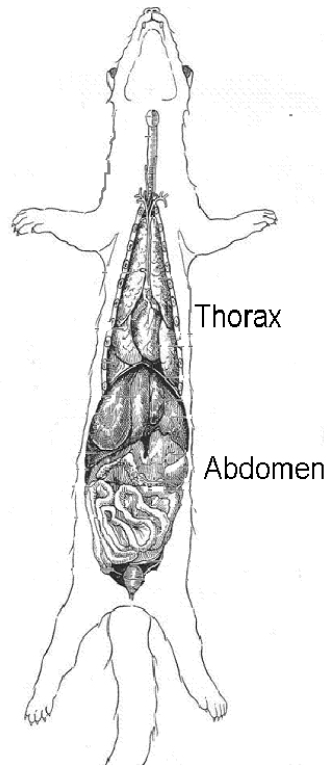


Abbildung 1: Anatomie des Frettchens (aus: Evans HE und An NQ, 1998)

Die im Vergleich zu anderen Tierarten große Lunge (drei Mal so groß wie bei vergleichbar schweren Säugetieren) umschließt das Herz beinahe vollständig. In der Gesamtpopulation findet man eine hohe Inzidenz an Herzmuskelerkrankungen (Evans und An 1998). Vorwiegend handelt es sich um dilatative Kardiomyopathien (ca. 80 %), die vor allem bei Frettchenrüden ab dem dritten Lebensjahr vorkommen (Ensley und Van Wickle 1982). Eine weitere Besonderheit ist die für einige Musteliden (Otter, Nerz, Frettchen) typische Fähigkeit, Sauerstoff in den Alveolen zu halten, um hypoxische Zustände

II. LITERATURÜBERSICHT

überbrücken zu können (Brower et al. 1987). Die Milz als Speicherorgan korpuskulärer Blutteilchen spielt bei diesem „Tauchreflex“ ebenfalls eine bedeutende Rolle. Das Organ ist zum Körpergewicht der Tiere verhältnismäßig groß und ist in der Lage, sehr rasch Blut in den pulmonalen Blutkreislauf zu pumpen (Hurford et al. 1996). Katecholamine steuern diesen Mechanismus. Durch Kontraktion der Milz wird das korpuskuläre Blutvolumen sehr rasch und effizient um 15 – 60 % erhöht und die Sauerstoffspeicherkapazität erheblich gesteigert (Authier et al. 2008). Minutenlange hypoxische Zustände können ohne weitere Zufuhr von Sauerstoff aus der Lunge überbrückt werden. Bei Vorschädigung der Lungenalveolen wird der pulmonale Kompensationsmechanismus jedoch empfindlich gestört. Frettchen sind extrem anfällig für eine Infektion mit Hundestauperviren (CDV, Canine distemper virus, Morbillivirus, Paramyxoviridae). Ungeimpfte Frettchen, freilaufende Marder, Wiesel oder Füchse und auch Haushunde stellen das Erregerreservoir dar (Fox et al. 1998). Eine Ansteckung findet sehr einfach über die Konjunktival-, Nasal- und Maulschleimhaut (Gorham und Brandly, 1953) statt. Die Virusreplikation erfolgt vor allem im Endothel des Respirationstraktes und der Lymphknoten (Liu und Coffin 1957). Die während der katarrhalischen Phase entstehenden Mikroläsionen und die sekundären bakteriellen Pneumonien schädigen die Lungenalveolen meist für immer (Appel 1987). Die Abklärung einer bestehenden Staupe muss beim Frettchen unbedingt in die präanästhetische Anamnese einfließen.

Aufgrund ihres Zyklus neigen als Heimtier gehaltene Frettchenfähen zur Östrogenintoxikation mit Schädigung des blutbildenden Gewebes (Sherill und Gorham 1985). Die Spezies zählt zu den induzierten Ovulatoren. Zu Halbzeit des Östrus entscheidet sich, ob die Fähe ovuliert oder nach nicht erfolgtem Deckakt in eine verlängerte Ranz geht. Dieses Phänomen wird durch kurze Tageslichtperioden (acht Lichtstunden, 16 Dunkelstunden) begünstigt (Ryan et al. 1985). Die klinischen Auswirkungen des Hyperöstrogenismus sind Anorexie, Apathie, Vulvaschwellung und Sekretion aus der Vulva. Im Extremfall zeigen die Tiere dorsale symmetrische Alopezie (Baumgartner und Juchem 1987, Rosenthal 1994). Hohe Östrogenspiegel führen zu Knochenmarksdepression und dadurch zu Meläna und petechialen Blutungen. Hämatokritwerte von unter 20 % sind keine Seltenheit. Eine unkastrierte Fähe in der Dauerranz hat somit ein deutlich erhöhtes Narkoserisiko (ASA II-IV) im Vergleich zu einer Fähe im Diöstrus (Heard 1997).

II. LITERATURÜBERSICHT

Eine vergrösserte Vulva bei bereits kastrierten Tieren über zwei Jahren kann auf einen anderen Krankheitskomplex hinweisen. AAE (Adrenal-associated endocrinopathy) ist eine endokrinologische Entgleisung, die vor allem bei Frettchen mittleren Alters vorkommt (Fox et al. 1987, Rosenthal 1997). Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Schoemaker et al. (2000) führen die Entstehung der Nebennierenhyperplasie auf die frühe Kastration der Tiere zurück. Ein fehlender Feedback zur Hypophyse bedingt laut dieser Hypothese eine erhöhte Stimulation der Nebenniere. Joffe et al. (2007) beschreibt eine Hormonvorstufe (CASH, cortical androgen-stimulating hormone) welche hierfür verantwortlich sein könnte. Quesenberry und Rosenthal (1997) beschreiben, dass anders wie bei Hunden, innerhalb der Nebennierenrinde vor allem Östradiol, 17-Hydroxyprogesteron und Androgene produziert werden, deren Vorstufen sich individuell in Testosteron oder Östrogen umwandeln können. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung steigt das Risiko einer tumorösen Entartung (Wheler & Kamieniecki 1998). Der adrenerg bedingte Hyperöstrogenismus führt ebenso wie die Dauerranz zur Knochenmarksdepression mit allen Krankheitserscheinungen und Narkoserisiken.

Der Gastrointestinaltrakt des Frettchens ist im Vergleich zu seinem Körperbau kurz (siehe Abbildung 1). Der Dünndarm geht ohne klare anatomische Grenzen in den Dickdarm über und ein Zaekum fehlt. Diese rasche Darmpassage macht es nötig, alle zwei bis drei Stunden Futter aufzunehmen. Dieser schnelle Metabolismus, gepaart mit kleinen Glykogenspeichern, prädisponiert das Frettchen für perianästhetische Hypoglykämie (Heard 1997). Bei gesunden Hunden triggert ein niedriger Blutzuckerspiegel die Glukorezeptoren im Kleinhirn und Hypothalamus zur Produktion von Glukagon, Kortisol, Epinephrin und Wachstumshormonen (Leifer et al.1986). Die Glukoneogenese in der Leber wird angeregt und der periphere Glukoseverbrauch gedrosselt. Dieser Feedback-Mechanismus wird bei dieser Erkrankung gestört und die Tiere sind nicht in der Lage, ihren Zuckerhaushalt zu regulieren. Vollkommene hypoglykämische Entgleisungen bis zu komatösen Zuständen sind die Folge. Bei klinisch auffälligen Tieren sollte vor einer geplanten Narkose unbedingt eine aktuelle Blutzuckerbestimmung vorgenommen werden (Wheler & Kamieniecki 1998).

II. LITERATURÜBERSICHT

2. Balancierte Anästhesie

Moderne, schonende Anästhesieverfahren sind heutzutage keine Monoanästhesien mehr, sondern beruhen auf einer Art „Baukastensystem“. Die sinnvolle Kombination von Injektions- und Inhalationsanästhetika nennt man Balancierte Anästhesie. Narkosemittel können eingespart werden, wenn man den Synergismus verschiedener Anästhetika sinnvoll ausnützt. Die perioperative Verabreichung von Schmerzmitteln (z.B. NSAIDs, Opoide) hilft, die Einzeldosis jedes Anästhetikums zu verringern (Ilkiw 1999).

Eine balancierte Anästhesie beinhaltet eine sedative Prämedikation und eine Narkoseerhaltung mittels Narkosegas. Zur Narkoseeinleitung können prinzipiell die meisten in der Literatur zu findenden gut steuerbaren Narkoseregime genutzt werden. Intubationsfähigkeit nach applizierter Prämedikation ist von Vorteil. Die BA dient bei korrekter Durchführung als Allgemeinanästhesie. Sie ist eine sehr gut steuerbare Anästhesie und kann bei Risikopatienten eingesetzt werden (Erhardt 2004).

Die in der Tiermedizin am häufigsten eingesetzten Inhalationsanästhetika sind Isofluran und Sevofluran. Isofluran ist ein Inhalationsanästhetikum, das einige Vorteile gegenüber Halothan oder Methoxyfluran besitzt. Es hat eine geringere Wirkung auf das Myokard und sensibilisiert das kardiovaskuläre System nicht gegenüber Katecholaminen. Die Absorption und Ausscheidung des Gases wird durch den Partialdruck zwischen alveolärem Gas und venösem Blut, den Herzauswurf und die Blutlöslichkeit beeinflusst (Steffey 1991). Ein Vorteil ist, dass Isofluran sehr schnell in den Alveolen absorbiert wird (Holaday et al. 1975). Isofluran hat eine depressive Wirkung auf das medulläre Atemzentrum (Hikasa et al. 1997). Die Atemdepression ist zeit- und dosisabhängig. Diese Nebenwirkung ist ähnlich oder stärker als bei Halothan (Steffey et al. 1987). Zusätzlich werden über die Wirkdauer der Injektionsanästhetika die mittlere alveoläre Konzentration (MAC) des Gases reduziert und die Nebenwirkungen abgeschwächt. Beim Frettchen mit seiner Neigung zur Atemdepression spielt dies eine entscheidende Rolle (Ko et al. 1997).

Sevofluran wirkt rasch und riecht nicht unangenehm (Johnson et al. 1998). Ein Vorteil dieser Substanz, im Gegensatz zu Isofluran, ist, dass diese die Atemtraktschleimhaut nur gering irritiert (Mutoh et al. 1997). Insgesamt ist der

II. LITERATURÜBERSICHT

Wirkmechanismus dem des Isofluran ähnlich, die nötigen Konzentrationen für die Anflutung (6-7 %) sind jedoch höher. Für Sevofluran benötigt man wegen anderer physiologischer Eigenschaften einen eigenen Verdampfer (Erhardt et al. 2004). Für den Einsatz im Sinne der balancierten Anästhesie ist Sevofluran ebenfalls hervorragend geeignet.

3. Etablierte Injektionskombinationen beim Frettchen

3.1. Benzodiazepine und dissoziative Anästhetika

Benzodiazepine wirken dosisabhängig anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend, hypnotisch, zentral muskelrelaxierend und haben gleichzeitig nur geringe kardiopulmonäre Nebenwirkungen (Riebold et al. 1995). Zu ihnen gehören unter anderem Diazepam, Zolazepam und Midazolam.

Diazepam ist wasserunlöslich, kann nicht mit anderen Substanzen in einer Mischspritze verabreicht werden und kann durch seinen Lösungsvermittler an der Einstichstelle Injektionsschmerzen verursachen (Erhardt et al. 2004). Die bei Fixation meist sehr wehrhaften Frettchen tolerieren in der Regel keine doppelte Injektion. Zusätzlich kann Diazepam beim Frettchen schon in niedrigen Dosen zu Hypotension führen (Lloyd 2002). Ko et al. (1998a) untersuchten die sedativen und kardiorespiratorischen Effekte von Diazepam beim Frettchen, wonach eine Dosierung von 3 mg / kg KGW intramuskulär appliziert innerhalb von sechs Minuten nach Einleitung nur moderate bis schlechte Sedation erzeugen konnte. Zusätzlich wurden bei zwei von zehn Tieren bis zwei Stunden nach dem Aufwachen deutliche Lahmheitsanzeichen an der Gliedmaße festgestellt, in die injiziert worden war. Eine Schmerzausschaltung war, wie erwartet, zu keinem Zeitpunkt gegeben (Ko et al. 1998a).

Die Wirkungen von Zolazepam sind mit denen von Diazepam vergleichbar (Riebold et al. 1995, Lin et al. 1993, Lin 1996, Pablo und Bailey 1999). Zolazepam wirkt ebenfalls nicht analgetisch (Sendler et al. 1994). Wie bei den anderen Benzodiazepinen auch spielt sich die zentrale Wirkung am GABA-Rezeptor im ZNS ab (Charney et al. 2001). Die Substanzen verstärken dort die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA (Pawson und Forsyth 2002).

II. LITERATURÜBERSICHT

Midazolam ist ebenfalls ein Imidazobenzodiazepin und ist z. B. unter den Produktnamen Dormicum[®] und Midazolam-Ratiopharm[®] (5 mg/ml) im Handel erhältlich. Der wesentliche Vorteil im Gegensatz zu Diazepam besteht darin, dass Midazolam in saurer Lösung (pH-Wert 6,5) in wasserlöslicher Form vorliegt. Bei physiologischem pH-Wert wird die Substanz jedoch aufgrund einer Konfigurationsänderung lipophil (Reves et al. 1985). Nach Auflösung im lipophilen Medium gelangt Midazolam rasch über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS (Reves et al. 1985, Amrein und Hetzel 1990). Beim Menschen tritt die hypnotische Wirkung nach intramuskulärer Injektion zwar schnell ein (3 ± 1 Minuten), die maximale hypnotische Wirkung wird jedoch nur langsam erreicht (13 ± 7 Minuten) (Grote et al. 1981). Beim Hund werden nach intravenöser Verabreichung nach ca. 15 Minuten maximale Plasmaspiegel gemessen (Kojima et al. 1999). Wegen seiner im Vergleich zu den anderen Benzodiazepinen kurzen Halbwertszeit wird Midazolam trotzdem zu den schnell wirksamen Benzodiazepinen gerechnet (Reves et al. 1985).

Phencyclidin-Derivate zählen zu den dissoziativen Anästhetika, die auch als zentrale Analgetika bezeichnet werden (Erhardt 2004). Die wichtigsten Vertreter aus dieser Gruppe sind Ketamin und Tiletamin.

Ketamin ist ein Abkömmling des Phencyclidin, es wird in der Regel in Form eines racematischen Hydrochlorids als wässrige Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 im Handel angeboten (Wright 1982). Die Biotransformation von Ketamin verläuft nach dem Prinzip eines offenen Zweikompartimentsystems, wobei Serum und Gehirn den einen Pool und die übrigen Gewebe den anderen darstellen. Man differenziert in diesem Modell eine rasche Umverteilungsphase von einer langsamen Eliminationsphase (White 1982a). Ketaminhydrochlorid ist ein potentes Analgetikum: Interaktionen zwischen dieser Substanz und spinalen Opiodrezeptoren wurden von Collins (1986) gefunden.

Im Vergleich zum Kaninchen (Rusy et al. 1990) bewirkt Ketamin am Frettchenmyokard deutlich positiv inotrope Effekte (Cook et al. 1991). In der älteren Literatur findet man vor allem Narkoskombinationen, welche einen sehr hohen Ketaminanteil (25 bis 50 mg/kg KGW) haben. Man bedient sich vor allem bei Kombinationen mit Benzodiazepinen daher dieses analgetisch potenten Phencyclidines für die Erreichung einer guten Narkosetiefe.

II. LITERATURÜBERSICHT

Wie bei anderen Tierarten verursacht Ketaminhydrochlorid, appliziert als Monoanästhesie, exzessiven Muskeltremor beim Frettchen (Moreland und Glaser 1985). Die Wirkungen von Tiletamin sind mit denen von Ketamin vergleichbar (Pablo und Bailey 1999).

Für das Frettchen wurden bislang vorwiegend Kombinationen von Diazepam und Ketaminhydrochlorid beschrieben (Carpenter 2005). Dieses Anästhesieregime bedeutet einen nicht unerheblichen präanästhetischen Stressfaktor (Morrisey et al. 1996) für die Tiere. Moreland und Glaser (1985) berichten bei einer Dosierung von 2 mg/kg KGW Diazepam und 25 mg/kg KGW Ketamin von einer stabilen hypnotischen Phase bis zu 30 Minuten Narkosedauer. Diese Narkosekombination erreicht aber bei dieser Dosierung jedoch nur mangelnde Analgesie und daher kaum das Anästhesiestadium III₃.

In einer anderen Studie von Ko et al. (1998b) wurden beim Hund 3 mg/kg KGW Diazepam, 15 mg/kg KGW Ketamin und 0,2 mg/kg KGW Butorphanol angewendet. Die Analgesie wurde durch die Kombination von Ketamin- und Opioidwirkung deutlich verbessert, die Herz-Kreislauf-Situation inklusive Säure-Basen-Status jedoch messbar verschlechtert. Es traten sporadisch Kardioarrhythmien, Atrioventrikularblöcke 2. Grades, Atemdepression (venöse pCO₂-Konzentrationen von 60 mmHg und mehr nach nur fünf Minuten Narkosedauer bis zur Minute 80) auf. Die auffallend unruhige Einschlafphase war gekennzeichnet durch Schmerzüßerungen nach Applikation der Anästhetika. Viele Tiere drängten sich schreiend in die Ecken, nach einigen Minuten traten lang andauernde Exzitationen auf. Intubationsversuche scheiterten aufgrund des starken Speichelflusses. Die Tiere reagierten sogar auf jene Geräusche, die vom EKG und Pulsoximeter ausgingen. Rhythmisches Winken mit den Vorderbeinen war durchgehend zu beobachten. Ebenso unruhig gestaltete sich die Rekonvaleszenz.).

Zolazepam ist als Kombinationspräparat mit dem dissoziativen Anästhetikum Tiletamin als Zoletil®, Telazol® oder Tilest® im Handel, nicht aber in Deutschland (Lukasik 1999). Zolazepam verbessert die Muskelrelaxation (Lin et al. 1993), hemmt Konvulsionen und führt zu einer ruhigeren Aufwachphase (Lin et al. 1989). Tiletamin-Zolazepam führt zu einer Sedation bis hin zur Allgemeinanästhesie (Lendl und Henke 2004). Die pharmakologischen

II. LITERATURÜBERSICHT

Wirkungen entsprechen denen von Ketamin-Diazepam (Pawson und Forsyth 2002, Riebold et al. 1995).

Payton und Pick (1989) verwendeten Telazol® in einer Dosierung von 12 – 22 mg/kg KGW, intramuskulär appliziert. Dabei bemerkten sie, dass Dosierungen bis 22 mg/kg KGW unbrauchbar für jeden Eingriff waren. Erst bei Dosierungen von 22 mg/kg KGW konnten die Autoren minimal invasive Eingriffe und schmerzhaft Routineuntersuchungen durchführen. Für eine Kastration oder Laparatomie war auch diese Dosis zu gering und die Analgesie zu schwach. Trotz der mangelnden Analgesie kam es bei der höchsten applizierten Substanzmenge zu verlängertem Nachschlaf und Hypothermie. Ko et al. (1996) unterschieden anhand einer Crossover Studie an neun Iltisfrettchen die Effekte einer niedrigen Dosierung von Tilest®-Xylazin (jeweils 1,5 mg/kg KGW), einer höheren Dosierung Tilest®-Xylazin (jeweils 3 mg/kg KGW), mit einer Tilest®-Xylazin-Butorphanol-Kombination (niedrige Dosierung plus 0,2 mg/kg KGW Butorphanol). Niedrige und höhere Dosierungen waren vergleichbar in der Länge der Narkose und in der Intubierfähigkeit und Analgesie. Aus beiden Dosierungen resultierte nur bedingte Intubierfähigkeit und kaum Analgesie. In allen Gruppen fiel die Pulsrate unter die Baseline. In den ersten 10 Minuten Narkosedauer stieg die Atemfrequenz zuerst und fiel dann ab. Vor allem in der Gruppe mit einem Anteil Butorphanol kam es zu Atemdepression und Herzarrhythmien. Die Autoren hoben jedoch die sehr rasche und schonende Einschlafphase besonders hervor. Prinzipiell propagierten die Autoren die Verwendung der Kombination mit dem Opid, wenngleich sie strikt zur Sauerstoffsufflation rieten. Außerdem vermieden sie dieses Regime für kranke und ältere Frettchen (ASA II-IV).

Lloyd (2002) empfiehlt beim Frettchen zur Prämedikation eine Kombination von Midazolam (0,2 mg/kg KGW) und Ketamin (10 mg/kg KGW), applizierbar als Mischspritze. Die resultierende Relaxation wird als gut und die Sedation als kurz aber sicher beschrieben. Zweifelsfrei besteht ein großer Vorteil im Vergleich zu Diazepam-Ketamin in der einmaligen Injektion. In Bezug auf die mangelnden analgetischen Eigenschaften sind beide Regime jedoch vergleichbar.

3.2. Adrenozeptor-Agonisten und Ketamin

Die bislang bedeutendsten Adrenozeptor-Agonisten in der Tiermedizin sind Xylazin und Medetomidin, auch für den Einsatz beim Frettchen. Xylazin wird seit

II. LITERATURÜBERSICHT

1968 in der Veterinärmedizin eingesetzt (Sagner et al. 1968). Die Substanz führt kurz nach Einleitung zu einer initialen Hypertension (durch periphere Aktivierung von α_2 - und α_1 -Rezeptoren), gefolgt von einer lang anhaltenden Hypotension (zentrale Stimulation von α_2 -Rezeptoren). Die periphere Blutdruckerhöhung führt zu einer vagalen Stimulation und somit zu einer reflektorischen Bradykardie (Schmidt-Oechtering und Becker 1992). Eine Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen scheint ebenfalls von dieser Substanz auszugehen. Herzarrhythmien können daraus resultieren (Ko et al. 1998, Moreland und Glaser 1985). Für das Frettchen verwendeten Ko et al. Xylazin in einer Dosierung von 2 mg/kg KGW. Die Autoren beschreiben die Substanz als gutes Sedativum für das Frettchen. Die Tiere verbleiben 60 Minuten in stabiler Rückenlage, auf leichte Schmerzstimuli reagierten die Versuchstiere jedoch deutlich. Bei Hund und Katze kommt es zu einem instabilen sedierten Zustand, d. h. die Tiere sind durch Reize weckbar (Sternberg 1986).

Zur Erreichung eines Zustandes, der einer Allgemeinanästhesie nahe kommt, wird Xylazin mit Ketamin kombiniert. Vor allem bei Katzen war diese Kombination bis vor einigen Jahren weit verbreitet, da die zentral muskelrelaxierende Wirkung des Xylazins die ketaminbedingten tonisch-klonischen Krämpfe aufheben kann. Die Dosierung für das Frettchen wird für Xylazin mit 1-2 mg/kg KGW und für Ketamin mit 10-25 mg/kg KGW angegeben (Carpenter 2005). Die Verwendung dieser Narkosekombination bei älteren und kranken Tieren (ASA II-IV) wird nicht empfohlen. In der Studie von Ko et al. (1998) wurde das Auftreten von Sinusarrhythmien und atrioventrikulären Blöcken 2. Grades beobachtet. Marini und Fox (1998) empfehlen Xylazin-Kombinationen von 1 - 4 mg/kg KGW Xylazin und 20 - 40 mg/kg KGW Ketamin.

Abbildung 2 zeigt ein Frettchen, das mit einer Xylazin-Ketamin-Kombination in angegebener Dosierung anästhesiert wurde. Wie man deutlich erkennen kann, ist die Muskelrelaxation in Rückenlage nicht ausreichend. Die Vorderbeine zeigen Muskelzittern, die Einschlafphase ist zudem sehr unruhig (Schernthaner et al. 2007, unveröffentlichte Daten).

II. LITERATURÜBERSICHT



© C. Lendl

Abbildung 2: Frettchen unter Xylazin-Ketaminnarkose (Xylazin 1 mg/kg KGW, Ketamin 25 mg/kg KGW i.m.)

Ein jüngerer Vertreter der α_2 -Adrenozeptor-Agonisten ist das von Vainio et al. (1986) erstmals beschriebene Sedativum und Analgetikum Medetomidin. Die pharmakologischen Eigenschaften sind denen von Xylazin sehr ähnlich (Greene 1999), wobei Medetomidin als potenter eingeschätzt wird (Hall 1996, Sinclair 2003). Die Substanz hat eine 100-fach höhere Affinität für α_2 -Rezeptoren (Schwartz und Clark 1998) und eine zehnfach höhere Selektivität für α_1 -Rezeptoren im Vergleich zu Xylazin (Virtanen et al. 1988). Die α_2/α_1 -Rezeptor-Bindungsselektivität beträgt 1620 für Medetomidin und 169 für Xylazin (Virtanen et al. 1988). Für eine Sedation mit Medetomidin reichen wesentlich geringere Dosierungen (Schwartz und Clarke 1998) aus. Die Substanz 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol induzierte in Labortieren deutliche sedative und analgetische Effekte (Savola et al. 1989, Virtanen et al. 1988). Einige Autoren versuchten, die optimale Dosis für Hunde (Vainio et al. 1989) und Katzen (Sternberg et al. 1987) zu finden. Vähe-Vahe (1989) reproduzierte diese Versuche in einer klinischen Studie. Dabei wurde deutlich, dass Medetomidin eine für klinische Untersuchungen und minimal invasive Eingriffe ausreichende Sedation und Analgesie bei Hunden und Katzen induziert. Zur Erreichung des Anästhesiestadiums III₃ ist jedoch die Kombination mit einer analgetisch wirksamen Komponente (Ketamin, Opoide) notwendig (Schmidt-Oechtering und Becker, 1992).

II. LITERATURÜBERSICHT

Eine Kombinations-Anästhesie aus Medetomidin und Ketamin wurde von mehreren Autoren für Laborfrettchen verwendet (Flecknell 1997, Ko et al. 1997, Marini und Fox 1998). Aus allen Studien ging hervor, dass die Medetomidin-Ketamin-Kombination bei Frettchen problembehaftet sein kann. Bei Dosen von 60 µg/kg KGW Medetomidin in einer Mischspritze mit gruppenabhängig 5 oder 8 mg/kg KGW Ketamin sinkt die Herzfrequenz der Tiere signifikant unter die Ausgangswerte von 200 - 250 Schlägen pro Minute (Rauser et al. 2002). Anästhesiert sollte eine Herzfrequenz von 100 Schlägen nicht unterschritten werden. Durch den schmalen, langgezogenen Körperbau könnte es zu Perfusionsstörungen in der Peripherie kommen (Vandenberg et al. 1993). Bei Langzeitnarkosen kommt es häufig zu Atemdepression und substanzbedingt zu Hypothermie (Flecknell 1997).

3.3. Acepromazin und Ketamin

Acepromazin ist das heute am häufigsten gebrauchte Phenothiazinderivat (Ebert et al. 2002). Es ist ein potentes Neuroleptikum und Sedativum, das auch antiemetisch, anticholinerg und antihistaminerg wirkt (Alef und Oechtering 2003). Zusätzlich zu einer Blockade der zentralen Effekte blockieren Phenothiazine auch die peripheren Wirkungen von Katecholaminen (Gross 2001). Durch die Hemmung dieser Rezeptoren kommt es zu einer peripheren Vasodilatation, welche zu einem markanten Blutdruckabfall führt (Ludders et al. 1983). Ausserdem werden die α 1-Rezeptoren in der Milz blockiert, wodurch es zu einer Dilatation der Milzgefäße und dadurch zu einem starken Hämatokritabfall kommt (Hall et al. 2001). Auch die Kombination Acepromazin-Ketamin sollte wegen der kreislaufdepressiven Wirkung nicht bei Hunden mit Hypotension oder Atemdepression angewandt werden (Farver et al. 1986).

Andere Autoren (Ko et al. 1998c) stellen fest, dass die sedativen Qualitäten von Acepromazin im Vergleich zu Xylazin eher schlecht sind. In dieser Untersuchung wurde Acepromazin in einer Dosierung von 0,1 mg/kg KGW als Einzelsubstanz intramuskulär injiziert. Im Vergleich zu Diazepam oder Xylazin verloren die Frettchen erst nach durchschnittlich 6 Minuten den Stellreflex, 20 % der Tiere erst nach durchschnittlich 13 Minuten. Sedation war zwar gegeben, doch sogar beim Versuch die Nägel zu kürzen und die Ohren zu putzen, zeigten die Tiere deutliche Abwehrbewegungen. Mason (1997) und Wixson (1997) beschreiben jeweils eine

II. LITERATURÜBERSICHT

Kombinationsnarkose von Acepromazin und Ketamin für Frettchen, wobei beide Autorinnen besonders betonen, dass eine Dosierung von 0,05 bis 0,3 mg/kg KGW Acepromazin und 10 – 30 mg/kg KGW Ketamin nur für minimal invasive Eingriffe geeignet ist. Auf die mangelnde Analgesie wird hingewiesen.

Ko et al. (1998c) versuchten, die Anästhetika-Kombination um die Komponente Butorphanol zu bereichern, um die Analgesie zu optimieren. Der Acepromazin-Ketamin-Narkose (0,1 mg/kg KGW, 15 mg/kg KGW) wurde eine Dosis von 0,2 mg/kg KGW Butorphanol zugesetzt. Die Einschlafzeit war mit unter zwei Minuten sehr zügig. Trotz der eher hohen Dosen waren nur drei von zehn Tieren intubationsfähig. Drei Tiere zeigten beim Schneiden der Nägel deutliche Abwehrbewegungen. Weiterhin nahm der systolische Blutdruck signifikant ab, wobei Werte von 76 mmHg gemessen wurden. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Tiere 2 bis 4 Stunden brauchten, um wieder aus der Narkose aufzuwachen. Beim hochmetabolischen Frettchen führt dieser Umstand unweigerlich zu Hypothermie und/oder Hypoglykämie (Heard 1997). Verstärkt wird dieses Problem durch eine Nebenwirkung der Substanz Acepromazin. Phenothiazine führen nämlich zu einer Entkopplung der zentralen Thermoregulation (Hall et al. 2001). Meistens kommt es zu einer langanhaltenden Absenkung der Körpertemperatur (Alef und Oechtering 2003, Bostrom et al. 2003).

3.4. Alphaxolon-Alphadolon

Die Steroidnarkotika Alphadolon und Alfaxolon lösen eine hypnotische Wirkung durch Interaktion am GABA_A-Chlorid-Kanal-Komplex und durch Wirkung auf eine spezifische Stelle des GABA_A-Proteins aus (Sear 1992). Es wird vermutet, dass Althesin[®] und Saffan[®] (Kombinationspräparate von Alphadolon- und Alphaxolonacetat) die ³H-Muskimol-Bindung potenzieren und die GABA-induzierte Depolarisation beeinflussen. Sie wirken vermutlich durch Potenzierung der GABA-vermittelten Hemmung. Wegen der anästhetischen und geringen antikonvulsiven Wirkungsweise von Alphaxolon und Alphadolonacetat werden noch andere Mechanismen vermutet (Albertson et al. 1992).

Der Vorteil dieses Anästhetikums ist eine ruhige Einleitungsphase und eine schnelle Aufwachphase (geringe Akkumulation). Bei Katzen löst die intravenöse Injektion von 1,2 - 9 mg/kg Saffan[®] einen Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes und eine Tachykardie aus. Diese wird von einem geringen Anstieg

II. LITERATURÜBERSICHT

des Blutdruckes während der Aufwachphase gefolgt. Beide Wirkstoffe haben bei Katzen eine geringere negativ inotrope Wirkung auf das Myokard als Thiopental oder Propanidid (Branson 2001).

Für Frettchen ist Alphaxolon-Alphadolon in einer Dosierung von 6 - 8 mg/kg KGW intramuskulär appliziert für kleinere Eingriffe geeignet, die Analgesie für schmerzhafte chirurgische Eingriffe ist nicht zufriedenstellend (Marini und Fox, 1998). Cantwell (2001) verwendete Alphaxolon-Alphadolon i.v. Ebenso wie bei Katzen führte die Injektion von 8 – 12 mg/kg KGW zur Hypotonie. Zusätzlich ist die intravenöse Applikationsart aufgrund der anatomischen Verhältnisse schwierig und umständlich. Bei Katzen treten in höheren Dosen stark gerötete Ohren und ständiges Niesen während der Einleitungsphase auf. Cantwell (2001) erwähnt sehr starkes Niesen auch bei Frettchen. Bei Hunden wurde von histaminergen Reaktionen nach Verabreichung dieser Wirkstoffe berichtet. Die vermehrte Durchblutung der Ohren könnte auch bei Frettchen ein Hinweis auf ein Ablaufen einer lokalen Histaminausschüttung von Mastzellen sein.

Ein weiterer Nachteil ist, dass sowohl Fähen als auch Rüden geringere Körpergewichte wie die Katze haben und man den verbleibenden Inhalt angebrochener Ampullen nicht wieder verwenden sollte. Falls man wenig Frettchenpatienten tierärztlich betreut, wird man auf eine Saffan®-Narkose auch aus ökonomischen Gründen eher verzichten (Cantwell 2001).

4. Antagonisierungsmöglichkeiten

Jede Anästhesie kann bei Heimtieren zu einer Hypothermie und/oder Reduzierung des Stoffwechselgeschehens und somit zu einer schlechteren Rekonvaleszenz führen. Die Verkürzung der Anästhesiedauer durch einen Antagonisten sollte routinemässig nach Beendigung eines Eingriffes oder in Notfallsituationen sofort durchgeführt werden (Henke & Reinert 2006).

Im weiteren wird näher auf Substanzen eingegangen, durch deren Anwendung die Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Anästhesie (MMK) teilantagonisierbar ist (TAA = teilantagonisierbare Anästhesie).

4.1. Atipamezol

Atipamezol ist wie Yohimbin und Tolazolin ein α_2 -Rezeptorantagonist und wird verwendet, um die Wirkungen von α_2 -Adrenergika und hier im speziellen von

II. LITERATURÜBERSICHT

Medetomidin aufzuheben. Außerdem kann der Wirkstoff auch Detomidin (Hall et al. 2001), Dexmedetomidin (Nguyen et al. 1992) und Xylazin (Alef und Oechtering 2003) antagonisieren. Vähä-Vahe (1990) beschreibt, dass Atipamezol den sedativen und analgetischen Wirkungen sowie den kardiopulmonären Nebenwirkungen entgegenwirkt. Atipamezol hat von allen α_2 -Antagonisten die höchste Selektivität für die α_2 -Rezeptoren (Paddleford und Harvey 1999). Im Vergleich zu Yohimbin hat Atipamezol eine 100-fach höhere Affinität für α_2 -Rezeptoren (Virtanen et al. 1989). Greene (1999) rät aus diesem Grund dazu, bei der Antagonisierung von Medetomidin Atipamezol einer Verwendung von Yohimbin und Tolazolin vorzuziehen.

Für die Verwendung von Atipamezol beim Frettchen und Kleinnager ist von Vorteil, dass die Substanz auch die durch α_2 -Agonisten induzierte Hypothermie aufhebt (Nishimura et al. 1992, Verstegen und Petcho 1993). Außerdem kann die Substanz bei einer Überdosierung eines α_2 -Agonisten angewendet werden, weil es die Sedation und die kardiovaskulären Wirkungen antagonisieren kann (Alef und Oechtering 2003). Dieselben Autoren beschreiben, dass es vereinzelt zu leichten, kurzanhaltenden Ataxien, Exzitationen und Muskelzittern kommen kann. Da der Wirkungseintritt von Atipamezol sehr rasch ist, kann es als Folge eines schnellen Aufwachens aus der Sedation zu Erregung, Lautäußerungen, Ruderbewegungen der Extremitäten und zu einem aggressiven Verhalten der Tiere kommen (Plump 2002).

Sobald Atipamezol aufgehört hat zu wirken, können die Tiere, falls die agonistische Wirkung des α_2 -Agonisten noch anhält, wieder in einen sedativen Zustand geraten (Vähä-Vahe 1990). Zu Bedenken ist auch, dass Atipamezol auch die analgetischen Wirkungen der α_2 -Agonisten aufhebt. Ein perianästhetisches Analgesieregime ist daher unbedingt erforderlich (Sinclair 2003).

4.2. Flumazenil

Flumazenil ist ein Imidazobenzodiazepin (Charney et al. 2001), das mit einer hohen Spezifität kompetitiv und reversibel an die zentralen Benzodiazepinrezeptoren bindet (Jones et al. 1990) und dabei die Wirkungen der Benzodiazepine antagonisieren kann (Morant 2004). Die Substanz antagonisiert die anxiolytischen, muskelrelaxierenden, sedativen und amnestischen Wirkungen (Ilkiw 1992) aller Benzodiazepinrezeptoragonisten.

II. LITERATURÜBERSICHT

Flumazenil führt zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen (Jones et al. 1990) und beeinflusst weder die Herzfrequenz noch den Blutdruck (Paddleford und Harvey 1999). Ensinger (2005) beschreibt, dass Flumazenil im Gegensatz zu den anderen Benzodiazepinen eine kürzere Halbwertszeit hat und dementsprechend sehr schnell metabolisiert wird.

Der antagonistische Effekt dieser Substanz besteht für etwa eine Stunde, sodass nach sehr hohen Dosen von Benzodiazepinagonisten Flumazenil nachdosiert werden muss (Erhardt et al. 2004).

Prinzipiell könnte bei Verwendung eines Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Regimes die Nachschlafzeit durch Teilantagonisierung sowohl des Medetomidins als auch des Midazolams deutlich verkürzt werden.

5. Häodynamisches Monitoring

Bei der Entwicklung und Etablierung eines neuen Narkoseregimes bedarf es der genauen Kenntnis der kardiorespiratorischen Auswirkungen des Anästhetikums oder der Anästhetika im Patienten. Zur Feststellung substanzabhängiger Veränderungen wurden invasive und nichtinvasive Methoden zur Blutdruckmessung verwendet.

5.1. Bedeutung des Häodynamischen Monitoring

Die wichtigsten Gründe für die Anwendung eines häodynamischen Monitoring sind:

Untersuchung der kardialen Funktion,

Kenntnis über die Gewebesauerstoffbilanz,

Einschätzung der Flüssigkeitsbilanz im Körper und

Erkennen einer bestehenden Gewebsazidose.

Zu Beginn der Studie geht immer eine klinische Allgemeinuntersuchung voraus (Shoemaker 1999). Während des Monitorings wird der Istzustand des Tieres (Anzeichen beginnender Zentralisation, Kapillarfüllung, Schleimhautveränderungen, Urinausscheidung) beurteilt und verfolgt (Erhardt et al. 2007).

II. LITERATURÜBERSICHT

Durch hämodynamisches Monitoring ist es möglich, Erkenntnisse zur Herzkreislaufsituation im anästhetisierten Tier zu erlangen, die über ein Basismonitoring (Pulsoxymetrie, EKG) hinausgehen (Shoemaker 1999).

5.2. Methoden zur Blutdruckmessung

Die arterielle Blutdruckmessung ist ein wichtiges Instrument im Hämodynamischen Monitoring. Zum Verständnis hämodynamischer Auswirkungen bei Kleinsäugetieren wurden bestehende intensivmedizinische Protokolle von Lichtenberger und Ko (2007) an die Größenverhältnisse und geringen Volumina angepasst. Für diese Messung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Es sind sowohl invasive als auch nicht-invasive Methoden beschrieben und in der Praxis bewährt (Gumbrecht et al. 1994; Kramer et al. 2001; Henke und Erhardt 2004).

Die Messmechanismen nicht-invasiver Druckmessungen scheitern beim Frettchen jedoch meist aufgrund der geringen Größe dieser Tiere.

Bei nicht-invasiven Druckmessungen kann man zwischen der Doppler-Ultraschall-Methode, der oszillometrischen und der HDO-(High Definition Oszillometrie) Methode differenzieren (Reinhold et al. 1998). Bei der Doppler-Ultraschallmethode werden Ultraschallwellen gemessen, die an den korpuskulären Teilchen des Blutes mit einer hörbaren Frequenzänderung reflektiert werden (Doppler-Shift) (Gosling und King 1974). Bei den anderen beiden Methoden werden die Schwingungen der Arterienwand erfasst und in Amplituden umgerechnet. Für alle indirekten Methoden muss den Tieren eine Blutdruckmanschette angelegt werden (Oberarm, Unterarm oder Schwanzwurzel), die zunächst den Blutfluss im darunter liegenden Gefäß unterbricht. Im Anschluss kann aus dem wieder einsetzenden Blutstrom bei nachlassendem Druck der Manschette (über Ultraschallfrequenz oder oszillierende Gefäßwand) der arterielle Blutdruck errechnet werden.

Bei invasiven Druckmessungen verwendet man Katheter, die mit einem Gerät außerhalb des Körpers verbunden sind. Dieses Gerät nimmt die Druckwellen (flüssigkeitsgefüllter Katheter) oder Drucksignale (Tip-Katheter) auf und sendet sie nach Demodulation an ein Graphikprogramm weiter. Ein stark limitierender Faktor beim Einsatz von flüssigkeitsgefüllten Kathetern ist das Problem, dass

II. LITERATURÜBERSICHT

diese leicht verstopfen und ständig freigespült werden müssen (Brockway und Hassler 1993).

Bei Akutversuchen unterscheidet man non-survivor-Tiere und survivor-Tiere. Letztere wachen nach dem Setzen des Katheters wieder auf und können damit mehrere Tage bis Monate überleben. Die austretenden Schläuche werden von einer eigens angebrachten Vorrichtung über der Tierbox gehalten und nach außen zur Messeinheit weitergeführt (Bulpitt et al. 1970). Die Bewegungsfreiheit der Tiere mußte aber eingeschränkt werden. Zur Blutgewinnung bei Frettchen, die im Tierversuch stehen, wird die Punktion der cranialen Vena cava (CVC) empfohlen (Brown 2006). Auch das Setzen eines Dauerkatheters sollte hier erfolgen, wobei die Tiere eine Venenverweilkanüle schlecht tolerieren (Brown 2006, Pollock 2009).

Die Verwendung von Messvorrichtungen, bei denen die Katheter mit einer telemetrischen Sende-Einheit verbunden werden, wurde beim Frettchen noch nie erprobt. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass bei indirekten Messungen im Vergleich zu invasiven Messungen mit ungenaueren Werten zu rechnen ist. Gründe dafür sind einerseits durch die Bewegung der Tiere entstehende Messfehler, fixationsbedingter Stress und anwenderbedingte Messungenauigkeiten (Brockway und Hassler 1993, Erhardt et al. 2007). Verschiedene Studien untersuchten die Übereinstimmung der Ergebnisse invasiver und nicht-invasiver Messverfahren bei verschiedenen Tierarten wie Kaninchen, Ratten und Mäusen (Bazil et al. 1993, Van Vliet et al. 2000), und Hunden (Gain et al. 1995). In allen Studien wurde eine mehr oder weniger ausgeprägte Abweichung der mit den unterschiedlichen Methoden gemessenen systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckwerte dokumentiert. Vergleicht man die Ergebnisse aus den direkten und indirekten arteriellen Blutdruckmessungen, so kann man zwar lineare Abhängigkeiten feststellen, die absoluten Werte weichen jedoch ab (Pettersen et al. 1988).

Für die Blutdruckmessung beim Frettchen nach Verabreichung von Anästhetika scheint die invasive Blutdruckmessung die sichereren Daten zu liefern.

III. PUBLIKATION I

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 121,
1–10 (2008)
DOI 10.2376/0005-9366-121-1

© 2008 Schlütersche
Verlags-gesellschaft mbH & Co. KG
ISSN 0005-9366

Korrespondierende Autorin:
wa.scherthner@t-online.de

Eingegangen: 25.04.2007
Angenommen: 13.09.2007

Zusammenfassung

¹ Zentrum für Präklinische Forschung, Technische Universität München
² Tierärztliche Klinik Dres. Erben, Fitz und Partner, Gessertshausen
³ Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie,
Technische Universität München

Klinischer Vergleich dreier Medetomidin – Midazolam – Ketamin – Narkosen auf ihre Eignung zur Kastration von Frettchen (*Mustela putorius furo*)

*Clinical evaluation of three medetomidine – midazolam –
ketamine combinations for neutering of ferrets
(Mustela putorius furo)*

Anita Scherthner^{1,2}, Christine Lendl¹, Raymonde Busch³, Julia Henke³

33 Frettchen (*Mustela putorius furo*, 11 weibliche, 22 männliche, ASA I-II) wurden in einer Medetomidin – Midazolam – Ketamin – Kombinationsnarkose kastriert. Die Tiere wurden randomisiert 3 Gruppen zugeteilt. Alle Gruppen erhielten 20 µg/kg KM Medetomidin und 0,5 mg/kg KM Midazolam, unterschieden sich jedoch bezüglich der verabreichten Ketamindosis und der Applikationsart (IM10 = 10 mg/kg KM intramuskulär; IM07 = 7 mg/kg KM intramuskulär; SC10 = 10 mg/kg KM subkutan). Nach 30 Minuten erfolgte die Teilantagonisierung mit 100 µg/kg KM Atipamezol i.m.. Sedation, Muskelrelaxation, Analgesie und anästhetischer Gesamteindruck wurden durch ein Scoring-Verfahren verglichen. Reaktionen auf den viszeralen Schmerzreiz beim Abklemmen von Samenstrang bzw. Gefäßstrang der A. ovarica wurden separat ausgewertet. Alle Tiere verloren den Stellreflex und konnten in Rückenlage gebracht werden. Die Einleitung war in der Versuchsgruppe IM10 mit 1,73 ± 0,3 min. signifikant am kürzesten. Ebenso verhielt es sich mit der Aufwachzeit (9,73 ± 4,6 min. bei IM10). Bei s.c. eingeleiteten Tieren verlängerte sich die Aufwachzeit signifikant auf 30,27 ± 15,6 Minuten. Die Auswertung aller Ergebnisse ergab, dass für die Kastration von Frettchen die MMK-Narkose mit 10 mg/kg Ketamin im. sehr gut geeignet ist. Es zeigte sich zwar bei allen drei Kombinationen eine Medetomidin-typische Atemdepression und Bradykardie, diese konnten aber nach Teilantagonisierung zügig wieder aufgehoben werden. Narkoseeinleitung und Intubation mit nachfolgender Inhalationsanästhesie sind mit allen drei MMK-Dosierungen möglich.

Schlüsselwörter: Anästhesie, Medetomidin, Midazolam, Ketamin, Kastration, Frettchen

Summary

33 ferrets (*Mustela putorius furo*, 11 females, 22 males, ASA I-II) were neutered in a combination anaesthesia with medetomidine, midazolam and ketamine. The animals were randomized into 3 groups. All animals received 20 µg/kg BW medetomidine and 0.5 mg/kg BW midazolam. The three groups differed regarding dose and way of application of ketamine (IM10 = 10 mg/kg BW intramuscularly; IM07 = 7 mg/kg BW intramuscularly; SC10 = 10 mg/kg BW subcutaneously). After 30 minutes anaesthesia was partially antagonised with 100 µg/kg BW atipamezole i.m.. Sedation, muscle relaxation, analgesia, and overall anaesthetic impression were compared by a scoring protocol. Reactions to painful stimuli of clamping the spermatic cord or the ovarian ligament including the A. ovarica were judged, too. All animals lost their righting reflex and could be placed in dorsal recumbency. Induction and recovery time were significantly the shortest in study group IM10 with 1.73 ± 0.3 and 9.73 ± 4.6 min respectively. Recovery was significantly prolonged in group SC10 with 30.27 ± 15.6 min.

U.S. Copyright Clearance Center
Code Statement:
0005-9366/2008/12101-1 \$15.00/0

The MMK-anaesthesia with 10 mg/kg ketamine i.m. is very useful for neutering ferrets. Respiratory depression and bradycardia typically for medetomidine were seen in all three combinations, but quickly reversed after partial antagonisation. Induction and intubation, followed by inhalation anaesthesia, were possible with all three regimes.

Keywords: Anaesthesia, medetomidine, midazolam, ketamine, neutering, ferrets.

Einleitung

Das Frettchen (*Mustela putorius furo*) erfreut sich als Heimtier zunehmender Beliebtheit und wird dadurch dem Tierarzt immer häufiger als Patient vorgestellt (Ko et al., 1997; Williams, 2000). Nach dem Erreichen der Geschlechtsreife zwischen 4 und 8 Lebensmonaten (Carpenter, 2005) wird man in der Praxis unweigerlich mit dem Thema Kastration und Narkosemanagement konfrontiert. Nach der Kastration wird der Eigengeruch der Rüden dieses dem Iltis nahe verwandten Tieres abgeschwächt. Bei weiblichen Tieren stellt sich die Situation anders dar. Werden Fähen nicht ohnehin präventiv zur Geburtenkontrolle kastriert, so werden sie häufig in der sogenannten „Dauerranz“ vorgestellt. Infolge fehlender Bedeckung kommt es nicht zur Ovulation trotz jahreszeitabhängig angebildeter Follikel (Ryland et al., 1983; Besch-Williford, 1987; Pollock, 1997; Fox, 1998). Auch wenn die eigentliche Operation ein Routineeingriff ist, sind diese durch den Hyperöstrogenismus mit Knochenmarksdepression und Abmagerung geschwächten Frettchen als Risikopatienten für die Narkose einzustufen.

In der internationalen Fachliteratur findet man diverse Narkoseregime (Besch-Williford, 1987; Evans und Springsteen, 1998; Cantwell, 2001; Carpenter, 2005). Hierbei fällt allerdings auf, dass viele der Untersuchungen an jungen, gesunden Tieren stattfanden, und dass durchgehend Daten über auftretende Reaktionen der Tiere auf viszerale Schmerzstimulus, vergleichbar mit dem Abklemmen von Samenstrang oder A. ovarica, fehlen. Für die Kastration von Klein- und Heimtieren werden häufig Inhalationsnarkotika wie Isofluran und Sevofluran verwendet. Für das Frettchen kann dieses Narkoseregime jedoch nicht bedingungslos empfohlen werden. Die Narkoseeinleitung bei Frettchen mittels Narkosemaske gestaltet sich oftmals aufgrund der Wehrhaftigkeit der Tiere sehr schwierig. Brown (1993a) gibt in seiner Arbeit eine Einleitungs-dosis von 5 Vol % und eine Erhaltungsdosis von 2 bis 3 Vol % Isofluran an. Imai et al. (1999) beschreiben erst ab einer Konzentration von 1,5 Vol % Isofluran das Fehlen jeglicher Reaktion auf Lichteinfall und erst ab 2 Vol % eine chirurgische Toleranz. Ab dieser Konzentration stellte sich bei den Frettchen jedoch Atemdepression und Hypotension bis hin zu Apnoe ein. Eine Besonderheit bei Frettchen ist die im Vergleich zu anderen Spezies wesentlich größere Lungenfläche. Stahl (1967) beschreibt, dass Frettchen im Vergleich zu Kaninchen ein um 297 % größeres Lungenvolumen besitzen.

Zusätzlich besteht bei reinen Inhalationsanästhesien das Problem der mangelnden oder gar fehlenden Analgesie (Erhardt et al., 2004). Aufgrund dieser Tatsache ist es nötig, zur Allgemeinanästhesie Substanzen zu ver-

wenden, welche eine ausreichende Analgesie für operative Eingriffe gewährleisten können (Opiode, Phenzyklidine, α_2 -Adrenergika). Eine Balanced anaesthesia mit Inhalationsanästhetika und simultan verabreichten Injektionsanästhetika ist somit auch beim Frettchen eine reinen Monoanästhesie mit z. B. Isofluran vorzuziehen.

Generell kann man sagen, dass auch junge gesunde Frettchen für den Anästhesisten eine Herausforderung darstellen können. Durch ihre hohe Metabolisierungsrate neigen diese Tiere zu extremen Temperaturentgleisungen und kardiorespiratorischer Labilität unter Narkosebedingungen (Andrews et al., 1979; Ensley und Van Wickle, 1982; Heard, 1997; Ko et al., 1997). Eine möglichst kurze Narkosedauer kann dabei helfen, die Risiken so gering wie möglich zu halten. Ein großer Vorteil in der Anwendung einer Kombinationsnarkose mit α_2 -Agonisten ist die Möglichkeit der Teil-Antagonisierung (Salonen, 1989; Savola, 1989; Virtanen, 1989). Dadurch wird die Anästhesie besser steuerbar und die Gesamtnarkosedauer kann im Gegensatz zu den vergleichbaren, bisher nicht teilantagonisierbaren Xylazin-Ketamin, Telazol®-Xylazin-Ketamin und Tiletamin-Zolazepam-Kombinationen verkürzt werden (Ko et al., 1996; Ko et al., 1997).

Mehrere Autoren (Flecknell, 1997; Cantwell, 2001) beobachteten bei Verabreichung der empfohlenen Medetomidin-Dosis beim Frettchen Blutdruckerhöhung und Bradykardie. Daher empfehlen Sie bei gesunden Tieren eine Sauerstoffsupplementierung und raten vom Einsatz des Medetomidins bei kranken Frettchen ab. Morris (1991) setzte Medetomidin zur Sedation von Frettchen ein, um wehrhafte Tiere untersuchen zu können. Ketamin in Kombination mit α_2 -Agonisten wurde schon bei vielen Wild- und Zootieren einschließlich Vögeln und Reptilien verwendet (Beck, 1976; Jalanka und Roeken, 1990). Auch für die Frettchennarkose wird das dissoziative Anästhetikum Ketamin mit seinen zentral analgetisch wirkenden Eigenschaften häufig in Kombinationsnarkosen eingesetzt (Jellie, 1978; Jalanka und Roeken, 1990; Evans und Springsteen, 1998; Carpenter, 2005).

Ähnlich wie für Xylazin-Ketamin-Regime (Heard, 1997; Ko et al., 1997) wurden auch unter Medetomidin-Ketamin-Kombinationen Atemdepressionen beschrieben. Darüber hinaus wurde bei Xylazin-Ketamin-Narkosen über Fälle von Herzarrhythmien (Moreland und Glaser, 1985) bis hin zu unerwarteten Todesfällen berichtet (Brown, 1993b; Morrisey et al., 1996). Dagegen werden bei Katzen Medetomidin-Ketamin-Narkosen schon lange sehr erfolgreich zur Kastration der Tiere verwendet. Hier scheint es nicht zu Arrhythmien zu kommen (Versteegen et al. 1990; Young und Jones, 1990; Becker und Oechtering, 1996).

Evans und Springsteen (1998) beschreiben eine Ketamin-Midazolam-Kombination als gute Möglichkeit, Frettchen leicht zu sedieren. Ebenso empfehlen sie diese Phencyclidin-Benzodiazepin-Kombination zur Prämedikation vor Anästhesien. Moreland und Glaser (1985) beobachten allerdings eine mangelnde Analgesie bei der Verabreichung einer Kombination von Ketamin mit Diazepam. Benzodiazepine sind Substanzen, die hauptsächlich anxiolytisch und hypnotisch wirken und auf das Herz-Kreislaufsystem vergleichsweise wenig Auswirkung haben (Larsen, 2002; Erhardt et al., 2004). Midazolam bewirkt jedoch eine Blutdrucksenkung durch Senkung des Herzminutenvolumens (HMV), des venösen Rückflusses, des Herzauswurfes und der Myokardkontraktilität (Reves et al., 1985). Des weiteren unterstützt Midazolam die Muskelrelaxation und die Dauer der Effekte von dissoziativen Anästhetika (Klein und Klide, 1989). Bei Katzen wurde Midazolam mit Ketamin kombiniert und intravenös gegeben. Ilkiw et al. (1998) verglichen verschiedene Midazolam-Dosen und fanden bei 0,5 mg/kg KM teils problematische Aufwachphasen. Manche Tiere waren unruhig, ataktisch und fielen durch übermäßige, langanhaltende Lautäußerungen auf. Bei Katzenwelpen erzeugte diese Kombination intramuskulär verabreicht mangelhafte Analgesie und Intubierfähigkeit und konnte zur Kastration nicht empfohlen werden (Faggella und Aronsohn, 1993).

Ziel der vorliegenden Studie war es, die synergistischen Effekte der Substanzen Medetomidin, Midazolam

und Ketamin zu nutzen, um eine zuverlässige und sichere Narkose zur Kastration von Frettchen zu erarbeiten, da bislang für das Frettchen kein ebenso praxisfreundliches wie sicheres Narkoseregime beschrieben ist.

Eine MMK-Kombination wurde bereits bei Tigern (Curro et al., 2004) und Enten (Machin und Caulkett, 1998) erfolgreich angewendet. Mero et al. (1989) beschreiben die Dreierkombination Medetomidin-Ketamin-Diazepam als eine sehr schonende und sichere Möglichkeit, um Kaninchen in Narkose zu legen. Ebner et al. (2007a, 2007b) empfehlen die MMK-Kombinationsnarkose und ihre Teilantagonisierung als echte Alternative zu etablierten Narkoseregimen für kurze bzw. wenig schmerzhaft Eingriffe bei der Katze.

Material und Methoden

Tiere

Das Patientengut bestand aus 33 jung-adulten bis adulten Frettchen (*Mustela putorius furo*, 11 weibliche und 22 männliche Tiere) mit einem Durchschnittsgewicht von 1202 g (600 g–2000 g) und einem Durchschnittsalter von 1,36 Jahren (5 Monate bis 5 Jahre). Alle Tiere wurden von Patientenbesitzern zur Kastration vorgestellt. Die Frettchen wurden circa 12 Stunden vor der Applikation der Anästhetika gefastet und zwischen 1 und 3 Stunden vom Wasser ferngehalten. Die Haltung und Fütterung der Patienten variierte zwischen Wohnungs- und Käfighaltung. Alle Tiere wurden einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen und gewogen. Aufgrund ihres jungen Alters und des klinischen Gesamteindrucks konnten alle 33 Tiere der ASA-Klasse I und II (Gesundheits-einschätzung nach American Socie-

TABELLE 1: Einteilung der Narkosegruppen nach verabreichter Dosis der anteiligen Substanzen (KGW = Körpergewicht)

Dosis:	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
Medetomidin	20 µg/kg KGW	20 µg/kg KGW	20 µg/kg KGW
Midazolam	0,5 mg/kg KGW	0,5 mg/kg KGW	0,5 mg/kg KGW
Ketamin	7 mg/kg KGW	10 mg/kg KGW	10 mg/kg KGW
Applikation	intramuskulär (i.m.)	intramuskulär (i.m.)	subkutan (s.c.)

TABELLE 2: Scoring zur Qualitätsbeurteilung von Sedation, Analgesie, Aufwachphase und subjektivem, anästhetischen Gesamteindruck unter MMK-Narkose

A) Sedation und Muskelrelaxation	
3 Punkte:	keine Reaktion auf äußerliche Reize, sehr gute oder gute Muskelrelaxation, Verlust des Stellreflexes
2 Punkte:	reagiert auf äußere Einflüsse, Muskelrelaxation mäßig, Aufstehversuche
1 Punkt:	hyperkinetisch, keine konstante Seitenlage, schlechte Muskelrelaxation
B) Analgesie	
3 Punkte:	keine Abwehr auf viszeralem Schmerz, keine Reaktion auf Reflexstimuli, kardiorespiratorischer Status sehr stabil, invasive Chirurgie möglich
2 Punkte:	Reaktion ausschließlich auf sehr starke Schmerzstimuli, leichte Steigerung der Atem- und Pulsfrequenz, nicht nachhaltig, minimal invasive Chirurgie möglich
1 Punkt:	Abwehrreaktion bereits auf leichte Schmerzstimuli, Aufbäumen, Aufwachen, keine chirurgischen Eingriffe möglich
C) Aufwachphase	
3 Punkte:	zügige Erholung, kommt einfach in Brustlage, wenig zittern, strampeln oder Kreislaufen, keine übermäßige Reizbarkeit
2 Punkte:	vollständige Erholung dauert mehr als 30 Minuten, kommt schwer in Brustlage, Strampeln und Rudern, geringfügig erhöhte Reizbarkeit, Schmatzen, Speicheln
1 Punkt:	Erholung dauert mehrere Stunden, Tier ist übermäßig gestresst, Rudern, Strampeln, Schwimmbewegungen, häufiges Umfallen, heftiges Schmatzen, Speicheln
D) subjektiver anästhetischer Gesamteindruck	
3 Punkte:	sehr gute, sichere Narkose mit stabilen Werten ohne nennenswerte Zwischenfälle
2 Punkte:	brauchbare Narkose, geeignet für chirurgische Eingriffe, nicht optimal
1 Punkt:	Narkose mit einigen Problemen, minimal invasive Eingriffe möglich
0 Punkte:	unbrauchbar, ungeeignet für chirurgische Eingriffe jeglicher Art
Gesamtpunktezahl:	
Total 12:	optimale, sehr sichere Narkose, brauchbar für Kastrationen, anzustreben
Total 9–11:	Narkose gut, leichte Einschränkungen, Eingriffe möglich
Total 6–8:	problematische Narkose, brauchbar zur Immobilisation und minimal invasiven Chirurgie
Total 3–5:	keine sichere Narkose, Schmerzempfinden gegeben, keine Eingriffe möglich

ty of Anesthetists) zugeteilt werden. Die Tiere wurden randomisiert den 3 Versuchsgruppen (IM07, IM10, SC10) zugeteilt (Tab. 1).

Anästhesie und perioperatives Management

Medetomidin (Domitor®; Pfizer, Deutschland), Midazolam (Dormicum®; Hoffmann-La Roche, Deutschland) und Ketamin (Ursotamin®; Serumwerk Bernburg AG, Deutschland) wurden in allen Gruppen als Mischspritze verabreicht. Die applizierende Person kannte die Gruppenzugehörigkeit nicht.

Um mit einfacheren Volumina arbeiten zu können, wurden die handelsüblichen Lösungen von Medetomidin (Domitor®) und Atipamezol (Antisedan®) 1:10 mit Aqua ad injectabile verdünnt. Für ein Frettchen mit 1 kg Körpergewicht ergab sich in den 10 mg-Ketamin-Gruppen ein Injektionsvolumen von 0,4 ml für die Narkoseeinleitung. Nach Applikation der Anästhetika wurden die Tiere in eine handelsübliche abgedunkelte Transportbox gesetzt. Während der Einschlafzeit waren sie dem Umgebungslärm einer normalen Tierarztpraxis ausgesetzt.

Die Zeit ab Applikation der Narkose-Mischspritze bis zum Erlöschen des Stellreflexes galt als Einschlafzeit. Danach wurden die Tiere in Rückenlage verbracht, geschoren und gewaschen. Gleichzeitig wurde der Klipsensor eines Pulsoximeters (OXIMAX NPB-40; Nellcor, Scil, Germany) an einer Pfote angesetzt. Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich gemessen und die Werte in 5-Minuten-Abständen notiert. Die Atemfrequenz wurde durch Auszählen ebenfalls alle 5 Minuten ermittelt. Ruhewerte und Werte während der Einschlafphase konnten ebenso wie die Körpertemperatur aufgrund der Wehrhaftigkeit der Frettchen nicht bestimmt werden. Bei allen Tieren konnten jedoch bereits 5 Minuten nach Narkoseapplikation die ersten Werte registriert werden. Zum perioperativen Schmerzmanagement wurde routinemäßig nach Narkoseeinleitung das nichtsteroidale Antiphlogistikum (NSAID) Meloxicam (Metacam®; Boehringer Ingelheim, Germany) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KM verdünnt in 10 ml Ringer-Laktat-Lösung s.c. injiziert. Zusätzlich erhielten die Tiere ein Penicillin-Streptomycin-Antibiotikum (Veracin®; Albrecht, Germany) in einer Dosierung von 20.000 i. E./kg KM i.m. angewendet, um postoperative Infektionen vorzubeugen. Das Operationsfeld wurde für den chirurgischen Eingriff entsprechend aseptischer Kautelen vorbereitet. Man lagerte alle Tiere auf einer Heizmatte, um einem Temperaturabfall entgegenzuwirken. Die Körperinnentemperatur wurde kontinuierlich gemessen. Die Raumtemperatur betrug durchschnittlich 21 ± 1 °C. Auf die Supplementation von Sauerstoff wurde in dieser Untersuchung verzichtet.

Nach Verlust des Stellreflexes fand bei allen Tieren ein Intubationsversuch statt (Tubus Ø 2,5–3,5 mm ohne Cuff). Auf den Einsatz lokalanästhetischer Sprays für die Umgebung des Kehlkopfes konnte hierbei verzichtet werden.

Beurteilung der Narkosequalität

Zur Überprüfung der Sedationsqualität wurden folgende Reflexe im 5-Minuten-Abstand bis zur Teilantagonisierung des Medetomidins überprüft:

Palpebralreflex (durch Berührung des temporalen Augenwinkels), Ohrreflex (durch kräftiges Drücken des

Ohrgrundes mit den Fingern) und Zwischenzehenreflex der Vorder- und Hinterpfote (durch kräftiges Komprimieren des Zwischenzehenraumes mit den Fingernägeln). Die Gesamtbeurteilung der Narkose erfolgte über ein „Scoring System“ (Tab. 2).

Die subjektive Bewertung von Abwehrreaktionen auf viszerale Schmerzstimuli (Ansetzen von Klemmen auf den Samenstrang bei Rüden und auf den Gefäß-Bandsstrang der Arteria ovarica bei Fähen) erfolgte in folgender Graduierung: „keine Reaktion“, „minimale Reaktion“, „leichte Reaktion“ und „starke Reaktion“. „Minimale Reaktion“ wurde registriert, wenn der Patient ein unwillkürliches Zucken mit der Hintergliedmaße zeigte. Parallel dazu war keine Veränderung der Pulsfrequenz feststellbar. „Leichte Reaktion“ wurde registriert, wenn auf den schmerzhaften Stimulus unmittelbar ein Pulsanstieg folgte. Diese Reaktion wurde als Abwehr auf viszeralem Schmerz erklärt. Bei diesen Tieren waren alle anderen kontrollierten Reflexe negativ und die Operation konnte ohne weitere Abwehrbewegungen komplikationslos beendet werden. Die Reaktion war jeweils nur auf den kurzen Moment des Setzens der Klemme auf den Samen- oder Gefäßstrang der A. ovarica beschränkt. Im Gegensatz dazu wurde es als „starke Reaktion“ gewertet, wenn es zu direkter Schmerzabwehr wie Strampeln und Aufbäumen kam. Zusätzlich waren dann bei Auslösung der peripheren Reflexe eindeutige Abwehrreaktionen erkennbar. Die Dauer des operativen Eingriffes wurde bei jedem Tier auf dem Narkoseprotokoll vermerkt, um eine eventuelle Abwehrreaktion im zeitlichen Zusammenhang zur Narkosedauer betrachten zu können.

Ein Elektrokardiogramm (EKG) wurde bei einem Drittel der Tiere (11 Tiere, 33 % verteilt auf alle Gruppen) aufgezeichnet, um eventuelle dosis- oder substanzabhängige Veränderungen der Reizleitung aufzuzeichnen. Bei den EKG-überwachten Tieren wurde kontinuierlich überwacht.

Teilantagonisierung

Nach 30 Minuten wurde der Medetomidinanteil mit 100 µg/kg KM Atipamezol (Antisedan®; Pfizer, Germany) durch intramuskuläre Injektion antagonisiert. Die Aufwachzeit wurde ab diesem Zeitpunkt gemessen. Sobald die Frettchen ansprechbar waren und sich sicher bewegen konnten war die postoperative Kontrollphase zu Ende.

Statistik

Bei den Messwerten zu Pulsfrequenz (PF), Atemfrequenz (AF) und Sauerstoffsättigung (SpO_2) wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und die Ergebnisse vergleichend graphisch dargestellt (Abb. 1–3).

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden auf Normalverteilung geprüft und anschließend mittels Varianzanalyse mit einem Faktor und LSD (least significant difference) als posthoc Test statistisch geprüft. Unterschiede zwischen den einzelnen Messwerten wurden mittels Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (Messpunkt 1 nach 5 Minuten bis zum Messpunkt 6 nach 30 Minuten) statistisch untersucht. Bei allen Auswertungen wurde ein $p \leq 0,05$ als signifikant, ein $0,05 < p < 0,10$ als Tendenz und ein $p \geq 0,10$ als nicht signifikant gewertet. Die Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 14.0 durchgeführt.

Ergebnisse

Einschlafzeit

Alle Tiere wurden kurz nach Applikation der Narkose-Mischspritze ruhig, verweilten auf einer Stelle, torkelten etwas und verloren je nach Gruppe schneller oder langsamer den Stellreflex (Tab. 3). Die Tiere in Gruppe IM10 erreichten am schnellsten den Zustand der Seitenlage und zwar im Mittel in $1,73 \pm 0,3$ Minuten. Tiere aus der Gruppe IM07 verloren in $3,36 \pm 2,6$ Minuten ihren Stellreflex. Am signifikant längsten dauerte die Einschlafphase bei der subkutan eingeleiteten Gruppe SC10 mit $8,05 \pm 4,0$ Minuten. Viele Frettchen zeigten in Rückenlage noch winkende Bewegungen mit den Vordergliedmaßen bevor sie intubierfähig waren. Es kam weder zu Kot noch zu Harnabsatz. Bei keinem Frettchen gab es Anhaltspunkte für die Entstehung eines narkosebedingten Brechreizes. Insgesamt kann die Narkoseeinleitung als zügig, gut kalkulierbar und stressfrei beschrieben werden.

Chirurgische Toleranz

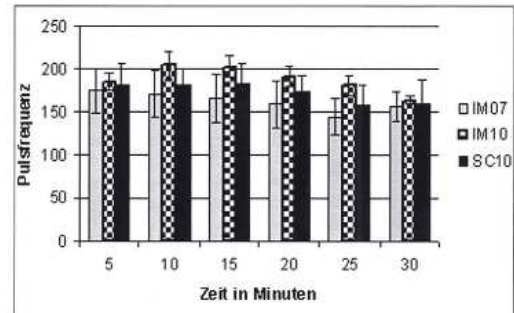
Alle 33 Frettchen konnten unabhängig von der Gruppenzuteilung in Rückenlage gebracht und geschoren werden. Der Beginn der Operation mit Setzen der Hautinzision wurde im Mittel in Minute $9,7 \pm 3,0$ dokumentiert. Beendet waren die Frettchenkastrationen im Mittel in Minute $25,3 \pm 3,0$ ab Narkoseeinleitung. Bei allen Tieren aller Gruppen waren die untersuchten Reflexe wenigstens bis zur Auslösung eines Schmerzstimulus negativ. Nur bei 7 subkutan eingeleiteten Tieren kam es nach Setzen des starken viszeralen Reizes auch zu Reaktionen auf periphere Reflexauslösung. Die klinische Qualität der Narkose wurde über die Vergabe von Punkten (Scoring) ausgewertet (Tab. 4).

Die Qualität von Sedation und Muskelrelaxation sowie Analgesie als Voraussetzung für die Durchführung von invasiven chirurgischen Eingriffen wurde in Gruppe IM10 am höchsten bewertet. Zieht man die Bewertung der Aufwachphase heran, so erreicht diese Gruppe die höchstmögliche Punktezahl. Die anhand aller Narkosen ermittelte Streuung (insgesamt Standardabweichung 0,6) war ebenfalls in Gruppe IM10 am geringsten.

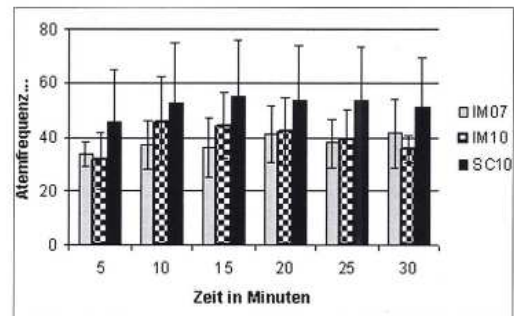
Gruppe IM07 erzielte bei Sedation, Muskelrelaxation und Aufwachzeit annähernd die maximale Anzahl an Punkten. Doch bezüglich Analgesie und anästhetischem Gesamteindruck konnten diese Narkosen nicht ganz überzeugen. Eindeutig am niedrigsten waren die Punktezahlen bei Tieren, die mittels subkutaner Injektion eingeleitet wurden. Die Qualitäten von Analgesie und Anästhesie erhielten dabei die niedrigsten Bewertungen (jeweils nur 2,18 Punkte).

Die Punkte-Auswertung zur viszeralen Analgesie unter MMK-Narkose ist in Tabelle 5 aufgeführt. In Gruppe IM10 tolerierten 63,3 % der Probanden (3 Fähen, 4 Rüden) das Setzen hochschmerzhafter Reize im Bauchraum ohne jegliche Abwehrreaktionen. Bei 36,7 % der Tiere (1 Fähe, 3 Rüden) kam es zu kurzzeitigem Zucken ohne dass sich die Pulsfrequenz der Tiere oder die Reaktion auf gleichzeitig gesetzte Stimuli änderte. Kein Frettchen der Gruppe IM10 zeigte starke Abwehr oder Aufwachen.

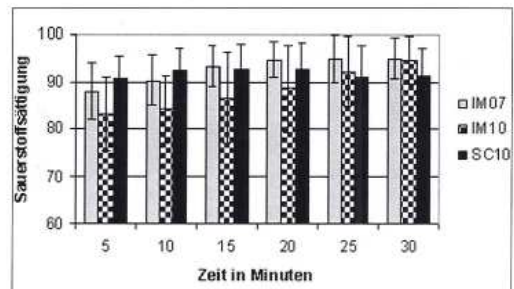
Die 36,4 % der Tiere aus SC10, die minimale oder leichte Abwehr zeigten, waren 1 Fähe und 3 Rüden. Ihre Reflexe waren während der gesamten Narkosedauer erloschen. Im Vergleich dazu waren 63,6 % der subkutan



ABILDUNG 1: Pulsfrequenz (1/min, MW \pm SD) unter MMK-Narkose. Es besteht von Minute 10 bis 25 ein signifikanter ($p \leq 0,05$) Unterschied zwischen Gruppe IM07 und Gruppe IM10. Zwischen IM10 und SC10 besteht in Minute 25 ein signifikanter Unterschied.



ABILDUNG 2: Atemfrequenz (1/min, MW \pm SD) unter MMK-Narkose. Es besteht von Minute 5 bis zu Minute 10 eine Tendenz ($p 0,05-0,10$) zwischen Gruppe IM07 und Gruppe SC10 und ab Minute 15 bis zur Minute 25 ein signifikanter Unterschied. In Minute 5 besteht ein signifikanter Unterschied zwischen IM10 und SC10, zwischen 2. und 4. Messpunkt nicht mehr und dann wieder ab Minute 25 bis zum Narkoseende in Minute 30.



ABILDUNG 3: Sauerstoffsättigung (SpO_2 in %, MW \pm SD) in den peripheren Gefäßen unter MMK-Narkose. Die gemessenen Werte sind in der Gruppe IM10 ab Minute 5 bis zur Minute 15 signifikant ($p \leq 0,05$) niedriger als in den anderen beiden Gruppen, in Minute 20 besteht eine Tendenz. In der Narkosegruppe mit 7 mg Ketamin sind die Werte vergleichsweise am höchsten.

mit MMK applizierten Tiere nicht kastrationsfähig (2 Fähen, 5 Rüden). Bei diesen stark reagierenden Frettchen waren unmittelbar nach Setzen des Schmerzreizes die Zwischenzehenreflexe an Vorder- und Hinterfuß positiv. Diese Tiere mussten für die Fortsetzung des Eingriffes mit 1–1,5 Vol % Isofluran + O₂ über Maske oder Tubus vertieft werden. Erst nach Antagonisierung des Medetomidins waren die Reflexe langsam wieder auslösbar. In der Gruppe IM07 lagen insgesamt 81,9 % der Frettchen gut in Narkose, jedoch nur eine Fähe tolerierte das Setzen einer Klemme am Gefäßstrang der A. ovarica reaktionslos. Eine Fähe war nicht operationsfähig.

Aufwachzeit

Nach intramuskulärer Teilantagonisierung des Medetomidins in Minute 30 waren die Reflexe noch einige Minuten lang erloschen (Tab. 3). Die Prüfung der Zwischenzehenreflexe (ZZR) war hierbei die sensibelste Methode, um ein baldiges Aufwachen zu erkennen. Der ZZR am Hinterfuß war der erste wieder auslösbar Reflex. Erst etwas später konnte der ZZR am Vorderfuß und der Lidreflex ausgelöst werden. Die deutliche Reaktion auf den ZZR an der Hintergliedmaße war eng gekoppelt an den Atipamezol-abhängigen Anstieg der Pulsfrequenz. Kurz nach Frequenzsteigerung zeigten die Tiere zuerst ein Zucken der Tasthaare, danach Schmatzen und leichtes Rudern. Zu diesem Zeitpunkt wurde bereits der Klipsensor des Pulsoximeters entfernt und auf das Kneifen im Zwischenzehenbereich verzichtet. Die Tiere erholten sich unmittelbar nach der Ruderbewegung soweit, dass sie in ihre Box verbracht werden konnten. In dieser ruhigen Umgebung kamen sie bald darauf wieder in Brustlage. Manche Tiere knüpften an die Aufwachphase ihren tierartspezifischen tageszeitabhängigen Nachmittagsschlaf an und mussten zur Beurteilung der Rekonvaleszenz aktiv geweckt werden. Die Aufwachzeiten dauerten in der Gruppe IM10 signifikant am kürzesten und in der Gruppe SC10 signifikant am längsten (Tab. 3).

Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Temperatur

Die Pulsfrequenz (Abb. 1) sank in allen Gruppen bereits in den ersten Minuten unter die aus der Literatur entnommenen Ruhewerte von im Mittel 270 (200 bis 339 Schlägen pro Minute) (Tab. 6) ab. Die Werte der Versuchsgruppe IM10 waren insgesamt am höchsten, die Pulsfrequenz der Gruppe IM07 am niedrigsten. Zwischen diesen beiden intramuskulär eingeleiteten Narkosegruppen bestand ab Minute 10 bis 25 ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Pulsschläge pro Minute (Levene's Test, t-test). Am Zeitpunkt t = 30 waren die Werte annähernd gleich. Zwischen Gruppe IM07 und Gruppe SC10 bestand in Minute 25 ein signifikanter Unterschied (p = 0,25). Im Vergleich zu Messpunkt 1 nach 5 Minuten Narkosezeit zeigte sich ab den zeitlich letzten Messpunkten 5 (nach 25 Minuten) und 6 (nach 30 Minuten) ein signifikanter Unterschied in den Gruppen IM07 und SC10. Dies ist durch den stetigen

leichten Abfall der mittels Pulsoximetrie ermittelten Frequenzen zu erklären. Unmittelbar nach Antagonisierung des Medetomidin-Anteils stiegen die Pulsfrequenzen jedoch wieder an.

Betrachtet man die ermittelten Atemfrequenzen (Abb. 2) so stellt man fest, dass in Gruppe SC10 durchwegs die meisten Atemzüge pro Minute notiert wurden. Hier pendelten die Werte im Mittel um 50 Atemzüge pro Minute mit dem Höchstwert von 89 Atemzügen pro Minute. Diese subkutan eingeleitete Gruppe unterscheidet sich von den Gruppen IM07 und IM10 signifikant. Im Vergleich zur Gruppe IM07 besteht in Gruppe SC10 von Minute 5 an bis zur Minute 10 eine Tendenz und ab Minute 15 bis Minute 25 ein signifikanter Unterschied. Zur Gruppe IM10 besteht am 1. Messpunkt nach 5 Minuten ein signifikanter Unterschied (p = 0,037) und zum Ende der Narkose hin am 5. Messpunkt (p = 0,024) und 6. Messpunkt (p = 0,027). Knapp vor Teil-Antagonisierung in Minute 30 näherten sich die Werte aller 3 Gruppen an, sodass keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden konnten. Im Verlauf lassen sich jedoch eindeutig in beiden intramuskulär eingeleiteten

TABELLE 3: Einleitungs- und Aufwachzeit in den einzelnen Narkosegruppen

	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
Einleitungszeit in Minuten	3,36 ± 2,6	1,73 ± 0,3	8,05 ± 3,9
Aufwachzeit in Minuten	17,36 ± 8,3	9,73 ± 4,6	30,27 ± 16,6

TABELLE 4: Auswertung des Scorings zur Qualitätsbeurteilung von Sedation, Analgesie, Aufwachphase und subjektivem, anästhetischen Gesamteindruck unter MMK-Narkose (MW ± SD)

A) Qualität von Sedation und Muskelrelaxation			
Gruppe:	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
	2,91 ± 0,3	3,00 ± 0,0	2,45 ± 0,9
B) Qualität der Analgesie			
Gruppe:	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
	2,73 ± 0,6	2,91 ± 0,3	2,18 ± 0,9
C) Qualität der Aufwachphase			
Gruppe:	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
	2,81 ± 0,4	3,00 ± 0,0	2,18 ± 1,0
D) Qualität des Gesamteindrucks			
Gruppe:	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
	2,54 ± 0,7	2,91 ± 0,3	2,45 ± 0,7
Gesamtpunktezahl			
Gruppe:	IM07 (n = 11)	IM10 (n = 11)	SC10 (n = 11)
	10,91 ± 1,8	11,82 ± 0,6	9,64 ± 3,2

TABELLE 5: Aufstellung der Ergebnisse bezüglich der viszeralen Analgesie unter MMK-Narkose mittels Evaluation der Reaktion auf Abklemmen des Samenstranges bzw. der Arteria ovarica [w = weiblich; m = männlich]

Gruppe:	IM07 (n = 11) [4w;7m]	IM10 (n = 11) [4w;7m]	SC10 (n = 11) [3w;8m]
keine Reaktion	9,05 % (1/11) [0w;1m]	63,3 % (7/11) [3w;4m]	0 % (0/11) [0w;0m]
minimale Reaktion	36,4 % (4/11) [1w;3m]	36,7 % (4/11) [1w;3m]	18,2 % (2/11) [0w;2m]
leichte Reaktion	45,5 % (5/11) [2w;3m]	0 % (0/11) [0w;0m]	18,2 % (2/11) [1w;1m]
starke Reaktion	9,05 % (1/11) [1w;0m]	0 % (0/11) [0w;0m]	63,6 % (7/11) [2w;5m]

TABELLE 6: Anästhesierelevante, physiologische Parameter des Frettchens (Carpenter, 2005; Fox, 1998; Andrews, 1979)

Parameter	Einheit	Ruhewert
Körpertemperatur	°C	37,8–40,0
Atemfrequenz	1/min	33–36
Pulsfrequenz	1/min	200–339

Gruppen signifikante Unterschiede erkennen und zwar bereits ab dem 2. Messpunkt nach 10 Minuten Narkosedauer. Ab diesem Zeitpunkt wurden bei Gruppe IM07 und Gruppe IM10 im Vergleich zum Messpunkt 1 nach 5 Minuten anhaltend signifikant höhere Atemfrequenzen notiert.

In punkto Sauerstoffsättigung (Abb. 3) unterschieden sich ebenfalls die beiden mittels intramuskulär applizierter Injektionsanästhesie narkotisierten Gruppen signifikant, und zwar zwischen Minute 5 und Minute 20. Die ermittelten Werte der Gruppe IM10 waren in diesem Zeitraum signifikant niedriger als jene von Gruppe IM07. Betrachtet man alle Messpunkte im Verlauf zueinander so erkennt man in diesen beiden i.m.-Gruppen eine signifikant höhere Sauerstoffsättigung ab Minute 20 bis zur Antagonisierung im Vergleich zum initial gemessenen Wert bei Messpunkt 1 (nach 5 Minuten Narkosedauer). Stellt man den Vergleich zur anderen Applikationsart in Gruppe SC10 her so verhielten sich die gemessenen Werte von Gruppe IM10 ab Minute 5 bis zur Minute 15 signifikant unterschiedlich, indem sie wesentlich niedriger waren. In Minute 20 konnte ein tendenzieller Unterschied festgestellt werden. Zum Narkoseende hin näherten sich die gemessenen Werte aller Gruppen an.

Bei allen 33 Probanden wurde im Mittel ein Abfall der Körpertemperatur um $2,68 \pm 1,08$ °C gemessen. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Diskussion

Wie die eigene Studie zeigt, lässt sich mit der Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Narkosekombination und Teilantagonisierung mit Atipamezol die Narkosedauer für die Kastration von Frettchen verkürzen. Durch einen beherrzten Nackengriff können Frettchen sehr gut fixiert werden, um in den M. quadriceps i.m. oder die Kniefalte s.c. injizieren zu können. Bei intramuskulärer Injektion der Kombination mit 10 mg/kg Ketamin kann standardisiert mit tiefer Sedation und Muskelrelaxation in durchschnittlich 1,8 Minuten gerechnet werden, dadurch ist bereits die Einschlafphase sehr schonend und kurz. Vor allem im Gegensatz zur bisher häufig gewählten Narkosekombination von Ketamin und Xylazin ohne Teilantagonisierung konnte, wie die eigene Studie zeigt, die Nachschlafphase der Tiere und somit auch die Narkosedauer deutlich verkürzt werden. Ko et al. (1996) geben eine Zeitspanne ab Injektion der Narkosemittel bis zur Mobilisierung der Tiere von $139,4 \pm 28,5$ Minuten an. Bei der MMK-Narkose wird die Gesamtnarkosedauer bis auf maximal $60,27 \pm 16,6$ Minuten verkürzt, wenn eine halbe Stunde nach Narkoseapplikation eine Teilantagonisierung erfolgt. Die Gefahr einer postoperativen Hypothermie oder einer metabolischen Entgleisung minimiert sich dadurch erheblich. α_2 -Adrenozeptoragonisten nehmen durch zentrale noradrenerge Mechanismen im Hypothalamus Einfluss auf die Temperaturregulation des Körpers (Virtanen, 1989). Das Platzieren der Tiere peri- und postoperativ auf einer Heizmatte ist geeignet, das Auskühlen der Tiere zu minimieren. Bei keinem Tier wurde durch die Narkose Erbrechen ausgelöst. Das Fasten der Tiere reichte aus, um Vomitus während der MMK-Narkose zu verhindern. Übermäßiges Harnen, wie es bei manchen Spezies

durch die Blockierung des antidiuretischen Hormons (ADH) während und nach einer Medetomidin-Narkose zu sehen ist (Flecknell, 1997), konnte bei vorliegender MMK-Kombinationsnarkose nicht festgestellt werden. Ebenfalls wurde postanästhetisch keine Neigung zu Darmträgheit, wie Cullen (1996) bei Hunden beschreibt, gesehen. Der Zwischenzehenreflex sowohl an Vorder- wie auch an Hinterpfote war ein geeignetes Instrument, um die Narkosetiefe beurteilen zu können. Während der Einschlafphase waren zuerst Ohr- und Lidreflex erloschen, der Zwischenzehenreflex war am längsten auslösbar. Nach Erlöschen dieses Reflexes konnten die Frettchen problemlos geschoren und Medikamente injiziert werden. Bei Narkosen mit fraglicher analgetischer Komponente, vorwiegend in Gruppe SC10 (siehe Tab.5), war ebenfalls der ZZR gradweisend.

Die Frettchen aller Versuchsgruppen waren nach dem Erlöschen der Reflexe sehr leicht zu intubieren. Weder übermäßiger Schluckreiz noch Speicheln waren feststellbar. Im Gegensatz dazu berichten Ko et al. (1996) von übermäßiger Salivation während einer Xylazin-Ketamin- und Telazol®-Ketamin-Narkose trotz vorheriger Verabreichung von Glykopyrrolat.

Betrachtet man die Auswertung der Ergebnisse in Tabelle 4 so fällt auf, dass die Qualitäten aller bewerteter Narkosekriterien bei intramuskulär applizierten Injektionsnarkosen etwas höhere Punktzahlen erreichten konnten als in der subkutan eingeleiteten Gruppe. Die Gesamtbeurteilung aller MMK-Narkosen für das Frettchen basierte auf dem Gesichtspunkt, eine für die Ovariectomie bzw. Rüdenkastration in praxi geeignete Narkose zu etablieren. Besonderes Gewicht musste deshalb auf eine ausreichende analgetische Komponente gelegt werden. Wenn wie aus Tabelle 5 hervorgeht, alle 11 Tiere aus Gruppe IM10 das Abklemmen hochempfindlicher und potentiell schmerzhafter Strukturen tolerierten, andererseits jedoch 7 von 11 Tieren aus Gruppe SC10 bei eben diesem Schmerzstimulus reagierten, so spricht das klar für die Empfehlung der Intramuskulärlinjektion bei schmerzhaften Eingriffen. Bei den genannten Tieren erfolgte eine Abwehrreaktion durch Bewegungen der Vordergliedmaßen und der Tasthaare. Eine ausreichende Hypnose schien jedoch zu jedem Zeitpunkt gegeben zu sein. Die Narkosen mit niedriger Ketamindosis oder mit s.c. Applikation sind für chirurgische Eingriffe geeignet, die weniger schmerzhaft (Gruppe IM07) sind (z. B. Ohr-toilette, Zahnsteinentfernung, Blutentnahme usw.), oder für nichtschmerzhafte (SC10) Interventionen (Röntgen, Ultraschall, MRI usw.).

In der modernen Anästhesie ist perioperatives Schmerzmanagement ein Standardprozedere (Flecknell, 2001; Robertson, 2001). Aufgrund dieser Tatsache haben sich die Autoren entschieden, bei dieser klinischen Studie das NSAID Meloxicam anzuwenden. Richardson et al. (2007) kamen zu der Auffassung, dass die Verabreichung auch einer hohen Dosierung von 2 mg/kg KM s.c. innerhalb der ersten Stunde keinen Einfluss auf das Schmerzempfinden bei der Ratte hat. Da zudem die durch Meloxicam vermittelte Analgesie auf seiner anti-phlogistischen Wirkung beruht, gehen wir davon aus, dass die intraoperative analgetische Beurteilung nicht von dieser Substanz beeinflusst wird.

Einige Autoren, wie z. B. Ko et al. (1998b) untersuchten das Opiat Butorphanol (Torbugesic®) mit dem Ziel, anteilig weniger Medetomidin verwenden zu müssen und dadurch eine analgetisch ausreichende Narkose zu

erzielen. Die Kombinationsnarkose Diazepam-Butorphanol-Ketamin erwies sich jedoch als sehr problembehaftet. So war eine doppelte Injektion nötig, die Einschlafphase war gekennzeichnet von Unruhe, Lärmempfindlichkeit, Exzitationen. Es zeigte sich ein Widerstand gegen die Intubation und das Handling. Xylazin-Butorphanol-Ketamin war etwas erfolgreicher bezüglich des Erreichens einer chirurgischen Toleranz, die kardio-depressive Wirkung des α_2 -Adrenozeptoragonisten wurde jedoch noch verstärkt. Cantwell (2001) empfiehlt die Anwendung von Glykopyrrolat zu Kombinationen mit Butorphanol oder Oxymorphan. Die Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Narkose nützt den synergistischen analgetischen Effekt des Medetomidins (Virtanen, 1989) mit dem des Ketamins aus (Green et al., 1981).

Medetomidin hat eine deutliche Herz-Kreislauf-Wirkung, die sich klinisch bei den meisten Spezies in Form von Bradykardie zeigt. Des weiteren beeinflusst es den arteriellen Blutdruck (Cullen, 1996; Ko et al., 1998a). Der Versuch, der Bradykardie mit Atropin oder Glykopyrrolat entgegenzuwirken, kann nicht empfohlen werden, da die auftretende Hypertension zusätzlich verstärkt wird (Alibhai et al., 1996). Ketamin ist in der Lage, die Herzfrequenz um 61 % zu steigern, erhöht den arteriellen Gefäßdruck und führt dadurch ebenfalls zu einem dosisabhängigen Blutdruckanstieg (Wright, 1982). Midazolam hingegen ist ein Medikament, das durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes infolge Venendilatation und reduziertem portalen Blutfluss den systolischen und diastolischen Blutdruck senken kann (Reves et al., 1985). Der gleiche Autor fand eine Zunahme der Herzfrequenz, die sich durch eine sekundäre Aktivierung der Barorezeptoren erklärt. Das Zusammenspiel der kardiovaskulären Wirkmechanismen dieser drei Substanzen wird deutlich, wenn man die Ergebnisse (Tab. 1–3) betrachtet. Tiere, die weniger Ketamin pro Kilogramm Körpergewicht erhalten hatten, zeigten eine niedrigere Pulsfrequenz als Tiere mit 10 mg/kg Ketamin. Hier machte es kaum einen Unterschied, ob die Wirkdosis intramuskulär oder subkutan verabreicht wurde.

In punkto Atemfrequenz erscheint der Ketaminanteil ebenso entscheidend für den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zu sein. In der IM07-Gruppe lagen die Werte bei etwas unter 40 Atemzügen pro Minute. Frettchen, die mit einem höheren Ketaminanteil anästhesiert wurden, zeigten ab Minute 10 der Narkose ein Ketamin-typisches Atemmuster. Die Tiere atmeten etwas frequenter, jedoch klinisch nicht viel weniger effektiv (Abb. 3). Gruppe SC10 zeigte eine annähernd gleiche periphere Oxygenierung wie Gruppe IM07. Einzige Gruppe IM10 schien im Vergleich eine wesentlich niedrigere Sauerstoffsättigung aufzuweisen. Klinisch ist

jedoch kein einziges Tier durch zyanotische Färbung der Schleimhäute aufgefallen. Dieses Phänomen entsteht vor allem initial durch die Medetomidin-typische Vasokonstriktion mit starkem Blutdruckanstieg (Vähä-Vahe, 1989; Vainio, 1989). Im Zuge der daraus resultierenden Zentralisierung kann eine Minderperfusion der Peripherie und eine falsch-niedrige Messung mit dem Pulsoximeter entstehen (Olin et al., 1997; Ko et al., 1997; Kreeger et al., 1998; Curro et al., 2004). Die Autoren nehmen an, dass dieser Effekt in Narkosegruppe IM10 durch einen biphasisch intrinsischen Effekt des Ketamins verstärkt wird. Wright (1982) beschreibt einen anfänglich entstehenden Blutdruckabfall, der sich innerhalb weniger Minuten – gerade in etwas höherer Dosierung – in einen arteriellen Blutdruckanstieg umwandelt. Die Substanzen Medetomidin und Ketamin scheinen in synergistischer Weise vasokonstriktorisch zu wirken und im besonderen in Gruppe IM10 zu den in der Peripherie gemessenen niedrigeren Werten zu führen. Die hier verwendete Medikamentenkombination scheint mittels intramuskulärer Applikation im Vergleich zur Subkutaninjektion wesentlich schneller und effizienter anzukommen, was den Unterschied zu Gruppe SC10 erklären würde.

Die Verwendung eines Pulsoximeters an der Pfote der Frettchen wird in der Literatur empfohlen (Haskins et al., 1992). Die gemessenen SpO₂-Werte sind bei Kombinationsnarkosen, die sich auf den α_2 -Adrenozeptoragonisten Medetomidin stützen, kritisch zu betrachten und mit dem klinischen Ist-Zustand (kapilläre Füllungszeit (KFZ), Schleimhautfarbe) zu vergleichen. Des weiteren sind oft dunkel pigmentierte Frettchenpfoten einer größeren Artefaktanfälligkeit bezüglich der Messgenauigkeit des Pulsoximeters unterworfen (Ralston et al., 1991).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Kombinationsnarkose mit 20 µg/kg Medetomidin, 0,5 mg/kg Midazolam und 10 mg/kg Ketamin, intramuskulär appliziert, klinisch gut geeignet ist, um bei jungen, gesunden Frettchen (ASA I-II) unter Praxisbedingungen ohne Zufuhr von Sauerstoff eine Kastration durchzuführen. Die beiden anderen Kombinationen IM07 und SC10 erlauben ebenfalls den geplanten Eingriff, erfordern aber zum Teil die Vertiefung mit einer Inhalationsanästhesie. Der Medetomidin-Anteil lässt sich in allen 3 Gruppen sehr gut mit 100 µg/kg Atipamezol i.m. antagonisieren. Als Ausblick können für ältere oder morbidere Frettchen (ASA II-IV; z. B. Dauerranz, Insulinom, Nebennierenrindentumoren usw.) die Dosierungen von IM07 (stabilere Atmung) oder SC10 (langsamere, schonendere Einschlafphase) zur Narkoseeinleitung mit anschließender Intubation und Sauerstoffsubstitution, mit oder ohne Inhalationsgas, empfohlen werden.

Literatur

- Alibhai H., K. W. Clarke, Y. H. Lee, J. Thompson (1996): Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Vet. Rec.* **138**, 11–13.
- Andrews P. L. R., A. J. Bower, O. Illman (1979): Some aspects of the physiology and anatomy of the cardiovascular system of the ferret, *Mustela putorius furo*. *Lab. Anim.* **13**, 215–220.
- Beck C. C. (1976): Vetalar (Ketamine hydrochloride): A unique cataleptoid anesthetic agent for multispecies usage. *J. Zoo Anim. Med.* **3**, 11–38.

- Becker K., G. Oechtering (1996): Die Anästhesie mit Medetomidin und Ketamin bei der Katze. *Kleintierprax.* **41**, 249–258.
- Besch-Williford C. L. (1987): Biology and medicine for the ferret. *Vet. Clin. North. Am.: Small Anim. Pract.* **17**, 1155–1183.
- Brown S. A. (1993a): Handling, diagnostic procedures, surgery and management of diseases of the pet ferret. *Mich. Vet. Conf. Proc.*, Lansing, MI, January 28–31, 1–12.
- Brown S. A. (1993b): Ferrets. In: Jenkins, J.R., Brown S.A. (eds.): *A practitioner's guide to rabbits and ferrets*. Lakewood: American Animal Hospital Association, 43–111.

III. PUBLIKATION I

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 121, Heft 1/2, 1–10 (2008)

9

- Cantwell S. L. (2001):** Ferret, Rabbit, and Rodent Anesthesia. *Vet. Clin. North. Am.: Exotic Anim. Pract.* **4** (1), 169–191.
- Carpenter J. W. (ed) (2005):** Ferrets. In: *Exotic Animal Formulary*, 3rd, Philadelphia: W.B. Saunders, 447–476.
- Cullen L. K. (1996):** Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *Brit. Vet. J.* **152** (5), 519–535.
- Curro T. G., D. Okeson, D. Zimmerman, D. L. Armstrong, L. G. Simmons (2004):** Xylazine-midazolam-ketamine versus medetomidine-midazolam-ketamine anesthesia in captive siberian tigers (*panthera tigris altaica*). *J. Zoo Wildl. Med.* **35** (3), 320–327.
- Ebner J., U. Wehr, R. Busch, W. Erhardt, J. Henke (2007a):** A comparative clinical study of three different dosages of intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine immobilization in cats. *J. Vet. Med. A (zur Publikation angenommen)*.
- Ebner J., U. Wehr, C. Baumgartner, W. Erhardt, J. Henke (2007b):** Partial antagonisation of midazolam-medetomidine-ketamine in cats – atipamezole versus combined atipamezole and flumazenil. *J. Vet. Med. A (zur Publikation angenommen)*.
- Ensley P. K., T. Van Wickle (1982):** Treatment of congestive heart failure in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Zoo Anim. Med.* **13**, 23–25.
- Erhardt W., J. Henke, R. Kroker (2004):** Allgemeinanästhetika. In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J., eds.: *Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtieren*. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 318–328.
- Evans A. T., K. K. Springsteen (1998):** Anesthesia of ferrets. *Semin. Avian Exotic Pet. Med.* **7**, 48–52.
- Faggella A. M., M. G. Aronsohn (1993):** Anesthetic techniques for neutering 6- to 14-week-old kittens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **202** (7), 56–62.
- Flecknell P (1997):** Medetomidine and atipamezole: potential uses in laboratory animals. *Lab. Anim.* **26** (2), 21–25.
- Flecknell P.A. (2001):** Analgesia of small mammals. *Vet Clin. North. Am.: Exotic Anim. Pract.* **4**, 47–56.
- Fox J. G. (1998):** Diseases of the genitourinary system. In: Fox J.G., ed.: *Biology and Diseases of the Ferret*. Philadelphia: Lea and Febiger, 247–251.
- Green C. J., J. Knight, S. Precious (1981):** Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab. Anim.* **15** (2), 163–170.
- Haskins S. C. (1992):** Monitoring and support. *Vet. Clin. North. Am.: Small Anim. Pract.* **22**, 425–431.
- Heard D. J. (1997):** Anesthesia, Analgesia, and Sedation of Small Mammals. In: Hillyer E.V., Quesenberry K.E., eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*, Philadelphia: WB Saunders, 356–369.
- Ilkiw J. E., C. Suter, D. McNeal, T. B. Farver, E. P. Steffey (1998):** The optimal intravenous dose of midazolam after intravenous ketamine in healthy awake cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **21** (1), 54–61.
- Imai A., E. P. Steffey, T. B. Farver, J. E. Ilkiw (1999):** Assessment of isoflurane-induced anesthesia in ferrets and rats. *Am. J. Vet. Res.* **60** (12), 1577–1583.
- Jalanka H. H., B. O. Roeken (1990):** The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezole in nondomestic mammals: a review. *J. Zoo Wildl. Med.* **21** (3), 259–282.
- Jellie D. A. (1978):** Anaesthetising ferrets. *Vet. Rec.* **102** (17), 388.
- Klein L. V., A. M. Klide (1989):** Central α_2 -adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists. *J. Zoo Wildl. Med.* **20**, 138–153.
- Ko J. C., T. G. Heaton-Jones, C. F. Nicklin (1997):** Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, medetomidine-ketamine, and medetomidine-butorphanol-ketamine in Ferrets. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **33**, 438–448.
- Ko J. C., L. S. Pablo, J. E. Bailey, T. G. Heaton-Jones (1996):** Anesthetic effects of Telazol[®], ketamine-xylazine and Telazol[®]-ketamine-xylazine in ferrets. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* **35** (2), 47–52.
- Ko J. C., C. F. Nicklin, M. Melendaz (1998a):** Effects of a microdose of medetomidine on diazepam-ketamine induced anesthesia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **213** (2), 215–219.
- Ko J. C., C. F. Nicklin, T. Montgomery, W. C. Kuo (1998b):** Comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-xylazine and tiletamine-zolazepam-xylazine-butorphanol in ferrets. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **34**, 164–174.
- Kreeger T. J., A. Vargas, G. E. Plumb (1998):** Ketamine-medetomidine or isoflurane immobilization of black-footed ferrets. *J. Wildl. Manag.* **62** (2), 654–662.
- Larsen R. (2002):** Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika. In: Larsen R., ed: *Anästhesie*, 7. Auflage. München: Urban & Fischer, 61–86.
- Machin K. L., N. A. Caulkett (1998):** Cardiopulmonary effects of propofol and a medetomidine-midazolam-ketamine combination in mallard ducks. *Am. J. Vet. Res.* **59** (5), 598–602.
- Mero M., S. Vainionpää, J. Vasenius (1989):** Medetomidine – ketamine – diazepam, Anesthesia in the Rabbit. *Acta vet. Scand.* **85**, 135–137.
- Moreland A. F., C. Glaser (1985):** Evaluation of ketamine, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in the Ferret. *Lab. Anim. Sci.* **35** (3), 287–290.
- Morris T. H. (1991):** Use of medetomidine and atipamezole in laboratory animals. *J. Vet. Anaesth. (Suppl.)*, 277–279.
- Morrisey J. K., J. W. Carpenter, C. M. Kolmstetter (1996):** Restraint and diagnostic techniques for ferrets. *Vet. Med.* **91** (12), 1084–1097.
- Olin J. M., T. J. Smith, M. R. Talcott (1997):** Evaluation of non-invasive monitoring techniques in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Am. J. Vet. Res.* **58** (10), 1065–1069.
- Pollock C. G. (1997):** Urogenital diseases. In: Hillyer E.V., Quesenberry K.E., eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 47–48.
- Ralston A. C., R. K. Webb, W. B. Runciman (1991):** Potential errors in pulse oximetry. III. Effects of interference, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. *Anaesth.* **46**, 291–295.
- Reves J. G., R. J. Fragen, H. Vinik, D. J. Greenblatt (1985):** Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesth.* **62**, 310–324.
- Richardson C. A., L. Niel, M. C. Leach, P. A. Flecknell (2007):** Evaluation of the efficacy of a novel electronic pain assessment device, the Pain Gauge, for measuring postoperative pain in rats. *Lab. Anim.* **41** (1), 46–54.
- Robertson S. A. (2001):** Analgesia and analgesic techniques. *Vet. Clin. North. Am.: Exotic Anim. Pract.* **4** (1), 1–18.

III. PUBLIKATION I

10

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 121, Heft 1/2, 1–10 (2008)

- Ryland L. M., S. L. Bernard, J. R. Gorham (1983):** A clinical guide to the pet ferret. *Compend. Contin. Educ.* **5** (1), 25–32.
- Salonen J. S. (1989):** Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet. Scand.* **85** (Suppl.), 49–54.
- Savola J. M. (1989):** Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet. Scand.* **85**, 39–47.
- Stahl W. R. (1967):** Scaling of respiratory variables in mammals. *J. Appl. Physiol.* **22**, 453–460.
- Vähä-Vahe T. (1989):** Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet. Scand.* **85**, 267–273.
- Vainio O. (1989):** Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet. Scand.* **4** (Suppl.), 85–88.
- Verstegen J., X. Fargetton, S. Zanker (1990):** Comparison of the clinical utility of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovarioectomy of cats. *Vet. Rec.* **127**, 424–426.
- Virtanen R. (1989):** Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet. Scand.* **54**, 29–37.
- Williams B. H. (2000):** Therapeutics in ferrets. *Vet. Clin. North Am.: Exotic Anim. Pract.* **3** (1), 131–153.
- Wright M. (1982):** Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **180**, 1462–1471.
- Young L. E., R. S. Jones (1990):** Clinical observations on medetomidine/ketamine anaesthesia and its antagonism by atipamezole in the cat. *J. Small Anim. Pract.* **31**, 221–224.

Korrespondierende Autorin:
Anita Scherthner
Grasweg 2, 86459 Gessertshausen
Fax: 08238-961830
E-Mail: wa.scherthner@t-online.de

IV. PUBLIKATION II

MEDETOMIDINE/MIDAZOLAM/KETAMINE ANAESTHESIA IN FERRETS: EFFECTS ON CARDIORESPIRATORY PARAMETERS AND PLASMA LEVELS

Anita Scherthaner^{§*}, Christine E Lendl*, Katrin Hartmann[‡], Ingo Pragst[†], Anne-Kathrin Preissel[§], Julia Henke^{§§}

[§]Centre of Preclinical Research, Technical University Munich, Ismaningerstraße 22, D-81675 Munich, Germany

*Animal Clinic Erben, Fitz & Partners, Grasweg 2, D-86459 Gessertshausen, Germany

[‡] Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-University Munich, Veterinärstraße 13, D-80539 Munich, Germany

[†]Department of Drug Discovery Support, General Pharmacology Group, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach / Riss, Germany

[§] Department of Non-clinical Drug Safety, Biological Laboratory Service, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach / Riss, Germany

Angenommen im Veterinary Anaesthesia and Analgesia am 4.10.2010

IV. PUBLIKATION II

Abstract

Objective To evaluate the cardiorespiratory effects and plasma concentrations of intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) medetomidine-midazolam-ketamine (M-M-K) in sable ferrets (*Mustela putorius furo*).

Study design Prospective randomized experimental study.

Animals Eighteen adult ferrets weighing 1.1 ± 0.26 kg (ASA 1).

Methods Animals were allocated randomly into 3 different groups. Group 1 (IM07) received $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ medetomidine, 0.5 mg kg^{-1} midazolam, and 7 mg kg^{-1} ketamine intramuscularly. Group 2 (IM10) received $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ medetomidine, 0.5 mg kg^{-1} midazolam and 10 mg kg^{-1} ketamine intramuscularly. Group 3 (SC10) received $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ medetomidine, 0.5 mg kg^{-1} midazolam and 10 mg kg^{-1} ketamine subcutaneously. Arterial and venous catheters were placed for haemodynamic monitoring and blood sampling. Data were analysed.

Results In all three groups mean arterial blood pressure (MAP) decreased after an initial peak and a mild hypercapnia and hypoxaemia were seen after induction of anaesthesia. In both IM groups this resolved within the first 10 minutes. However the SC10 group showed an increased PaCO_2 (max 52.3 ± 3 mmHg) together with a lasting PaO_2 decrease (min 38.5 ± 1 mmHg). Plasma concentrations of all drugs peaked at the 5 minute sampling point and decreased thereafter. Heart rate showed a marked decrease until minute 25 and then a subsequent increase in all groups.

Conclusions and clinical relevance IM M-M-K-combinations with either 7 or 10 mg/kg ketamine are suitable combinations for anaesthetising ferrets. An activated adrenergic system might have triggered the initial hypertension, vasoconstriction

IV. PUBLIKATION II

and splenic contraction. Initial hypertension and mild hypercapnia tend to normalize after 15 minutes. Endotracheal intubation is advisable in ferrets receiving M-M-K. Heart rate increase might have been a result of blood loss. The pharmacodynamic activities did not entirely reflect corresponding drug plasma concentrations but followed pharmacokinetic assumptions.

Keywords: α_2 -Agonist, Anaesthesia, Midazolam, Ferret, Haemodynamic, Ketamine

IV. PUBLIKATION II

Introduction

Medetomidine (± 4 -[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole) is a popular sedative and pre-anaesthetic drug used in small animal practice in the United States and Europe because of its ability to induce reliable and predictable sedation as well as analgesia (Salonen et al 1989; Savola 1989; Virtanen 1989; Salonen et al 1990; Salonen et al. 1995; Pypendop & Verstegen 1998, Paddleford & Harvey 1999).

In veterinary medicine this alpha-2 adrenoceptor agonist is often combined with ketamine ((RS)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone), to achieve general anaesthesia (Jalanka & Roeken 1990; Evans & Springsteen 1998; Carpenter 2005, Williams & Wyatt 2007). In ferrets, however, information about this anaesthetic regime is limited. This combination can lead to increases in blood pressure, bradycardia, arrhythmias, respiratory depression and apnoea in ferrets (Flecknell 1997; Ko et al., 1997; Cantwell 2001). In cats, medetomidine-ketamine combinations are successfully used alone or in combination with other drugs (Verstegen et al. 1990). In cats arrhythmias or other cardiorespiratory side effects are not that common (Verstegen et al. 1990; Young & Jones 1990; Becker & Oechtering 1996). Even very high dose rates of medetomidine and ketamine can be safely used (Young and Jones 1990). Ebner et al. (2007) added a benzodiazepine to the combination in domestic cats and this addition of the hydrophilic midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1.5-a][1.4]benzodiazepin) facilitated a reduction in the dose rate of medetomidine. Furthermore, the authors highlighted the possibility of antagonising two components of the anaesthetic regime, and described the smooth nature of the anaesthesia.

Schernthaner et al. (2008 a, b) used a medetomidine/midazolam/ketamine (MMK) combination for neutering of healthy ferrets as also reports its use in compromised ferrets (ASA II – V). This present study examines the effects of MMK on cardiorespiratory parameters in ferrets and measures plasma levels after 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ medetomidine, 0.5 mg kg^{-1} midazolam, and 10 mg or 7 mg kg^{-1} ketamine intramuscularly or subcutaneously.

IV. PUBLIKATION II

Materials and Methods

Animals

18 healthy adult ferrets (*Mustela putorius furo*, 8 females, and 10 males) were enrolled in the study. The mean body weight and age were 1.1 kg (range 0.81 to 1.6 kg) and 1.2 years (range 0.8 to 1.5 years), respectively. All animals were bred at Marshall BioResources, USA. National guidelines for the care and use of laboratory animals were followed. Study approval was obtained from the local authorities of Upper Bavaria in accordance with the German Animal Welfare Act (“Deutsches Tierschutzgesetz”). Guidelines permitted a non recovery experiment because of invasive instrumentation. Before the study, the ferrets were housed in groups in spacious boxes. They had free access to water and were fed twice daily with a commercial diet. On the day of the study the animals fasted for five hours and water was withheld for two hours before induction. ASA (American Society of Anesthesiologists) classification was made after physical examination.

Study design

Ferrets were randomly assigned to one of three groups (IM10, SC10, or IM07).

Each animal then received medetomidine (Domitor®; Pfizer, Germany), midazolam (Dormicum®; Hoffmann-La Roche, Germany) and ketamine (Ursotamin®; Serumwerk Bernburg AG, Germany) mixed together in the same syringe at different dosages. Intramuscular injections were administered into the *M. quadriceps femoris* (IM07, IM10) and subcutaneous injections were performed in the knee fold (SC10). Dilution of the commercially available medetomidine (Domitor®) solution with water for injection in a 1:10 ratio facilitated accurate dosing. For a ferret with 1 kg body mass, the resulting injection volume of medetomidine, midazolam and ketamine was 0.4 ml.

After 30 minutes all animals were euthanised with an injection of 80 mg/kg KGW pentobarbital (Narcoren®, Merial, Hallbergmoos, Germany).

IV. PUBLIKATION II

Anaesthetic induction

After administration of the anaesthetic combination (time 0), the animals were placed in a darkened box and left undisturbed. Time from end of injection to loss of righting reflex was accounted for as induction time. Times were taken to the nearest minute. In order to avoid stressful handling, no measurements during induction were taken.

Immediately after they achieved a surgical plane of anaesthesia i.e. loss of righting reflex and loss of interdigital reflex the animals were placed in dorsal recumbency on a heating mat (Acculux-Thermolux Heatingpad, 10 W) adjusted to a constant temperature of 38°C. A thermo probe (Geratherm® plus, Geratherm Medical AG, Schweda, Germany) placed in the rectum continuously displayed rectal temperature. Data recording and blood sampling started for all groups 5 minutes after injection of the anaesthetic combination (time 0).

Instrumentation

Once a surgical plane of anaesthesia had been achieved, the carotid artery and the jugular vein were exposed surgically on the ventral part of the neck. Both vessels were fixed with two suture loops (Monocryl® 4/0, 0.70 m).

An over the needle catheter (Vasofix® 22 G, Braun, Melsungen) was introduced into the carotid artery for invasive blood pressure measurement and tightened with the distal suture loop to the vessel. The catheter was connected via a pressure measurement system (ART/ZVD Einfach-Druckmess-System, Medex Medical Lancashire, GB) to a pressure module of an anaesthetic monitoring device (Datex-Ohmeda S/5 compact anaesthesia monitor, Datex-Ohmeda Medical Instrumentation Inc., Tewksbury, US). The rigid manometer tubing was shortened to 10 cm taking into account the small size and the little pressure amplitude of the ferrets. The transducer was zeroed at the level of the heart.

An identical catheter was introduced and secured in the jugular vein to sample venous blood.

IV. PUBLIKATION II

Cardiorespiratory monitoring

A pulse oximeter (OXIMAX NPB-40; Nellcor, Scil, Germany) sensor was placed distally on one of the limbs. Heart rate was monitored by electrocardiography using a three lead ECG. (ECG, Datex-Ohmeda S/5 compact anaesthesia monitor, Datex-Ohmeda Medical Instrumentation Inc., Tewksbury, USA). Pulse rate, arterial oxygen saturation, and heart rate were continuously monitored and noted every 5 minutes.

The respiratory rate was judged by counting the thoracic movements and registered every 5 minutes.

The systolic (SAP), diastolic (DAP), and mean arterial pressure (MAP) were recorded every two minutes. The blood gas analysis was performed using a blood gas analyser (Synthesis 10, Critical Laboratory, Instrumentation Laboratory GmbH, Germany) adjusted to arterial blood at a mean body temperature of 37°C and a haemoglobin concentration of 14.5 g/dl. Base excess values were also derived from the blood gas analysis.

Blood sampling

The sampling was performed with heparinised 2 ml-syringes. 0.5ml of arterial blood was collected at 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes from the indwelling catheter for blood gas analysis. At the same time points, 0.5 ml blood was drawn from the venous catheter for pharmacological analysis. After every single sampling, an aliquot volume of physiological saline was injected in order to replace the volume of blood removed as well as to flush the tubing system.

In six animals (two from every group) a blood count was performed at the final sampling point (30 minutes).

Plasma level measurements

Sample preparation

IV. PUBLIKATION II

Blood samples were transferred to heparinized tubes for centrifugation using a microhematocrit centrifuge to determine the hematocrit and to collect the plasma. The plasma samples were stored at -20°C until analysis.

Sample preparation for analysing medetomidine, midazolam and ketamine in plasma was carried out via acetonitrile precipitation on a Hamilton Star (Hamilton Bonaduz Switzerland) robot system. Aliquots (10 μl) of the plasma sample (10 μl of blank ferret plasma for calibration standards), 10 μl of calibration solution (20 % water and 80 % acetonitrile with defined standard solutions for calibration standards) and 30 μl internal standard were mixed and precipitated with 200 μl acetonitrile. The precipitate was kept in the freezer for 15 minutes and centrifugated at 3000 rpm for 3 minutes. The supernatant was diluted 1:20 with 25 % acetone 75 % 0.1 % formic acid and injected for analysis by LC–ESI-MS/MS. Standard solutions were prepared as nM dilutions of the original solutions used for anesthesia. Calibration range: medetomidine (2 nM – 500 nM), midazolam (1 nM – 5000 nM), ketamine (10 nM – 25000 nM).

Analysis by LC–ESI-MS/MS

The analytical instrumentation consisted of a CTC HTX PAL (CTC Analytics, Switzerland) autosampling system coupled to an Agilent 1100 series liquid chromatography device (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) interfaced with an Applied Biosystems/MDS Sciex API 5000 triple quadrupole mass spectrometer (MDS Sciex, Concord, Canada) equipped with a turbo ion spray source. A Synergy Max RP column (2.1 mm \times 50 mm, 3 μm particle size; Phenomenex, Torrance, CA) was used for LC–ESI-MS/MS analysis. The injection volume was 10 μl . The mobile phase program consisted of an initial hold at 95% solvent A (0.1% acetic acid in H_2O and 5% solvent B (acetonitrile/methanol 1:1) for 0.1 min, followed by a linear gradient to 95 % B over 1 min, a hold at 95% B for 1 min and a re-equilibration hold at 95% A for 2 min prior to the next sample injection. The flow rate was 0.3 mL/min. MS/MS was performed in the positive ion mode with multiple reaction monitoring (MRM); the ion source and instrumental parameters were optimized for all analytes using flow injection. Nitrogen was used as the curtain gas (setting 25), gas 1 (setting 50), gas 2 (setting 50), and the collision gas (setting 6), ionspray

IV. PUBLIKATION II

voltage (setting 4500), temperature (setting 600) and entrance potential (setting 10) was used for all analytes. For the mass transitions of the analytes the following parameters were chosen: Medetomidine: monitoring the m/z 201 \rightarrow 115 MS/MS transition, the dwell times were 150 ms, and both Q1 and Q3 were operated with unit mass resolution. The declustering potential, collision energy, and collision exit potential were 86, 85 and 16 V, respectively. Midazolam: monitoring the m/z 326 \rightarrow 291 MS/MS transition, the dwell times were 100 ms, and both Q1 and Q3 were operated with unit mass resolution. The declustering potential, collision energy, and collision exit potential were 131, 39 and 18 V, respectively. Ketamine: monitoring the m/z 238 \rightarrow 125 MS/MS transition, the dwell times were 100 ms, and both Q1 and Q3 were operated with unit mass resolution. The declustering potential, collision energy, and collision exit potential were 101, 47 and 16 V, respectively. Mass spectral data were analysed using Analyst 1.4.1 software (Applied Biosystems MDS Sciex, Concord, ON, Canada). AUD was calculated using EXCEL.

Statistical analysis

All data is presented as mean \pm standard deviation. Data was analysed using analysis of variance (ANOVA) for repeated measures over time. If significant ($p \leq 0.05$) differences were detected, then data was statistically tested by means of variance analysis with one factor and LSD (least significant difference) used as a post hoc test to detect significant differences between treatment means. Differences between measured values were analysed using variance analysis with repeated measures (measure point 1 after 5 minutes up to measure point 6 after 30 minutes). All tests were performed two-sided. The analyses were enforced with the program SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 14.0).

Results

All quantitative results are presented as mean \pm standard deviation in tables 2 and 3; time courses are shown in figures 1 – 6.

IV. PUBLIKATION II

Overall anaesthetic quality

Induction

All ferrets were easily handled and could be safely injected intramuscularly or subcutaneously. The induction in groups IM07 and IM10 was significantly ($p < 0.05$) faster than in group SC10. Following MMK administration, ferrets in group IM10 became recumbent in a mean time of 1.8 ± 1 minutes, those in group IM07 at 2.37 ± 1 minutes. In ferrets of group SC10 it took 4.95 ± 1.7 minutes until the righting reflex was lost. Two ferrets of group SC10 were not totally relaxed in dorsal recumbency during preparation of the vessels and blood withdrawal at time 1. But instrumentation was possible without defensive movements. In this two cases the end of induction time overlapped for some seconds with data collection in minute 5. No further animals showed any side effects within this time span.

Depth of anaesthesia

After induction, i.e., loss of righting, palpebral, ear, and interdigital reflex, the animals were placed in dorsal recumbency. One animal from group IM07 and two from group SC10, were still showing twitching of the front limbs not related to manipulation. In all groups, instrumentation was possible without adverse reactions of the animals. No defecation or urination was noted within the 30 minutes.

Body temperature

The body temperature remained on a constant level and no significant changes could be measured (table 1).

IV. PUBLIKATION II

Table 1: The effects of one of three injectable anaesthetic techniques on pulse rate (PR), respiratory rate (RR), oxygen saturation (SpO₂) and rectal body temperature (T).

	IM07 (1)	IM10 (2)	SC10 (3)	<i>p</i>
Pulse rate (beats minute ⁻¹)				
<i>t</i> = 5	202.2 ± 20	213.2 ± 17	206.8 ± 33	<i>p</i> _{10min} = 0.011
Minimum	176.2 ± 25	193.3 ± 27	182.0 ± 20	n.s.
Maximum	202.2 ± 20	215.0 ± 20	206.8 ± 33	n.s.
Respiratory rate (breaths minute ⁻¹)				
<i>t</i> = 5	47.3 ± 21	45.0 ± 9	37.4 ± 5	<i>p</i> _{1,3} < 0.001
Minimum	38.3 ± 4	32.7 ± 5	43.0 ± 9	<i>p</i> _{2,3} < 0.004
Maximum	50.0 ± 16	45.0 ± 9	48.3 ± 12	n.s.
SpO ₂ (%)				
<i>t</i> = 5	74.7 ± 5	68.0 ± 9	61.8 ± 27	<i>p</i> _{10min} < 0.001
Minimum	74.7 ± 5	68.0 ± 9	61.8 ± 27	<i>p</i> _{1,3} = 0.038
Maximum	95.5 ± 4	90.5 ± 10	85.7 ± 7	n.s.
Rectal temperature (° C)				
<i>t</i> = 5	38.0 ± 0.2	38.0 ± 0.3	38.0 ± 0.5	n.s.
Minimum	37.8 ± 0.3	38.0 ± 0.3	38.1 ± 0.6	n.s.

Values are mean ± SD; IM07, medetomidine (0.02 mg kg⁻¹) + ketamine (7 mg kg⁻¹) + midazolam (0.5 mg kg⁻¹) intramuscular (IM); IM10, medetomidine (0.02 mg kg⁻¹) + ketamine (10 mg kg⁻¹) + midazolam (0.5 mg kg⁻¹) intramuscular (IM); SC10, medetomidine (0.02 mg kg⁻¹) + ketamine (10 mg kg⁻¹) + midazolam (0.5 mg kg⁻¹) subcutaneously (SC); *p*, significant difference between groups; *p*_{1,3}, significant difference between IM07(1) and SC10(3); *p*_{2,3}, significant difference between IM10(2) and SC10(3); *p*_{10min}, significant difference between time 5 and time 10 minutes; n.s., not significant.

Cardiorespiratory parameters

Non-invasive monitoring: pulse rate (PR), heart rate (HR), oxygen saturation (SpO₂), respiratory rate (RR)

At the first time point of data collection (time 5), mean pulse rates were 206.8 ± 33, 202.2 ± 20, and 213 ± 17 bpm for group SC10, IM07 and IM10, respectively.

IV. PUBLIKATION II

The slightly higher heart rate for group IM10 lasted throughout the monitoring period (figure 1). All groups demonstrated a trend for a heart rate decrease but on average less than 10%. There was no significant difference in the heart rate between the groups. No arrhythmias were detected.

In all groups, statistically significant ($p < 0.05$) lower arterial oxygen saturation was identified 5 minutes after administration of anaesthetics compared with the values after 10 minutes (table 1). Values started from $74.7 \pm 5 \%$ (IM07), $68.0 \pm 9 \%$ (IM10), and $61.8 \pm 2 \%$ (SC10), the mean SpO_2 increased continuously in all groups. SpO_2 was lowest in group SC10.

Respiratory rate was between 24 and 53 breath per minute in groups IM07 and IM10. The RR in group SC10 was higher (between 32 and 70 breaths per minute) compared to the other groups being statistically significant at 25 min ($p < 0.05$; table 1).

Invasive monitoring: partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood ($PaCO_2$), partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO_2), hydrogen ion (H^+) concentration (pH), base excess (BE), arterial blood pressure (mean arterial pressure (MAP), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP))

The maximum partial pressure of arterial CO_2 ($PaCO_2$) was seen within the first 10 minutes in the two IM groups. Thereafter it decreased continuously over 30 minutes. $PaCO_2$ was highest in group SC10 compared to the IM groups. There was a marked difference in $PaCO_2$ at 20 minutes (52.2 ± 3 mmHg) and 25 minutes (51.1 ± 8 mmHg) after SC administration and a significant difference at 30 minutes (49.7 ± 4 mmHg) compared to group IM10 (20 min. = 48.3 ± 5 mmHg; 25 min. = 45.7 ± 5 mmHg; 30 min. = 43.6 ± 6 mmHg) (table 2). IM07 and IM10 showed a continuous increase in arterial oxygen pressure (PaO_2) over time from 54 ± 8 and 47 ± 10 mmHg to 76 ± 6 and 74 ± 11 mmHg, respectively. PaO_2 in group SC10 was significantly lower than in the intramuscularly induced groups (SC10 38.5 ± 1).

Arterial blood pH values were constant at 7.3 ± 0.02 , and there were no significant differences between or within groups (table 2).

IV. PUBLIKATION II

Table 3: The effects of one of three injectable anaesthetic techniques on blood gas variable.

	IM07 (1)	IM10 (2)	SC10 (3)	<i>p</i>
PaCO ₂ (kPa) (mmHg)				
<i>t</i> = 5	49.6 ± 4	45.8 ± 5	52.7 ± 6	n.s.
Minimum	36.1 ± 6	35.1 ± 10	49.1 ± 4	<i>p</i> _{2,3} < 0.003
Maximum	49.9 ± 6	47.1 ± 8	52.7 ± 6	<i>p</i> _{2,3} = 0.039
PaO ₂ (kPa) (mmHg)				
<i>t</i> = 5	54.0 ± 8	47.7 ± 10	38.5 ± 1	n.s.
Minimum	54.0 ± 8	47.7 ± 10	38.5 ± 1	<i>p</i> _{2,3} < 0.003
Maximum	76.5 ± 6	74.9 ± 11	53.3 ± 17	<i>p</i> _{2,3} = 0.039
pH (units)				
<i>t</i> = 5	7.28 ± 0.02	7.28 ± 0.02	7.28 ± 0.02	n.s.
Minimum	7.27 ± 0.03	7.25 ± 0.04	7.25 ± 0.03	n.s.
Maximum	7.29 ± 0.04	7.30 ± 0.05	7.30 ± 0.05	n.s.
Base Excess (mmol/l)				
<i>t</i> = 5	-1.64 ± 1.5	-1.73 ± 0.6	-1.80 ± 2.3	n.s.
Minimum	-2.16 ± 1.7	-2.28 ± 0.7	-4.15 ± 0.7	n.s.
Maximum	-1.06 ± 1.5	-0.85 ± 1.7	-1.80 ± 2.3	n.s.

Values are mean ± SD; IM07, medetomidine (0.02 mg kg⁻¹) + ketamine (7 mg kg⁻¹) + midazolam (0.5 mg kg⁻¹) intramuscular (IM); IM10, medetomidine (0.02 mg kg⁻¹) + ketamine (10 mg kg⁻¹) + midazolam (0.5 mg kg⁻¹) intramuscular (IM); SC10, medetomidine (0.02 mg kg⁻¹) + ketamine (10 mg kg⁻¹) + midazolam (0.5 mg kg⁻¹) subcutaneously (SC); *p*, significant difference between groups; *p*_{2,3}, significant difference between IM10(2) and SC10(3); *p*_{2,3}=, marked difference between IM10(2) and SC10(3); n.s., not significant.

None of the groups showed a significant difference in base excess (table 2). In groups IM07 and IM10, the values did not decrease below -2.28 ± 0.7 mmol/l. The base excess was lower in animals of group SC10 reaching -4.15 ± 0.7 mmol/l at 30 minutes.

In these anaesthetized ferrets, hypertension occurred during the first 10 to 15 minutes (figure 2 – figure 3). The arterial blood pressure measurements which were taken every two minutes did not show any significant differences between

IV. PUBLIKATION II

the groups IM07 and IM10. After the first 15 minutes blood pressure then decreased steadily. The magnitude of the decrease faded towards end of the study with the single values differing significantly from each other ($p < 0.05$), the earlier time point always having significantly higher values. The widest variation was seen in group SC10. The blood pressure over the course of time was significantly different between SC10 and IM10.

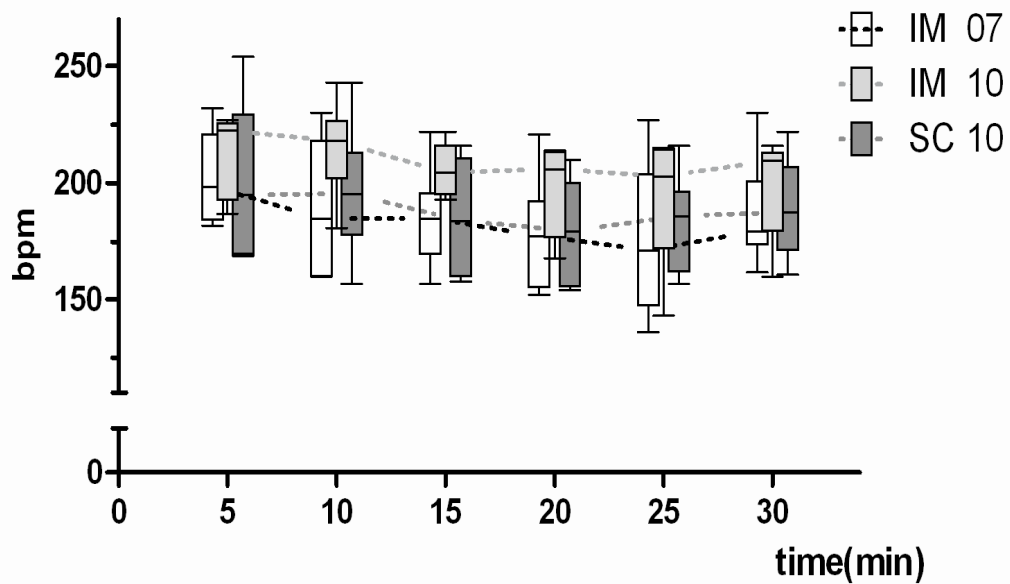


Figure 1: Box plots for heart rates during the observation period show the median, 25th and 75th percentile, whiskers.

IV. PUBLIKATION II

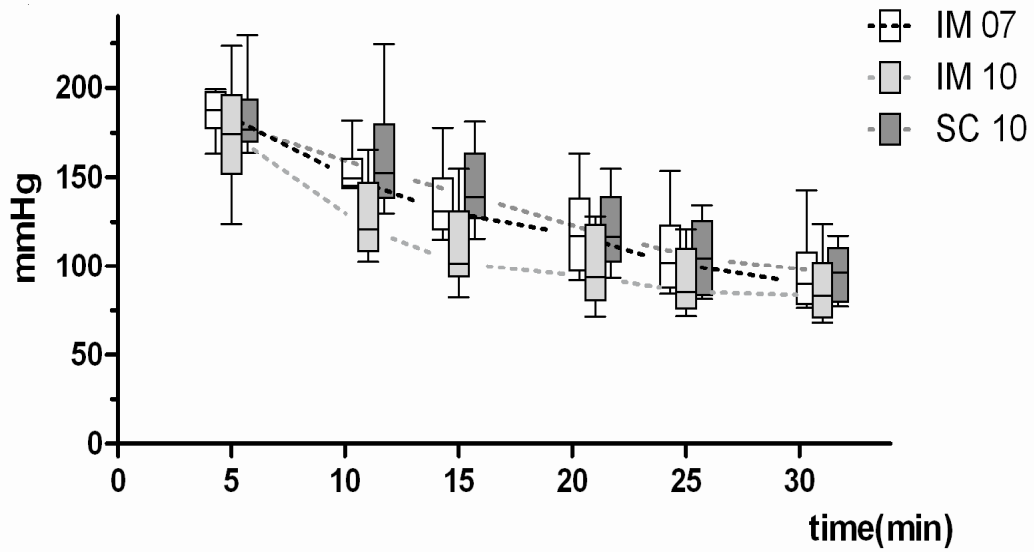


Figure 2: Box plots for mean arterial blood pressures during the observation period show the median, 25th and 75th percentile, whiskers.

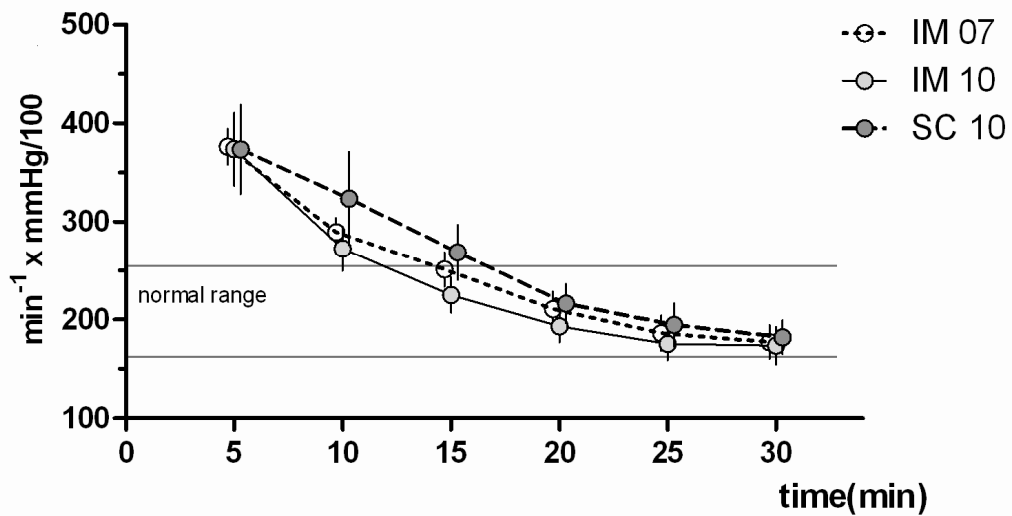


Figure 3: Means and standard deviations of the rate-pressure products. The underlying bar indicates the range for a rate-pressure product at rest.

IV. PUBLIKATION II

Haematology (QBC) and blood loss

In the six ferrets in which the Quantitative Buffy Coat (QBC) was counted at 30 min, a mean packed cell volume (PCV) of 67 ± 3.9 % and a haemoglobin concentration of 21.2 ± 1.2 g/dl were measured.

A mean blood volume of 9 ml was sampled per ferret (5.9 to 11.9 ml), this equals 4.1 to 8.2 % of the ferrets total blood volume (table 3).

Table 3: Individual blood loss of all treated ferrets (n=18) undergoing blood withdrawal for pharmacokinetic measurements (plasma levels) and blood gas analysis.

	Weight (g)	Blood volume (ml)	Bloodloss (ml)	Critical loss (ml)	Difference (ml)
IM07 (1)					
Animal D	1450	87	6	9	3
Animal F	1287	77	10	8	-2
Animal H	920	55	8	6	-2
Animal M	1320	79	7	8	-1
Animal N	930	56	6	6	0
Animal Q	1470	88	5	9	4
IM10 (2)					
Animal A	1422	85	7	9	2
Animal B	1578	95	6	9	3
Animal G	900	54	7	5	-2
Animal J	865	52	6.5	5	-1.5
Animal K	810	49	7	5	-2
Animal P	1320	79	9	8	-1
SC10 (3)					
Animal C	1477	89	5	9	4
Animal E	1223	73	8	7	-1
Animal I	980	59	8	6	-2
Animal O	900	54	5.5	5	-0.5
Animal R	870	52	7	5	-2
Animal S	950	57	8	6	-2

IV. PUBLIKATION II

Plasma levels, AUD and C_{\max}

Due to a limited sampling schedule to estimate individual pharmacokinetic parameters, only maximum plasma concentration and AUD_{5-30} are reported. Regardless of the route of administration, differences between the groups were not seen for medetomidine. In contrast, at 5 min the midazolam plasma concentration for the IM groups was at least two fold higher than for SC. This difference disappeared at 30 min. An analogous pattern was seen for the ketamine plasma concentration. However, the initial difference between IM and SC groups was less noticeable (table 4, figures 4-6).

Table 4: Area under data (AUD) values and maximal substance concentration in the 3 observed groups (IM07, IM10, SC10) during a 30-minute-period.

	Maximal concentration (C_{\max})	IM07 (1) mean	IM10 (2) mean	SC10 (3) mean
Medetomidine	Dose	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	AUD (0 – 0.5 h) [nM*]	11	12	12
	C_{\max} (ng/ml)	9	11	10
	C_{\max} (nM)	36	45.7	39
Midazolam	Dose	500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	500 $\mu\text{g}/\text{kg}$	500 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	AUD (0 – 0.5 h) [nM*]	226	267	163
	C_{\max} (ng/ml)	259	321	147
	C_{\max} (nM)	794	985	450
Ketamine	Dose	7000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	AUD (0 – 0.5 h) [nM*]	2243	2748	2203
	C_{\max} (ng/ml)	1967	2261	1592
	C_{\max} (nM)	8265	9500	6690

Values are mean; IM07, medetomidine (0.02 mg kg^{-1}) + ketamine (7 mg kg^{-1}) + midazolam (0.5 mg kg^{-1}) intramuscular (IM); IM10, medetomidine (0.02 mg kg^{-1}) + ketamine (10 mg kg^{-1}) + midazolam (0.5 mg kg^{-1}) intramuscular (IM); SC10, medetomidine (0.02 mg kg^{-1}) + ketamine (10 mg kg^{-1}) + midazolam (0.5 mg kg^{-1}) subcutaneously (SC); AUD, area under data; C_{\max} , maximal concentration.

IV. PUBLIKATION II

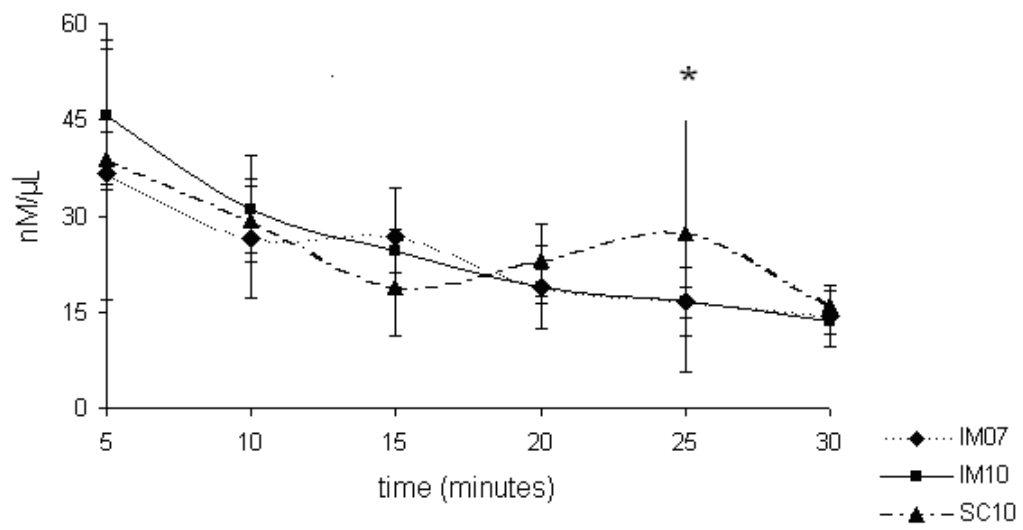


Figure 4: Means and standard deviations of the plasma medetomidine concentration.

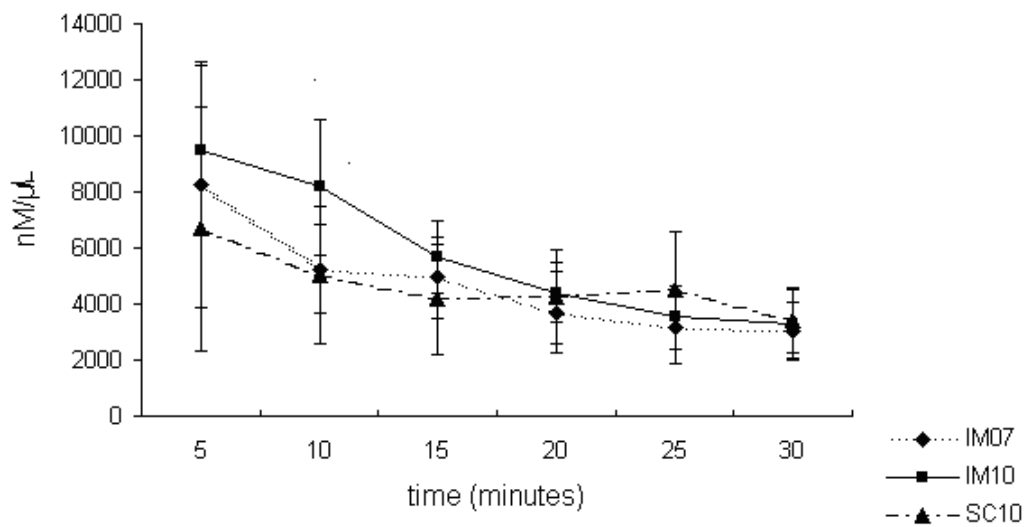


Figure 5: Means and standard deviations of the plasma ketamine concentration.

IV. PUBLIKATION II

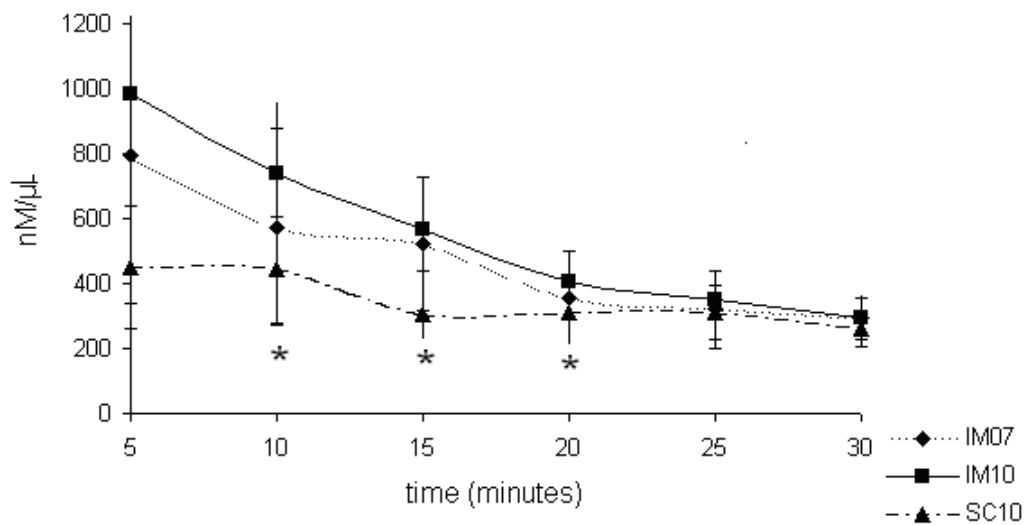


Figure 6: Means and standard deviations of the plasma midazolam concentration.

Discussion

This study was a systematic comparison of two anaesthetic mixtures containing midazolam, medetomidine and ketamine given IM as well as one of them given SC to judge an anaesthetic regime otherwise proven to be clinically effective (Schernthaner et al. 2008a,b). It was limited by the number of animals.

The intramuscular injection into the M. quadriceps is the usual application route for ferrets and was therefore the route of first choice. However, to evaluate the general practicability of alternative administration routes, a SC group was also tested. The time to peak plasma concentrations after SC was expected to be longer compared to IM application. On the other hand, the SC injection might be less painful for the ferret, thus allowing larger injection volumes and avoiding a stressful induction phase. In order to inject the anaesthetic mixture subcutaneously, the loose skin at the lateral abdominal wall or the knee fold is very useful. However, this technique is more troublesome in view of venous puncture, needle placement through the skin and a too deep injection, even into the abdomen.

The overall quality of anaesthesia was acceptable and induction in all animals was fast (IM07 2.7 ± 1 min., IM10 1.8 ± 1 min., SC10 5.9 ± 2 min.), reproducible,

IV. PUBLIKATION II

safe, and smooth. The anaesthesia induction assessment supported the findings of investigations by Schernthaner et al. (2008a). All ferrets in this study showed minimal or no response to skin incision which was performed to facilitate instrumentation.

Furthermore, the authors established that a heat pad is enough to prevent temperature loss in ferrets during MMK-anaesthesia. This finding coincided with the earlier measurements of Schernthaner et al. (2008a).

Reference values do not exist for all parameters that were monitored in this study. Major physiological parameters for ferrets are shown in table 5.

Table 5: Physiological parameters for ferrets adapted from Fox JG (1998), Lee EJ, Moore WE et al. (1982) and Spreyer F (2009).

		Male	Female
Heart rate	(beats minute ⁻¹)	200 - 339	200 - 339
Respiratory rate	(breaths minute ⁻¹)	33 - 36	33 - 36
Body temperature	(° C)	37.8 – 40.0	37.8 – 40.0
PCV	(%)	36 - 68	47 - 68
Hemoglobin	(g/dl)	13.3 – 17.4	13.3 – 16.3
MCV	(fl)	49.5 – 59.8	49.5 – 59.8
MCHC	(mmol/l)	18.3 – 21.1	18.3 – 21.1
MCH	(fmol/l)	0.96 – 1.16	0.96 – 1.16
Mean systolic BP (conscious)	(mmHg)	161	133
Mean systolic BP (anaesthetized)	(mmHg)	125	110

° C, degree Celsius; %, percent; g/dl, gram per deciliter; fl, fluid ounce; mmol/l, millimole per liter; fmol/l, femtomol per liter; mmHg, millimeter of mercury; PCV, packed cell volume; MCV, mean corpuscular volume; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH, mean corpuscular hemoglobin; BP, blood pressure.

IV. PUBLIKATION II

The pulse rate followed the same pattern as already described in a previous MMK study in ferrets (Scherthaner et al. 2008a). Arrhythmias were not observed in any of the 18 ferrets. In the present experiment, the measured values decreased slightly after an initial peak (markedly differing in group IM10) until time-point 25 (table 1). The lowest pulse rate was 176.2 ± 25 beats per minute (IM07, 20 min). This trend was also reported by Rauser et al. (2002) using a combination of medetomidine and ketamine for short-term anaesthesia. In contrast, in this study the pulse rate of all treated animals increased again slightly at times 25 and 30 minutes. The authors suggest that the increasing pulse rate in the present study might be caused by sympathetic stimulation and/or counterbalanced dropping blood pressure. One has to consider the significant blood loss due to blood sampling for analysis of plasma drug concentrations and haematology as well as the invasive monitoring (table 3). As shown in the table, some of the ferrets lost 2 ml more than the estimated critical blood volume (10 % of total blood volume based on their body mass, Carpenter 2005; Brown 2006). Looking at individual animals it can be assumed that ferrets with a high volume of blood loss do have a higher heart rate increase at the end of the study (figure 1). This finding is supported by Westphal et al. (2007) who postulated that a hypovolaemic situation including plasma loss affects adrenergic receptors and causes tachycardia and pulse increase in dogs. Pain normally also has an important impact on pulse rate (Morton & Griffiths 1985; Holton et al. 1998). The authors of this study actually have no evidence that the MMK-anaesthesia obtunds this baroreceptor reflex. After instrumentation, however, there were no further surgical stimuli to the ferrets. Therefore, this does not provide an explanation for a heart rate increase. Moreover, initial signs of anaesthetic recovery including spontaneous eyelid movement, twitching of ears and whiskers, and movement of legs or tail did not occur.

A 4-fold higher dose of medetomidine ($80\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight, IM) used by Ko et al. (1997) caused a dramatic decrease in pulse rate in ferrets, decreasing as low as 98.0 ± 14.5 beats per minute. In addition cardiac arrhythmias (including respiratory sinus arrhythmias), ventricular premature contractions (VPCs), and second-degree heart block were detected in all treatment groups (medetomidine alone, medetomidine-butorphanol, medetomidine-ketamine, medetomidine-butorphanol-ketamine). Acknowledging that ferrets should have physiological

IV. PUBLIKATION II

heart rates between 200 and 339 bpm (see table 5), one could imagine ventricular escape rhythms at heart rates below 100 bpm. Wamberg et al. (1995) described an intravenous and long-term midazolam-ketamine-anaesthesia in mink (*Mustela vison*) that produced an adequate sedative and hypnotic effect. This study documented that the heart rate remained very stable for the duration of 5 hours. No significant decrease, increase and no arrhythmias was noted. The data of the present study led us to the conclusion that medetomidine is responsible for the decrease in pulse rate. In this context, it should be considered that there was perhaps no real decrease. The authors postulate that measured pulse rates decreased following the excitatory phase. Arnemo & Soli (1992) immobilized 20 mink (*Mustela vison*) with a combination of medetomidine (10 µg/kg) and ketamine (5 or 7.5 mg/kg) subcutaneously.

In our study mild peripheral hypoxaemia was seen in all groups. The breathing pattern of subcutaneously induced ferrets is shallower at the end of anaesthesia. The significant statistical difference in lower oxygen saturation correlates with the higher respiratory rate in times 25 and 30. Measuring the oxygen saturation by a pulse oximeter clipped on the limbs is a common monitoring method (Haskins et al., 1992; Olin et al., 1997) in ferrets. Nevertheless, artefacts in dark-pigmented limbs are not uncommon (Ralston et al. 1991) and a fainter signal can be caused by local hypoxemia due to drug-induced vasoconstriction (Talke & Stapelfeldt 2006). Schernthaner et al. (2008a) postulated in their publication that the measured low oxygen saturation was a result of this effect. Ko et al. (1997) reported a depression of respiratory function in ferrets. They monitored the respiratory rate and end-tidal CO₂. The authors did not mention whether cyanotic mucous membranes occurred. In the present study the experimenters did not detect evidence of cyanosis. Rauser et al. (2002) mentioned respiratory rates of 80 bpm during medetomidine-ketamine-anaesthesia in ferrets, without doubt very non-physiologically high values. No further respiratory parameters were monitored.

Detection of hypo- or hyperventilation requires measurement of the arterial partial pressures PaCO₂ and PaO₂. This invasive method of monitoring detected changes in the SC10 group. In the SC group, inadequate anaesthesia may have caused the higher oxygen consumption within the first 15 minutes. Initially, a mild

IV. PUBLIKATION II

hypercapnic situation occurred in all ferrets. These findings are consistent with results of other studies in dogs (Enouri et al. 2008). Compared with the PaCO₂ values in the study of Imai et al. (1999) the current study measured much lower PaCO₂ values.

In all the groups of this study, PaO₂ is low at any given time. Animals in group SC10 had significantly lower PaO₂ values than the two IM groups. It is possible that the shallow breathing pattern in group SC10 during the last minutes of anaesthesia was responsible for these low oxygen pressures. Oxygen supplementation is recommended for all regimes. In some cases (SC10) assisted ventilation may be required necessitating intubation and IPPV (intermittent positive pressure ventilation). Despite the abnormalities in PaCO₂ pH values remained within normal limits (table 2). Even in group SC10, the pH-values showed no evidence of a respiratory acidosis despite hypercapnic phases. In comparison, base excess of the subcutaneous injected ferrets was lower than in the other groups (IM07, IM10). Again, these findings also imply an insufficient respiratory function in group SC10. The pH takes into account an activity factor that represents the tendency of hydrogen ions to interact with other components of the solution (Buck et al. 2002). As a result, pH can be affected for example by the ionic strength of a solution. Altogether, values for this variable are consistent or even better than those in other studies in dogs sedated with 10 µg/kg medetomidine (Enouri et al. 2008).

The increase in PCV and Hb detected towards the end of the study contrasts with values in conscious ferrets (Lee et al. 1982, Spreyer F 2009) (table 4). One possible reason for the elevated haematocrit and the findings in blood gases is a splenic contraction mediated by the release of catecholamines during apnoea and/or possible hypoxia. As previously reported (Authier et al. 2008), the splenic contraction leads to an increase between 15 and 60 % in circulating red blood cells and this increased O₂ capacity has been related to catecholamine release (Sato et al. 1995; Hurford et al. 1996). The spleen as a reservoir of erythrocytes has been recognized since Miller & Roads (1933) explained this effect. Qvist et al. (1986) found that Weddell seals (*Leptonychotes weddellii*) can increase their circulating haemoglobin concentration by 60 % during the first 10 to 12 minutes of a dive. Seals and ferrets are closely related in the zoological family of the

IV. PUBLIKATION II

mustelids. Dzialak et al. (2002) immobilized fishers (*Martes pennant*), which is a species closely related to the ferret, with a combination of 20 mg ketamine and 0.2 mg medetomidine, intramuscularly. They found similar SpO₂-values to our ferret study, possibly indicating hypoxaemia. The authors explained that the level of blood oxygen saturation at which martens are hypoxaemic is unknown. Unfortunately in literature no baseline values for arterial blood parameters of ferrets are cited. Whary MT & Andrews PLR (1998) only published values in comparison to conscious ferrets, further investigations would be necessary.

The volume of blood in the pulmonary circulation is an important variable of various physiological processes, for example gas exchange. In a study in ferret lungs, hypoxic vasoconstriction occurred mainly in segments that were pulled when the lungs were inflated (Suggett et al. 1981; Brower et al. 1987). Some of the segments were in the arterial extra-alveolar compartment and some of them were in the alveolar region. The same authors (Brower et al. 1990) compared flow-volume in the pulmonary circulation of ferrets and dogs. The authors presumed that hypoxia in ferret lungs, which causes intense constriction in arterial extra-alveolar vessels, had no effect on the slope of the pressure-flow relationship. In dogs, the measured values increased by two-thirds. The same effect was described in mink (*Mustela vison*), the nearest zoological relative to the ferret. Wamberg et al. (1995) measured acid-base variables and cardiovascular function of mink anaesthetized during long-term anaesthesia with ketamine and midazolam. Anaesthesia was induced with ketamine (40.0 ± 1.7 mg/kg) and midazolam (2.8 ± 0.1 mg/kg) by intramuscular injection and maintained for at least five hours by continuous intravenous infusion of this drug combination in 0.9 % saline. The authors described severe respiratory depression in the first two hours. However, the animals showed no alterations on acid-base status and cardiovascular function, respectively. Later on, a moderate “dilution acidosis” developed, both, in the group with controlled ventilation and in the animals with spontaneous respiration. Nevertheless, Schernthaner et al. (2008b) advised the MMK combination with 7 mg ketamine as one component of a balanced anaesthesia with intubation and O₂ insufflation for compromised ferrets.

All ferrets in all three groups became hypertensive during the first 15 minutes (figure 2 - 3). These results are nearly consistent with those of Pypendop &

IV. PUBLIKATION II

Verstegen (1998). They explained that after a significant initial increase at three minutes, systolic blood pressure (SAP), diastolic blood pressure (DAP), and mean blood pressure (MAP) decreased to values comparable to baseline measurement and remained stable. The effects were initiated by a single injection of 0.02 mg kg^{-1} medetomidine intravenously. The increase in vascular pressures may be a combination of the direct α_2 -adrenergic effect on the peripheral vasculature (Daunt & Maze 1992; Pypendop & Verstegen 1998) as well as the endogenous catecholamine release during the restraint and later on the excitation phase. All groups started under hypertensive conditions. The highest blood pressure variability, however, was seen in group SC10. The subcutaneous administration route is known to cause a higher variability in kinetics than IM administration (Cullen 1996). Correlating these findings with the pharmacokinetics it is suggested to allow a 10 to 15 minutes stabilisation period before starting the surgical procedure independently of the clinical perception.

Ko et al. (1997) examined four different anaesthetic combinations with medetomidine (0.8 mg kg^{-1}) injected intramuscularly alone or combined with butorphanol or ketamine or as a combination of all three components. They described that medetomidine-containing combinations induced lateral recumbency within four minutes, indicating that medetomidine is a potent sedative agent in the ferret. However, the dose of $80 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ caused a very significant pulse rate decrease with bradyarrhythmias, so that alternative anaesthetic regimes are required. Nonetheless, medetomidine is a highly specific α_2 -adrenergic agonist. It is a sedative analgesic with potent muscle relaxing properties and its half-life is about one hour in beagles. Medetomidine has clear antinociceptive effects in various experimental models using different noxious stimuli (thermal and pressure models). Virtanen (1989) explained the potent, dose-dependent analgesic effect in acetic-induced writhing test in mice. A dosage of $10 \text{ } \mu\text{g/kg}$ body weight induced adequate analgesia.

In the present study, medetomidine was administered at dose of $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ and midazolam at dose of 0.5 mg kg^{-1} to all three groups (table 6).

IV. PUBLIKATION II

Table 6: Literature overview of intramuscularly (IM) administered medetomidine in different species and data of the present study in ferrets (dosage 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Medetomidine – maximal concentration (C_{max})				
Authors	species	dosage	C_{max}	Dosage 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Salonen (1989)	cat	80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	24.60 ng/ml	0.31 ng/ml
Salonen (1989)	dog	80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22.00 ng/ml	0.28 ng/ml
Kastner (2003)	sheep	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	4.95 ng/ml	0.17 ng/ml
Schernthaner et al.	ferrets IM07	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8.96 ng/ml	0.45 ng/ml
	ferrets IM10	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.37 ng/ml	0.57 ng/ml
	ferrets SC10	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9.70 ng/ml	0.49 ng/ml

IM07, medetomidine (0.02 mg kg^{-1}) + ketamine (7 mg kg^{-1}) + midazolam (0.5 mg kg^{-1}) intramuscular (IM); IM10, medetomidine (0.02 mg kg^{-1}) + ketamine (10 mg kg^{-1}) + midazolam (0.5 mg kg^{-1}) intramuscular (IM); SC10, medetomidine (0.02 mg kg^{-1}) + ketamine (10 mg kg^{-1}) + midazolam (0.5 mg kg^{-1}) subcutaneously (SC); ng/ml, nanogramm/ml, C_{max} , maximal concentration.

Irrespective of the different administration route, a different pharmacokinetics for medetomidine was not seen. In contrast, midazolam had various peak plasma levels with the lowest in the SC group. The same was observed for ketamine although the SC dose of 10 mg/kg was only slightly lower compared to the 7 mg/kg IM group. The two previously mentioned findings are not surprising as in general one would presume lower SC peak plasma levels compared to IM administration. On the contrary, the time to peak seems to be reached within the first five minutes for all compounds independently whether given IM or SC. Therefore, it is noteworthy that not only the application route and dose seems to determine the kinetics but the particular drugs as well as the combinations define their own characteristics. The kinetic profile and subsequent quality of anaesthesia of a determined combination is hard to predict and therefore, needs to be tested carefully.

Ketamine is as effective as halothane or enflurane in preventing bronchoconstriction in an experimental canine model (Hirshman et al. 1979). The same authors defined that circulating catecholamines are the cause of the bronchodilatory effects of ketamine, because propranolol will block the protective

IV. PUBLIKATION II

effects of ketamine in the canine model. This effect was measured after about 10 minutes. Because of this action, ketamine has been used in the treatment and emergency intubation of pediatric human patients with status asthmaticus (Rock et al. 1986, Strube & Hallam 1986). Vinegar et al. (1985) described that the ferret lung is anatomically closer to the human lung than to the dog lung. Therefore, the ferret is very popular as a research animal for testing of bronchodilating inhalers in asthma research. In the present experiment, the group with the highest dosage and plasma levels of ketamine (group IM10) showed the best PaCO₂- and PaO₂-values.

Trying to link these findings to pharmacokinetics, Fig. 6 shows that ketamine peak plasma concentration of the subcutaneous group did not reach the peak plasma concentration of the IM groups. Per definition an intravenous administration of drugs results in nearly 100 % bioavailability. Bioavailability for ketamine is reported being 93 % after IM but only 17 % after oral administration. The low oral bioavailability is due to extensive first-pass metabolism (Hung et al. 1996). As a general anaesthetic, ketamine is generally used for both intravenous and intramuscular administration. SC administration of ketamine is described being used for chronic pain management (Bristow & Orlikowski 1989). A SC ketamine injection for anaesthesia induction is rather unusual, but the intention was to evaluate a less stressful injection procedure and to avoid high initial peak plasma levels as known from IV or IM administration. The handling during the SC injection was not significant because all plasma levels reached adequate values. Surprisingly, the plasma concentration curve between time points 5 and 30 minutes was not substantially different to the IM injections. For a subcutaneous induction of general anaesthesia one would usually expect a 30 % higher dose to reach equivalent plasma levels, since SC applications results in a 30 % lower bioavailability.

The heart rate findings in this study support the findings of Cook et al. (1991). In both groups with higher ketamine dosages a higher pulse rate was measured. The aforementioned authors demonstrated a positive inotropic effect on myocardial contractility in ferrets at low ketamine concentrations. Riou et al. (1989) attributed this positive inotropic effect to an increase in trans-sarcolemmal Ca²⁺ influx, which is consistent with a catecholamine-mediated mechanism. In contrast to the

IV. PUBLIKATION II

effect in rats, Rusy et al. (1990) described a negative inotropic effect of ketamine in rabbit ventricular muscle. Cook et al. (1991) assumed that ketamine has two competing mechanisms of action, one that augments, and one that depresses contractility. Differences between results in rabbit and rats myocardium may be explained by variations in relative importance of these two mechanisms in different species.

Ko et al. (1997) advised endotracheal intubation to prevent hypoxemia and reported that the end tidal CO₂-concentrations were significantly higher in the medetomidine-butorphanol-ketamine group than those in the medetomidine-butorphanol group. Bourke et al. (1987) postulated that the respiratory depression caused by ketamine is similar to that caused by opioids. The slope of the CO₂ response curve is not affected by these substances. This fact is dissimilar from most sedative-hypnotics and anaesthetics (Bourke et al. 1987). This circumstance led the authors of the current study to refrain from using opioids in an anaesthetic combination with ketamine as an analgesic component.

On the base of an analgesic scoring system Scherthaner et al. (2008a) demonstrated in their previous study, that 0.02 mg kg⁻¹ medetomidine, 0.5 mg kg⁻¹ midazolam and 10 mg kg⁻¹ ketamine induced sufficient analgesia for neutering of ferrets without any reflex responses. Ketamine hydrochloride administered in a dosage of 25 mg/kg intramuscularly produced sedation combined with analgesia in ferrets for about 60 minutes (Green et al. 1981). This was a 2.5 fold higher dose compared to that used by Scherthaner et al. (2008a). In this study the ketamine dose was reduced further aiming for a reliable and effective but safe MMK combination. The overall assessment led the investigators to a combination using 10 mg/kg ketamine. In the study by Ko et al. (1997), myoclonic twitching of the limbs was observed in the medetomidine-, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-butorphanol-ketamine groups. They stated that the myoclonic twitching should not be misinterpreted as a lack of analgesia. Our findings are not consistent with the detections of Ko et al. and suggest that the good muscle relaxation is an effect caused by the potentiation of medetomidine with midazolam.

Midazolam, like diazepam and the other benzodiazepines, is well-suited for

IV. PUBLIKATION II

premedication in calm patients, since it has both anxiolytic and hypnotic properties. Studies of its hypnotic effect show that the onset of sleep is relatively rapid. The duration of the hypnotic effects and sleep stages are highly variable and dose-related (Grote et al. 1980). A pharmacokinetic study showed that there is rapid absorption of midazolam from intramuscular sites in human beings (Sjovall et al. 1983). According to Grote et al. (1981), there is a rapid onset of action after IM injection leading sleep stages with an individual variance in humans.

Capacio et al. (2004) investigated the pharmacokinetics of midazolam in guinea pigs. The authors administered a single dose of midazolam of 0.8 mg/kg intramuscularly. They observed a maximum plasma concentration (C_{\max}) of 535.08 ± 14 nM/ml after 1.66 ± 0.25 minutes. In the present study, a lower dose of midazolam was administered (0.5 mg/kg), but higher plasma levels were measured in the groups IM07 and IM10 (table 4). The low plasma levels in group SC10 implied a rather slow absorption. To reach equivalent plasma levels one might increase the dose substantially or has to look for alternative formulations or even avoid SC administration. Benzodiazepines, in general, are the most effective agents for attenuating the cardiovascular effects of ketamine. Diazepam, midazolam, and flunitrazepam are all effective for this purpose (White 1982a). Intramuscular administration of diazepam is uncommon due to its solvent propylene glycol and is associated with slow and unpredictable absorption (Hung et al. 1996). In addition, this benzodiazepine prolongs the clinical anaesthetic effect of ketamine. Midazolam is water-soluble, very similar to ketamine in its pharmacokinetic behaviour and has become a common adjunct to ketamine anaesthesia (White 1982b). Reich & Silvay (1989) described that the combination of ketamine and midazolam is expected to achieve high patient acceptance in human beings. That is because midazolam reduces cardiovascular stimulation and emergence phenomena of ketamine and, furthermore, it does not have active metabolites. In patients undergoing anaesthesia, such as ferrets, the use of midazolam has much to commend its use.

IV. PUBLIKATION II

Conclusion

The intramuscular administered anaesthetic MMK combinations with 10 mg/kg ketamine induced a reliable and safe anaesthesia in ferrets. Initial hypertension and mild hypercapnia had only limited clinical relevance and tended to normalize after 15 minutes. A SC administration in ferrets was not of advantage, especially in view of difficulties in administration, midazolam kinetics, and anaesthesia quality. In principle, the SC application might work efficiently after dosage adaptation.

Acknowledgements

The authors thank Dr Annette-Schuler-Metz for supporting us with the pharmacokinetic measurements, Oliver Rau (Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany) and Heinz Brandstetter (MPI, Technical University, Munich, Germany) for providing the research animals. Furthermore we thank Raymonde Busch (Technical University, Munich, Germany) for the statistical analysis. Concluding the authors thank Kate L White, University of Nottingham, for reading this article prior to submitting.

V. DISKUSSION

Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Etablierung einer gut steuerbaren, zeitlich begrenzten, praktikablen Injektionsnarkose für Frettchen (*Mustela putorius furo*). Ausgangspunkt für die Untersuchungen war die Vermeidung oder Minimierung von in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen wie Hypothermie, Kardioarrhythmien, übermäßiges Speicheln (Ko et al., 1996), unruhige Einschlafphase, Lärmempfindlichkeit, Exzitationen (Ko et al., 1998c), Atemdepression, Hypotension oder Apnoe (Cantwell, 2001).

Seit vielen Jahren werden Kombinationen von Ketamin und α_2 -Agonisten erfolgreich zur Anästhesie für Wildtiere verwendet (Beck, 1976; Jalanka und Roeken, 1990). Xylazin-Ketamin-Regime wurden auch für das Frettchen etabliert (Heard, 1997; Ko et al., 1996; Carpenter, 2005). Moreland und Glaser (1985), Brown (1993b) und Morrissey et al. (1996) warnen jedoch vor kardiorespiratorischen Entgleisungen bis hin zu unerwarteten Todesfällen auch in niedrigen Dosierungen. Es gibt zwei Studien von Ko et al. (1996, 1997), in denen nach Applikation von Xylazin-Ketamin-, Telazol[®]-Xylazin-Ketamin- und Tiletamin-Zolazepam-Kombinationen diese Nebenwirkungen beschrieben werden. Verstegen et al. (1990) empfehlen, bei Katzen Xylazin durch Medetomidin zu ersetzen.

Mittlerweile genießt die Substanz Medetomidin 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole) hohe Popularität als Sedativum in der Tiermedizin, aufgrund seiner sedativen und leicht analgetischen Wirkungsweise und seiner Antagonisierbarkeit mit Atipamezol (Savola, 1989; Virtanen, 1989; Salonen et al., 1995; Pypendop und Verstegen, 1998). Flecknell (1997) und Cantwell (2001) beobachteten bei Verabreichung der empfohlenen Medetomidin-Dosis von 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW beim Frettchen Blutdruckerhöhung und Bradykardie. Ko et al. (1997) beschreiben eine starke Atemdepression bei Kombinationen mit 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW Medetomidin und 5 mg/kg KGW Ketamin.

Ko et al. (1997) versuchen durch die Addition einer weiteren Substanz synergistische Effekte zu nutzen und die Analgesie zu verbessern. Durch Zusatz eines Opiates (Butorphanol) und/oder von Tiletamin-Zolazepam wurde die

V.DISKUSSION

Narkose jedoch noch schwieriger. Bei den Tieren mit Opiatzusatz kam es zu schwerwiegenden Herz-Kreislaufstörungen (Arrhythmien, Sinusblock Grad III).

Ebner et al. (2007a,b) erreichten bei Katzen durch die Kombination mit Midazolam eine deutliche Dosisminimierung des α_2 -Adrenozeptor-Agonisten Medetomidin. Fünf Minuten nach Prämedikation mit intramuskulär verabreichtem Atropin (0,04 mg/kg KGW) erhielten alle Katzen 0,5 mg/kg KGW Midazolam kombiniert mit 10, 20 oder 30 μ g/kg KGW und 1, 2 oder 3 mg/kg Ketamin. In ihren Arbeiten heben sie einen besonders schonenden Narkoseverlauf hervor. Desweiteren erreichen sie durch Teilantagonisierung einzelner Komponenten eine deutliche Verkürzung der Anästhesiedauer. Eine Eignung für schmerzhafte Eingriffe, wie Kastrationen, wird zwar angenommen, diese These wurde jedoch nicht durch eine Studie verifiziert.

Diese Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Kombination aus der Katzenanästhesie sollte auf die Spezies Frettchen übertragen und für die Anforderungen dieser Tiere modifiziert werden. Dabei sollten gleichzeitig auch zwei verschiedene Applikationsformen getestet werden.

Diese Arbeit beinhaltet zwei aufeinander aufbauende Studien. In den beiden Studien wurden drei MMK-Narkosegruppen (IM07, IM10 und SC10) untersucht. Sie unterscheiden sich zum einen durch die Applikationsform (intramuskulär oder subkutan) und zum anderen durch die Ketamindosis (7 oder 10 mg/kg KGW) voneinander. Alle Gruppen erhielten 20 μ g/kg KGW Medetomidin und 0,5 mg/kg KGW Midazolam. Studie I war eine klinische Arbeit. Kardiorespiratorische Parameter wurden durch Adspektion und nicht invasives Monitoring erhoben. Zusätzlich standen darin die Prüfung von Reflexen und die Narkoseüberwachung und Beurteilung des anästhetischen Gesamteindrucks im Vordergrund. Studie II beinhaltete einen experimentellen Versuchsaufbau. Alle Frettchen wurden invasiv überwacht und nach Beendigung der Narkosedauer euthanasiert. Insgesamt wurden 51 Narkosen an 51 verschiedenen Frettchen beobachtet, untersucht und ausgewertet.

Studie I umfasste 33 auf 3 Gruppen gleichmäßig verteilte Tiere (11 Fähen und 22 Rüden). Alle Tiere wurden von Patientenbesitzern zur Kastration vorgestellt und konnten in ASA I und II eingeordnet werden.

V.DISKUSSION

Die Tiere erhielten je nach Gruppenzugehörigkeit (randomisiert und geblendet ausgewählt) die Narkosekombination subkutan oder intramuskulär injiziert. Die Narkosedauer von 30 Minuten wurde exakt eingehalten, wobei nach dieser Zeitspanne Medetomidin durch die Applikation von 100 µg/kg KGW Atipamezol antagonisiert wurde. Die Antagonisierung erfolgte in allen Gruppen intramuskulär. Sedation, Muskelrelaxation, Analgesie und anästhetischer Gesamteindruck wurden durch ein Scoring-Verfahren miteinander verglichen. Reaktionen auf den viszerale Schmerzreiz beim Abklemmen von Samenstrang oder Gefäßstrang der Arteria ovarica wurden separat ausgewertet.

Alle Tiere verloren den Stellreflex und konnten in Rückenlage gebracht werden. Es gibt mehrere Studien unter Verwendung verschiedener Injektionskombinationen mit Xylazin und Ketamin (Moreland und Glaser, 1985; Evans und Springsteen, 1998) oder Inhalationsnarkosen (Brown, 1993a) bei Frettchen. Darin wurden unter anderem mangelnde Relaxation und starke Abwehrbewegungen beschrieben. Die Verwendung des schnellwirksamen, anxiolytischen und hypnotischen Benzodiazepines Midazolam scheint demzufolge bei der MMK-Kombinationsnarkose die gute und vollständige Relaxation zu bewirken.

Ebenso war im Vergleich zu anderen Studien (Green, 1999; Ko et al., 1996; Ko et al. 1997; Rauser et al., 2002) die Einleitungsphase sehr schnell und schonend. Die Einleitung war bei IM10 mit $1,73 \pm 0,3$ Minuten signifikant am kürzesten, wobei in Gruppe IM07 ($3,36 \pm 2,6$ Minuten) und Gruppe SC10 ($8,05 \pm 3,9$ Minuten) die Einschlafzeit auch rasch war. Insgesamt konnte die Narkoseeinleitung als zügig, gut kalkulierbar und stressfrei beschrieben werden.

Ein wichtiger Aspekt in Studie I war die Evaluierung einer möglichen chirurgischen Toleranz, da Ebner et al. (2007b) das MMK-Regime in dieser Hinsicht bei Katzen noch nicht untersucht hatten. Grundsätzlich wurde vor Studienbeginn davon ausgegangen, dass Tiere, die eine höhere Dosis Ketamin erhielten (also die Gruppen IM10 und SC10), eine bessere viszerale Analgesie haben müssten wie Tiere in Gruppe IM07. Ketaminhydrochlorid hat eine gute analgetische Komponente (Bristow und Orlikowski, 1989; Green et al., 1999) und einen schnellen First-pass-Metabolismus, wobei bislang nur intravenöse, intramuskuläre und orale Administration erforscht wurde (Hung et al, 1996).

V.DISKUSSION

Alle Tiere konnten unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit in Rückenlage gebracht und geschoren werden. Palpebralreflex, Ohrreflex und Zwischenzehenreflexe der Vorder- und Hinterpfote waren bei allen Tieren über die gesamte Narkosedauer von 30 Minuten nicht auslösbar. Um die chirurgische Toleranz während der Kastration einordnen und interpretieren zu können, wurden Scoringpunkte vergeben. Wie zu erwarten war, tolerierten Frettchen nach intramuskulärer Applikation von 20 µg/kg KGW Medetomidin, 0,5 mg/kg Midazolam und 10 mg/kg KGW Ketamin (Gruppe IM10) den chirurgischen Eingriff am besten. Alle elf Tiere aus dieser Gruppe konnten ohne Abwehrreaktionen kastriert werden. Anders jedoch verhielt es sich mit der Gruppe, die ebenfalls die hohe Ketamindosis (10 mg Ketamin) aber subkutan injiziert bekam. Keines der elf Tiere tolerierte die chirurgische Intervention in der gleichen Weise. Im Gegenteil, sieben Tiere (63,6 %, zwei weibliche und fünf männliche Tiere) zeigten deutliche Abwehrbewegungen. Aufgrund dieser Tatsache wurde aus den Daten geschlossen, dass die subkutane Applikation entweder eine verlangsamte oder eine insuffiziente Anflutung der einzelnen Substanzen zur Folge haben müsste. In der dritten Gruppe mit der niedrigeren Ketamindosis waren Abwehrbewegungen nur sehr schwach, also nicht in dem Ausmaß wie nach subkutaner Einleitung (eine Fähe zeigte starke Abwehr) zu beobachten.

Ketamin müsste desweiteren auch eine deutliche Auswirkung auf die Pulsfrequenz haben, nachdem Tiere, die weniger Ketamin pro Kilogramm Körpergewicht erhalten haben (Gruppe IM07) eine niedrigere Pulsfrequenz als die Tiere der anderen beiden Gruppen zeigten. Zum Ende der Narkose hin war die Pulsfrequenz abfallend, was sich mit diversen Studien (Arnemo und Soli, 1992; Wamberg et al., 1995; Pypendop und Verstegen, 1998, Rauser et al., 2002) deckt. Die Ketamindosis schien ebenso deutliche Auswirkungen auf die Atemfrequenz gehabt zu haben. Frettchen, die mit dem höheren Ketaminanteil anästhesiert wurden zeigten ab Minute 10 ein Ketamin-typisches Atemmuster, die Tiere atmeten etwas frequenter, jedoch klinisch nicht weniger effektiv.

Die Messung der peripheren Oxygenierung mittels Pulsoxymetrie erwies sich als etwas schwierig. In den ersten Minuten der Narkose war die Sauerstoffsättigung in der intramuskulär eingeleiteten Gruppe mit 10 mg/kg KGW Ketamin (IM10)

V.DISKUSSION

relativ niedrig. Es wurde angenommen, dass die Messung durch eine Medetomidin-abhängige Vasokonstriktion und periphere Minderperfusion falsch-niedrig ausfiel. Grundlage für die Überlegung waren die Arbeiten von Olin et al. (1997), Ko et al. (1997), Kreeger et al. (1998) und Curro et al. (2004). Der Unterschied zu der subkutan applizierten Gruppe (SC10) mit den höheren Messwerten wurde wieder mit der angenommenen langsameren Anflutung nach subkutaner Injektion erklärt.

Insgesamt wurde schlussgefolgert, dass die MMK-Kombinationsnarkose mit 20 µg/kg KGW Medetomidin, 0,5 mg/kg Midazolam und 10 mg/kg Ketamin, intramuskulär appliziert für die Kastration von jungen, gesunden Frettchen sehr gut geeignet ist. Die beiden anderen Kombinationen IM07 und SC10 erlauben ebenfalls den geplanten Eingriff, erfordern aber zum Teil die Vertiefung mit einer Inhalationsanästhesie. Als Prämedikation für die Durchführung einer „balanzierten Anästhesie“ sind alle drei Kombinationen durchaus geeignet.

Die zweite Studie kann als „Anschluss-Studie“ gesehen werden. Die Arbeit unterschied sich vor allem von der ersten aufgrund der Tatsache, dass es sich um einen experimentellen Versuchsaufbau handelte. 18 Frettchen wurden mit denselben drei MMK-Narkoseprotokollen anästhesiert. Ziel war es, die bereits klinisch erfolgreich getestete MMK-Kombinationsnarkose mit invasiven und nicht invasiven Messmethoden näher zu untersuchen und damit mögliche Auswirkungen jeder einzelnen Substanz auf kardiorespiratorische Parameter erfassen zu können.

Sofort nach Verlust des Stellreflexes und der Zwischenzehenreflexe (Gruppe IM10 in $1,8 \pm 1$ Minuten, Gruppe IM07 in $2,37 \pm 1$ Minuten und Gruppe SC10 in $4,95 \pm 1,7$ Minuten) wurden die Tiere in Rückenlage verbracht und sowohl die Arteria carotis externa wie auch die Vena jugularis katheterisiert. Die gegenüber den klinischen Patienten aus der Studie I verkürzte Einschlafzeit könnte durch die größere Routine der Untersucher beim Applizieren der Narkotika und die Verwendung konditionierter Tiere zu erklären sein. Wie auch in der vorigen Studie verloren alle Tiere den Stellreflex und die Katheter konnten gelegt werden, um eine invasive Blutdruckmessung durchführen zu können. Die Blutdruckmessung erfolgte über einen mit Kochsalzlösung gefüllten Katheter, der mit einem Monitor verbunden war (Datex-Ohmeda S/5 compact anaesthesia

V.DISKUSSION

monitor). Nach jeweils zwei Minuten wurden die Werte genommen, beginnend nach fünf Minuten bis hin zu 30 Minuten Narkosedauer.

Wie bereits in anderen Studien beschrieben (Daunt und Maze, 1992; Pypendop und Versteegen, 1998), kann der erste Abschnitt der Medetomidin-Kombinationsnarkose als eine „hypertensive Phase“ bezeichnet werden. In allen drei Gruppen wurden dabei Werte (mittlerer Blutdruck) von über 200 mmHg erreicht. Daunt und Maze (1992) erklären den Blutdruckanstieg mit einem direkten α_2 -adrenergen Effekt auf die periphere Vaskularisation. Unerwarteter Weise war der Blutdruck in der subkutan injizierten Gruppe (SC10) am höchsten. Es wird angenommen, dass die Narkose in diesem Abschnitt durch die subkutan langsamere Anflutung noch etwas flach ist, wonach eine zusätzliche Katecholaminausschüttung die weitere Steigerung des Blutdruckes bewirken könnte.

Ebenso wie in der Studie I wurde ein Pulsoximeter verwendet, um die periphere Oxygenierung messen zu können. Die Werte in der zweiten Studie stimmten mit jenen in der ersten Studie überein. Die These über die durch lokale Hypoxämie in der Peripherie verursachten niedrigen Messwerte wird durch die zweite Studie ebenfalls unterstützt.

Zur Untersuchung der kardiorespiratorischen Parameter und des Säure-Basen-Stoffwechsels wurde im Abstand von jeweils fünf Minuten arterielles Blut aus der Arteria carotis entnommen. Die Entnahmemenge war mit ca. 0,5 ml pro Entnahmezeitpunkt geplant, konnte aber nicht immer exakt eingehalten werden. Die abgenommene Blutmenge wurde notiert.

Insgesamt konnte bei allen Tieren eine milde Hyperkapnie nachgewiesen werden. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) war jedoch in der subkutan applizierten Gruppe signifikant am höchsten und der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) am niedrigsten.

Dass bei den Tieren trotz der niedrigen arteriellen Sauerstoffpartialdrucke und hohen arteriellen Kohlendioxidpartialdrucke keine klinischen Anzeichen von Zyanose zu erkennen waren, könnte man zum einen mit der Tatsache erklären, dass Frettchen in ihrer sehr großen Lunge (Suggett et al., 1981; Qvist et al., 1986) Sauerstoff speichern können. Die Spezies *Mustela putorius furo* ist eng verwandt

V.DISKUSSION

mit Seehunden, bei denen ein „Tauchreflex“ sehr gut beschrieben ist (Qvist et al., 1986). Der gleiche Autor fand, dass durch einen Katecholaminausstoß nach Apnoe und/oder Hypoxämie Frettchen Lungenareale verschließen können (10 bis 12 Minuten lang). Brower et al. (1987) hatte diesen Effekt bereits bei einer Vergleichsstudie von Frettchen und Beagle-Hunden beschrieben. In der Studie von 2008 beschreiben Authier et al., dass Frettchen durch Milzkontraktion im Falle einer Katecholamin-Ausschüttung ihre Sauerstoffkapazität um über 60 Prozent steigern können. Der physiologisch sehr hohe Hämatokrit (Lee et al., 1982) und die damit tierartspezifisch hohe Konzentration an korpuskulären Blutbestandteilen könnte den Tauchreflex ebenfalls begünstigen.

Betrachtet man die Pulsfrequenz, so läßt sich ein deutlicher Unterschied zur Studie I nachweisen. Im Gegensatz zur klinischen Arbeit ereigneten sich in allen Gruppen zum Ende der Narkose hin (in den letzten 5 Minuten) deutliche Pulsanstiege. Vermutlich wird dieser Pulsanstieg durch den Verlust an Blut, der durch wiederholte Entnahmen verursacht wird, hervorgerufen. Eine Sympathikusstimulation könnte ebenfalls dafür verantwortlich sein. Einigen Frettchen wurde mehr Blut entnommen, als für diese Tierart als „kritische Blutverlustmenge“ angegeben wird (Carpenter, 2005; Brown, 2006). Natürlich könnte auch eine flache Narkose und damit eine Barorezeptorstimulation für den Pulsanstieg verantwortlich gewesen sein. Die durch die Instrumentalisierung hervorgerufenen Schmerzstimuli in dieser Studie sollten jedoch nicht stärker sein als der Tiefenschmerz, der durch die Ligatur eines Samenstranges oder einer Laparotomie bei einer Ovariectomie hervorgerufen wird. Aus diesem Grund erscheint die zweite These als unwahrscheinlicher.

Bislang gibt es für das Frettchen keine vergleichbaren Studien. Interessanterweise unterschied sich Medetomidin in den einzelnen Gruppen anhand seiner Plasmakonzentration nicht, egal ob subkutan oder intramuskulär injiziert; die Plasmaspiegel waren in allen Gruppen annähernd gleich. Beim Benzodiazepin Midazolam verhielt es sich dagegen sehr unterschiedlich. Auffällig war, dass in der subkutanen Gruppe (SC10) die Konzentration wesentlich niedriger war. Man nimmt daher an, dass das Anästhetikum subkutan langsamer resorbiert wird als nach intramuskulärer Verabreichung. Ketamin hingegen zeigte in den intramuskulär injizierten Gruppen die höchsten Werte. Interessant war dabei, dass

V.DISKUSSION

die SC10 Gruppe niedrigere Werte aufwies trotz der höheren Dosierung.

Insgesamt ist zu erwähnen, dass in den 30 Minuten Narkosedauer sicherlich die Absorption der einzelnen Komponenten der Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Narkose ausschlaggebend ist für die Tiefe der Narkose. Die subkutane Resorption bei Midazolam und Ketamin ist beträchtlich langsamer, wobei nicht sicher ist, ob nach Subkutaninjektion ein Abwarten von 10 bis 15 Minuten zu empfehlen wäre, da die Medetomidinkonzentration zu diesem Zeitpunkt höchstwahrscheinlich schon wieder abnimmt.

Schernthaner et al. (2008b) verwendeten die MMK-Kombinationsanästhesie für im Allgemeinbefinden reduzierte Tiere (ASA II-IV). Zehn Frettchen wurden mit 20 µg/kg KGW Medetomidin, 0,5 mg/kg Midazolam und 7 mg/kg KGW Ketamin intramuskulär anästhesiert. Nach dem Verlust des Stellreflexes wurde die Narkose durch Verwendung eines Isofluran/Sauerstoffgemisches (0,5 Vol% Isofluran in 100 % Sauerstoff) weitererhalten. Diese Form der bilanzierten Anästhesie wurde als sehr stabil und sicher beschrieben und wurde von den Autoren für die Verwendung bei vorerkrankten Frettchen (z.B. Dauerranz, Nebennierenhyperplasie, Insulinom und dergleichen) empfohlen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde eine bereits bei anderen Tierarten beschriebene Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Kombinationsanästhesie für das Frettchen modifiziert und etabliert. Dabei wurden in drei Versuchsgruppen zwei verschiedene Dosierungen und zwei verschiedene Applikationsarten miteinander verglichen. Alle Gruppen erhielten 20 µg/kg KM Medetomidin und 0,5 mg/kg KM Midazolam, unterschieden sich jedoch bezüglich der verabreichten Ketamindosis und der Applikationsart (IM10 = 10 mg/kg KM, intramuskulär; IM07 = 7 mg/kg KM, intramuskulär; SC10 = 10 mg/kg KM, subkutan).

Im Studienablauf wurde zuerst eine klinische Studie an 33 Frettchen (elf weiblich, 22 männlich) durchgeführt, in der die Tiere unter MMK-Narkose kastriert wurden. Alle Tiere verloren den Stellreflex und konnten in Rückenlage gebracht werden. Neben der Auswertung der Herz-Kreislaufparameter (Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung) wurde ein Scoring-Verfahren verwendet, um Sedation, Muskelrelaxation, Analgesie und den anästhetischen Gesamteindruck bewerten zu können. Desweiteren wurden Reaktionen auf viszerale Schmerzreiz beim Abklemmen von Samenstrang bzw. Gefäßstrang der *A. ovarica* separat ausgewertet. Die Einleitungszeit war in Gruppe IM10 mit $1,73 \pm 0,3$ Minuten signifikant am kürzesten. Insgesamt wurde das Hypnosestadium III₁ bei allen Frettchen rasch erreicht (Gruppe IM07 in $3,36 \pm 2,6$, Gruppe SC10 in $8,05 \pm 3,9$ Minuten). Etwas anders verhielt es sich mit den analgetischen Eigenschaften der einzelnen Anästhetikakombinationen und Applikationsarten. Die beste reproduzierbare und analgetisch wirksame Anästhesie wurde in Gruppe IM10 erreicht. Bei einer höchstmöglichen Gesamtpunktezahl von zwölf Punkten erreichte diese intramuskulär verabreichte MMK-Kombination $11,82 \pm 0,6$ Punkte. Im Gegensatz dazu schnitt die subkutan eingeleitete Gruppe am schlechtesten ab ($9,64 \pm 3,2$). Hauptgrund hierfür war die mangelhafte Analgesie (nur $2,18 \pm 0,9$ von 3 Punkten). In Gruppe IM07 überzeugten die stabilsten kardiorespiratorischen Meßwerte. Nach exakt 30 Minuten wurde der Medetomidin-Anteil mit 100 µg/kg KGW Atipamezol antagonisiert. Die Aufwachphase war in allen Gruppen sehr zügig und schonend und in Gruppe IM10 signifikant am kürzesten ($9,73 \pm 4,6$ Minuten). Bei subkutan eingeleiteten

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Tieren verlängerte sich die Aufwachzeit signifikant auf $30,27 \pm 15,6$ Minuten.

Die Erkenntnisse aus der klinischen Studie wurden nachfolgend an Versuchstieren unter Einbeziehung invasiver arterieller Blutdruckmessung an der A. carotis, Blutgasbestimmung und Plasmalevelmessungen der einzelnen Anästhetika über dieselbe Narkosedauer von dreißig Minuten näher untersucht. Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck wurden in Zwei-Minuten-Abständen notiert, die anderen Proben für die Blutgas- und Plasmalevelbestimmung wurden in Fünf-Minuten-Abständen genommen. In allen Gruppen kam es initial zu einer milden Hypoxie und Hyperkapnie, wobei sich diese Werte in den intramuskulär eingeleiteten Gruppen innerhalb der ersten zehn Minuten normalisierten. Gruppe SC10 fiel durch einen durchgehend erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck (durchschnittlich $45,7 \pm 4,8$ mmHg) auf. Die intraanästhetische Erhöhung des Hämatokrites und der Hämoglobinwerte läßt auf eine durch Katecholamine ausgelöste Milzkontraktion mit nachfolgender Erhöhung der Sauerstoffkapazität schließen. Zusätzlich können Frettchen Kollateralgefäße in ihren sehr großen Lungen schließen, um oxygeniertes Blut im Organ zu halten.

Zusammenfassend kann die Medetomidin-Midazolam-Ketamin-Anästhesie als geeignet für die Kastration von gesunden Frettchen und als Prämedikation im Rahmen einer Balancierten Anästhesie empfohlen werden. Die Narkoseeinleitung mit anschließender Intubation und Inhalationsnarkose war in allen drei Regimen möglich.

VII. SUMMARY

In the present investigation an anaesthetic combination of medetomidine-midazolam-ketamine (MMK), already described in other species, was adapted and evaluated for ferrets. Two different dosing regimes and two different routes of administration were compared in three groups. All groups received 20 µg/kg bodyweight medetomidine and 0.5 mg/kg bodyweight midazolam, but differed regarding to the ketamine dose and route of application (IM10 = 10 mg/kg bodyweight, intramuscular; IM07 = 7 mg/kg bodyweight, intramuscular; SC10 = 10 mg/kg KM, subcutaneously).

Thirty-three ferrets were castrated while under MMK anaesthesia. All animals lost their righting reflexes and could be placed in dorsal recumbency. Besides the evaluation of cardiovascular parameters (pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation), a scoring system for sedation, muscle relaxation, analgesia and overall anaesthetic performance was applied. Furthermore reactions to visceral pain stimuli during ligation of the spermatic cord or the vascular cords of the A. ovarica were evaluated. The time for induction was significantly the shortest in group IM10 with 1.73 ± 0.3 minutes the anaesthetic stage III₁ (hypnosis) was reached quickly in all ferrets (group IM07 in 3.36 ± 2.6 , group SC10 in 8.05 ± 3.9 minutes, respectively). However, slight differences in the analgesic characteristics of each anaesthetic combination and administration route were observed. The most reliable and analgesic effective anaesthesia was achieved in group IM10. This intramuscular administered MMK combination reached 11.82 ± 0.6 out of 12 possible points using the anaesthetic scoring system. In contrast, the subcutaneously administered group (SC10) achieved the lowest score (9.64 ± 3.2) with inadequate analgesia (only 2.18 ± 0.9 out of 3 points) being the main reason. Group IM07 demonstrated the most stable cardiorespiratory values. After 30 minutes the medetomidine part of the MMK anaesthesia was antagonised with 100 µg/kg atipamezole. Animals of all groups wake up very quick and smooth with recovery time being significantly the shortest in IM07 (9.73 ± 4.6 minutes). In subcutaneously anaesthetised animals, the recovery period was significantly prolonged to 30.27 ± 15.6 minutes.

Statements of the clinical study were further reviewed by using laboratory ferrets

VII. SUMMARY

including invasive arterial blood pressure measurements (A. carotis), blood gas analysis and measuring of plasma levels of the different anaesthetic drugs also over 30 minutes of anaesthesia. Systolic, diastolic and mean arterial blood pressure was measured every 2 minutes, whereas samples for arterial blood gas analysis and plasma level measurements were drawn every 5 minutes from the arteria carotis externa and V. jugularis, respectively. Initially all groups showed a mild hypoxia and hypercapnia, but values resolved within the first 10 minutes for both IM groups, whereas group SC10 showed persistently decreased arterial partial pressure of oxygen (average 45.7 ± 4.8 mmHg). An intraanaesthetic increase in hematocrit and hemoglobin suggested the occurrence of a catecholamine-induced splenic contraction followed by increased oxygen capacity. Additionally, ferrets are able to close collateral vessels in their large lungs to withhold oxygenated blood in the organ.

In conclusion, the combination of medetomidine-midazolam-ketamine proved to be suitable for castration of healthy ferrets as well as a premedication for a balanced anaesthesia. Induction and intubation, followed by inhalation anaesthesia, were possible with all three regimes.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Albertson TE, Walby WF, Joy RM (1992)

Modification of GABA-mediated inhibition by various injectable anesthetics

Anesth **77**: 488-99.

Alef M, Oechtering G (2003)

Anästhesie

In: Horzinek CM, Schmidt V, Lutz H (eds.) Krankheiten der Katze, Enke Verlag, Stuttgart (D), 3. Edition, 615-48.

Alibhai H, Clarke KW, Lee YH, Thompson J (1996)

Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs

Vet Rec **138**: 11-3.

Amrein R, Hetzel W (1990)

Pharmacology of Dormicum® (midazolam) and Anexate® (flumazenil)

Acta Anaesth Scand **34**, 6-15

Andrews PLR, Bower AJ, Illman O (1979)

Some aspects of the physiology and anatomy of the cardiovascular system of the ferret, *Mustela putorius furo*

Lab Animals **13**: 215-20

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Appel M (1987)

Canine distemper virus

In: Appel M (ed.) Virus Infections of Carnivores. New York, Elsevier Science, 133-9

Arnemo JM, Soli NE (1992)

Immobilization of mink (*Mustela vison*) with medetomidine-ketamine and remobilization with atipamezole

Vet Res Commun **16**: 281-292

Authier S, Legaspi M, Gauvin D, Chaurand F, Fournier S, Troncy E (2008)

Validation of respiratory safety pharmacology models: conscious and anesthetized beagle dogs

J Pharmacol Toxicol Methods **57A**: 52-60

Baumgartner W, Juchem R (1987)

Aplastische Anämie beim Frettchen

Tierarztl Prax, **15**: 333-5

Bazil MK, Krulan C, Webb RL (1993)

Telemetric monitoring of cardiovascular parameters in conscious spontaneously hypertensive rats

J Cardiovasc Pharmacol, **22**: 897-905

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Beck CC (1976)

Vetalar (Ketamine hydrochloride): A unique cataleptoid anesthetic agent for multispecies usage

J Zoo Anim Med, **3**: 11-38

Becker K, Oechtering G (1996)

Die Anästhesie mit Medetomidin und Ketamin bei der Katze

Kleintierpraxis **41**: 249-58

Besch-Williford CL (1987)

Biology and medicine for the ferret

Vet Clin North Am Small Anim Pract **17**: 1155-83

Bostrom I, Nyman G, Kampa N, Haggstrom J, Lord P (2003)

Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs

Am J Vet Res, **64**: 590-8

Bourke DL, Malit LA, Smith TC (1987)

Respiratory interactions of ketamine and morphine

Anesth **66**: 153-156

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Branson (2001)

Injectable anesthetic

In: Adams HR (ed.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition, 213-67

Brockway BP, Hassler CR (1993)

Application of radiotelemetry to cardiovascular measurements in pharmacology and toxicology. In: *New technologies and concepts for reducing drug toxicity*

In: Salem H, Baskin SI (eds.) CRC Press, Boca Raton

Bristow A, Orlikowski C (1989)

Subcutaneous ketamine analgesia: postoperative analgesia using subcutaneous infusions of ketamine and morphine

Ann R Coll Surg Eng **71**: 64-6

Brower RG, Gottlieb J, Wise R, Permutt S, Sylvester J (1987)

Locus of hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs

J Appl Physiol **63**: 58-65

Brower RG, Sylvester JT, Permutt S (1990)

Flow volume characteristics in the pulmonary circulation.

J Appl Physiol **69**: 1746-53

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Brown C (2006)

Blood collection from the cranial vena cava of the ferret

Lab Anim **35**: 23-4

Brown SA (1993a)

Handling, diagnostic procedures, surgery and management of diseases of the pet ferret

Michigan Veterinary Conference Proceedings, Lansing, MI, January 28-31, 1-12

Brown SA (1993b)

Ferrets

In: Jenkins JR, Brown SA (eds.) A practitioner`s guide to rabbits and ferrets.

Lakewood: American animal hospital association, 43-111

Buck RP, Rondinini S, Covington AK (2002)

Measurement of pH. Definition, standards, and procedures

Pure Appl Chem **74**, 2169-2200

Bulpitt CJ, Dollery DT, Pallett JE, Chenery L, Johnston A, Kohner EM, Archer DA (1970)

Drug infusion and monitoring of blood pressure by radio-telemetry in unrestrained pigs

Cardiovasc Res **4**, 520-8

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Cantwell SL (2001)

Ferret, Rabbit, and Rodent Anesthesia

Vet Clin North Am Exot Anim Pract **4**: 169-191

Capacio BR, Byers CE, Merk KA, Smith JR, Mc Donough JH (2004)

Pharmacokinetic studies of intramuscular midazolam in guinea pigs challenged with soman

Drug Chem Toxicol **27**: 95-110

Carpenter JW (2005)

Ferrets

In: Exotic Animal's Formulary, 3rd, Philadelphia: W.B. Saunders: 447-76

Charney DS, Mihic SJ, Harris RA (2001)

Hypnotics and Sedatives

In: Hardman JG, Limbrid LE, Gilman AG (eds.), Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, 10. Edition, 399-428

Collins JG (1986)

Effects of ketamine on low intensity tactile sensory input are not dependent upon a spinal site of action.

Anesth Analg **65**: 1123-29

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Cook DJ, Carton EG, Housmans PR (1991)

Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret ventricular papillary muscle

Anesth **74**: 880-8

Cullen LK (1996)

Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose

Br Vet J **152**: 519-35

Curro TG, Okeson D, Zimmerman D, Armstrong DL, Simmons LG (2004)

Xylazine-midazolam-ketamine versus medetomidine-midazolam-ketamine anesthesia in captive siberian tigers (*panthera tigris altaica*)

J Zoo Wildl Med **35**: 320-7

Daunt D, Maze M (1992)

Alpha₂-adrenergic agonist receptors, sites, and mechanisms of action

In: Animal Pain. Churchill Livingstone, New York: 165-180

Dzialak MR, Serfass TL, Shumway DL (2002)

Chemical restraint of fishers (*Martes pennant*) with ketamine and medetomidine-ketamine

Am Assoc Zoo Vet **33**, 45-51

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ebert U, Frey HH, Schulz R (2002)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS)

In: Frey HH, Löscher W (eds.) Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, Enke Verlag, Stuttgart, 2. Edition, 87-138

Ebner J, Wehr U, Baumgartner C, Erhardt W, Henke J (2007a)

Partial antagonisation of midazolam-medetomidine-ketamine in cats – atipamezole versus combined atipamezole and flumazenil

J Vet Med Series A **54**: 518-21

Ebner J, Wehr U, Busch R, Erhardt W, Henke J (2007b)

A comparative clinical study of three different dosages of intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine immobilization in cats

J Vet Med Series A **54**: 418-23

Enouri SS, Kerr CL, McDonell WN (2008)

Effects of a peripheral α_2 adrenergic-receptor antagonist on the haemodynamic changes induced by medetomidine administration in conscious dogs

Am J Vet Res **69**: 728-36

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ensinger H (2005)

Narkose: Inhalationsanästhetika und Injektionsanästhetika

In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (eds.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer, München (D), 9. Edition, 263-282

Ensley PK, Van Wickle T (1982)

Treatment of congestive heart failure in a ferret (*Mustela putorius furo*)

J Zoo Anim Med, **13**: 23-5

Erhardt W (2004)

Anästhesieregime

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (eds.) Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtieren. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 318-28

Erhardt W, Henke J, Kroker R (2004)

Allgemeinanästhetika

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (eds.) Anästhesie und Analgesie bei Klein- und Heimtieren. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 16-88

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Erhardt W, Henke J, Carr A, Egner B (2007)

Technik

In: Egner B, Carr A, Brown S (eds.) Blutdruck auf den Punkt gebracht. VBS
VetVerlag, Babenhausen

Evans HE, An NQ (1998)

Anatomy of the ferret

In: Fox JG (ed.) Biology and Diseases of the Ferret. Philadelphia: Lea and
Febiger, 19-69

Evans AT, Springsteen KK (1998)

Anesthesia of ferrets

Semin Av Exot Pet Med 7: 48-52

Faggella AM, Aronsohn MG (1993)

Anesthetic techniques for neutering 6- to 14-week-old kittens

J Am Anim Hosp Assoc 202: 56-62

Farver TB, Haskins SC, Patz JD (1986)

Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of
ketamine in the dog

Am J Vet Res 74: 631-5

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Flecknell P (1997)

Medetomidine and atipamezole: potential uses in laboratory animals

Lab Anim **26(2)**: 21-5

Flecknell PA (2001)

Analgesia of small mammals

Vet Clin North Am Exot Anim Pract **4**: 47-56

Fox JG (1998)

Diseases of the genitourinary system

In: Fox JG (ed.) *Biology and Diseases of the Ferret*. Philadelphia: Lea and Febiger, 247-51

Fox JG, Pearson RC, Gorham JR (1998)

Viral diseases

In: Fox JG (ed.) *Biology and Diseases of the Ferret*. Philadelphia: Lea and Febiger, 355-74

Fox JG, Pequet-Goad, ME, Garibaldi BA (1987)

Hyperadrenocorticism in a ferret

J Am Anim Hosp Assoc **191**: 343-4

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Fresno L, Moll J, Penalba B, Espada Y, Andaluz A, Prandi D, Ruiz de Gopequi R, Garcia F (2005)

Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy

Vet J, **170**: 138-140

Gain MJ, Grodecki KM, Jacobs RM, Dyson D, Foster RA (1995)

Comparison of direct and indirekt blood pressures measurements in anesthetized dogs

Can J Vet Res **59**: 238-40

Gorham HR, Brandly CA (1953)

The transmission of distemper among ferrets and mink

Proc Am Vet Med Assoc, **90**, 141

Gosling RG, King DH (1974)

Arterial Assessment by Doppler-Shift-Ultrasound

J R Soc Med, **67**, 447-9

Green CJ, Knight J, Precious S (1991)

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

Lab Anim **15**: 163-70

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Greene SA (1999)

Pros and cons of using alpha-2 agonists in small animal anesthesia practice

Clin Tech Small Anim Prac, **14**, 10-4

Gross ME (2001)

Tranquilizers, α_2 -adrenergic agonists and related agents

In: Adams HR (ed.) Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition, 299-342

Grote B, Doenicke A, Kugler J, Suttmann H, Laub M (1980)

Midazolam: Dosisfindung mit Hilfe des Encephalogramms

Anaesth **29**: 635-6

Grote B, Doenicke A, Kugler J, Suttmann H, Laub M (1981)

Intramuskuläre Applikation von Midazolam

Arznei/Drug Res **31**: 2224-5

Gumbrecht W, Peters D, Schelter W, Erhardt W, Henke J, Steil J, Sykora U (1994)

Integrated pO₂, pCO₂, pH sensor system for online blood monitoring

Sensors and actuators B: chemical, **19**: 704-8

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Hall LW (1996)

Medetomidine, alpha 2 adrenoceptors and small animal practice

Br Vet J, **152**: 493-5

Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001)

Principles of sedation, analgesia and premedication

In: Hall LW, Clarke KW, Trim CM (eds.), WB Saunders, London, 10. Edition,
75-112

Haskins SC (1992)

Monitoring and support

Vet Clin North Am Small Anim Pract **22**: 425-31

Heard DJ (1997)

Anesthesia, Analgesia, and Sedation of Small Mammals

In: Hillyer EV, Quesenberry KE (eds). Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical
Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 356-69

Hempelmann G, Boldt J (1988)

Hämodynamische Wirkungen der Benzodiazepine

Anästh Intensiv **23**: 132-5

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Henke J, Reinert J (2006)

Anwendung von Medetomidin in der Heimtierpraxis

Fachpraxis **50**: 12-9

Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S (1997)

Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: Comparison with isoflurane, halothane, and enflurane

Res Vet Sci **63**: 205-10

Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA (1979)

Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma

Br J Anaesth **51**: 713-718

Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, Zumbiel MA (1975)

Resistance of isoflurane to biotransformation in man

Anesth **43**: 325-32

Holton I, Scott EM, Nolan AM (1998)

Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs

J Am Vet Med Assoc **212**: 61-6

Hung OR, Dyck JB, Varvel J, Shafer SL, Stanski DR (1996)

Comparative absorption kinetics of intramuscular midazolam and diazepam

Can J Anaesth **43(5)**: 450-5

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Hurford WE, Hochachka PW, Schneider RC (1996)

Splenic contraction, catecholamine release, and blood volume redistribution during diving in the Weddell seal

J Appl Physiol **80**: 298-306

Ilkiw JE (1992)

Other potentially useful new injectable anesthetic agents

Vet Clin North Am Small Anim Pract **22**: 281-9

Ilkiw JE (1999)

Balanced anesthetic techniques in dogs and cats

Anesth **14**: 27-37

Ilkiw JE, Suter C, McNeal D, Farver TB, Steffey EP (1998)

The optimal intravenous dose of midazolam after intravenous ketamine in healthy awake cats

J Vet Pharmacol Ther **21**: 54-61

Imai A, Steffey EP, Farver TB, Ilkiw JE (1999)

Assessment of isoflurane-induced anesthesia in ferrets and rats

Am J Vet Res **60**: 1577-83

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Jalanka HH, Roeken BO (1990)

The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezole in nondomestic mammals: a review

J Zoo Wildl Med **21(3)**: 259-82

Jellie DA (1978)

Anaesthetising ferrets

Vet Rec **102**: 388

Joffe HV, Williams GH, Adler GK (2007)

Aldosterone and vascular damage

In: Carey RM, ed. Contemporary endocrinology: Hypertension and hormone mechanisms. Humana Press Inc, Totowa NJ, 111-26

Johnson RA, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB (1998)

Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs

Am J Vet Res **59**: 478-81

Jones EA, Basile AS, Mullen KD, Gammal SH (1990)

Flumazenil: potential implications for hepatic encephalopathy

Pharmacol Ther **45**: 331-43

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Klein LV, Klide AM (1989)

Central α_2 -adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists

J Zoo Wildl Med **20**: 138-53

Ko JC, Heaton-Jones TG, Nicklin CF (1997)

Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, medetomidine-ketamine, and medetomidine-butorphanol-ketamine in ferrets

J Am Anim Hosp Assoc **33**: 438-48

Ko JC, Pablo LS, Bailey JE, Heaton-Jones TG (1996)

Anesthetic effects of Telazol[®], ketamine-xylazine and Telazol[®]-ketamine-xylazine in ferrets

Contemp Top Lab Anim Sci **35**: 47-52

Ko JCH, Nicklin CF, Heaton-Jones TG, Kuo WC (1998a)

Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of diazepam, acepromazine, and xylazine in ferrets

J Am Vet Med Assoc **34**: 234-41

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ko JC, Nicklin CF, Melendaz M (1998b)

Effects of a microdose of medetomidine on diazepam-ketamine induced anesthesia in dogs

J Am Vet Med Assoc **21**: 215-19

Ko JCH, Smith TA, Kuo WC, Nicklin CF (1998c)

Comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of diazepam-butorphanol-ketamine, acepromazine-butorphanol-ketamine, and xylazine-butorphanol-ketamine in ferrets

J Am Vet Med Assoc **34**: 407-416

Kojima K, Nishimura R, Mutoh T, Takao K, Matsunaga S, Mochizuki M, Sasaki N (1999)

Acepromazine-Butorphanol and Midazolam-Butorphanol in Dogs

J of Veterinary Medicine Series A **46**: 141-148

Kramer K, Kinter L, Brockway BP, Voss HP, Remie R, Van Zutphen BLM (2001)

The use of radiotelemetry in small laboratory animals: recent advances

Contemp Top **40**: 8-16

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Kreeger TJ, Vargas A, Plumb GE (1998)

Ketamine-Medetomidine or isoflurane immobilization of black-footed ferrets

J Wildl Manage 62: 654-62

Lafuente MP, Franch J, Durall I, Diaz-Bertrana MC, Marquez RM (2005)

Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device

J Am Vet Med Assoc 227: 1768-774

Larsen R (2002)

Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika

In: Larsen R (ed.) Anästhesie, 7. Auflage. München: Urban & Fischer, 61-86

Lee EJ, Moore WE, Fryer HC, Minocha HC (1982)

Haematological serum chemistry profiles of ferrets (*Mustela putorius furo*).

Lab Anim 16: 133-7

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Leifer CE, Petterson ME, Matus RE (1986)

Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs

J Am Vet Med Assoc **188**: 60-4

Lendl CE, Henke J (2004)

Katze

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (eds.) Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, Schattauer, Stuttgart (D), 1. Edition, 607-628

Lichtenberger M, Ko JC (2007)

Critical Care Monitoring

Vet Clin North Am Exot Anim Pract **10**: 317-44

Lin HC (1996)

Dissociative anesthetics

In: Thurmon CJ, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds.) Lumb & Jones Veterinary Anesthesia, Williams & Wilkins, Maryland (USA), 3. Edition, 241-96

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA (1989)

The hemodynamic response of calves to tiletamine-zolazepam anesthesia

Vet surg **18**: 328-334

Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ (1993)

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

J Vet Pharmacol Ther **16**: 383-418

Liu C, Coffin DL (1957)

Studies on canine distemper infection by means of fluorescein-labeled antibody.

1. The pathogenesis, pathology, and diagnosis of the disease in experimentally infected ferrets

J Virol **3**:115

Lloyd M (2002)

Veterinary care of ferrets 1. Clinical examination and routine procedures

In Practice **2**: 90-5

Ludders JW, Reitan JA, Martucci R, Fung DL, Steffey EP (1983)

Blood pressure response to phenylephrine infusion in halothane-anesthetized dogs given acetylpromazine maleate

Am J Vet Res **44**: 996-9

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Lukasik V (1999)

Premedication and sedation

In: Seymour C, Gleed R (eds.), Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia, British Small Animal Veterinary Association, Mid Glamorgan (UK), 71-85

Machin KL, Caulkett NA (1998)

Cardiopulmonary effects of propofol and a medetomidine-midazolam-ketamine combination in mallard ducks

Am J Vet Res **59**: 598-602

Mason DE (1997)

Anesthesia, analgesia, and sedation for small mammals

In: Hillyer EV und Quesenberry KE (eds.) Ferrets, Rabbits, and Rodents W.B., Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 378-82

Marini RP (1994)

Effect of isoflurane on hematologic variables in ferrets

Am J Vet Res **55**: 1479-83

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Marini RP (1997)

Distribution of technetium 99m-labelled red blood cells during isoflurane anesthesia in ferrets

Am J Vet Res **58**: 781-5

Marini RP, Fox JG (1998)

Anesthesia, Surgery, and Bi methodology

In: Fox JG (ed.) Biology and Diseases of the Ferret. Lea and Febiger, Philadelphia, 2nd Edition, 449-84

Mero M, Vainionpaa S, Vasenius J (1989)

Medetomidine – Ketamine – Diazepam, Anesthesia in the Rabbit

Acta Vet Scand **85**: 135-7

Miller DK, Rhoads CP (1933)

The effect of splenic contraction on the formed elements of the blood in a case of anemia and splenomegaly

J Clin Invest **12**: 1009-20

Morant J (2004)

Arzneimittelkompendium der Schweiz 2004

Documed AG, Basel (CH), 25. Edition: 3162

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Moreland AF, Glaser C (1985)

Evaluation of ketamine, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in the ferret

Lab Anim Sci **35**: 287-90

Morris TH (1991)

Use of medetomidine and atipamezole in laboratory animals

J Vet Anesth (suppl): 277-9

Morrissey JK, Carpenter JW, Kolmstetter CM (1996)

Restraint and diagnostic techniques for ferrets

Vet Med 91: 1084-97

Morton DB, Griffiths PHM (1985)

Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and a hypothesis for assessment

Vet Rec **116**: 431-36

Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N (1997)

Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs

Am J Vet Res **58**: 885-90

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sakaguchi M, Sasaki N, Tamura H, Takeuchi A (1992)

Antagonism of medetomidine sedation by atipamezole in pigs

J Vet Med Sci **54**: 1237-40

Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, Hsieh J, Kobayashi D, Hadlock S, Singer F, Bloor B (1992)

Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs

Anesth **76**: 573-9

Olin JM, Smith TJ, Talcott MR (1997)

Evaluation of noninvasive monitoring techniques in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*)

Am J Vet Res **58**: 1065-9

Options A, Latest TOC (2007)

Dose finding in drug development

J Biopharm Stat **17**: 361-2

Orr HE, Roughan JV, Flecknell PA (2005)

Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit

J Vet Anaesth Analg **32**: 271-9

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Pablo LS, Bailey JE (1999)

Etomidate and Telazol

Vet Clin North Am Small Anim Pract **29**: 779-92

Paddleford RR, Harvey RC (1999)

Alpha2 agonist and antagonists

Vet Clin North Am Small Anim Pract **29**: 737-745

Pawson P, Forsyth S (2002)

Anesthetic Agents

In: Maddison JE, Page SW, Church D (eds.) Small Animal Clinical Pharmacology, WB Saunders, London, 1. Edition, 97-100

Pettersen JC, Linartz RR, Hamlin RL, Stoll RE (1988)

Noninvasive measurement of systemic arterial blood pressure in the conscious beagle dog

Fund Appl Toxicol **10**: 89-97

Plump DC (2002)

Veterinary Drug Handbook

4th ed. Iowa State Press, Ames, Iowa, 960

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Pollock CG (1997)

Urogenital diseases

In: Hillyer E.V., Quesenberry K.E. (eds.) Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders, 47-8

Pollock CG (2009)

Emergency medicine of the ferret

Vet Clin North Am Exot Anim Pract **10**: 463-500

Purcell WR (1951)

Balancing and randomizing in experiments

Indust Qual Contr **7**: 7-14

Purcell WR (1963)

Group Randomizing

Indust Qual Contr **20**: 20

Pypendop BH, Verstegen JP (1998)

Haemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study

Vet Surg **27**: 612-622

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Quesenberry KE, Rosenthal KL (1997)

Endocrine Diseases

In: Hillyer E.V., Quesenberry K.E. (eds) *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 79-90

Qvist J, Hill RD, Schneider RC, Falke KJ (1986)

Hemoglobin concentrations and blood gas tensions of free-diving Weddell seals

J Appl Physiol **61**: 1560-9

Ralston AC, Webb RK, Runciman WB (1991)

Potential errors in pulse oximetry: III. Effects of interference, dyes, dyshaemoglobins and other pigments

Anaesth **46**: 291-5

Rauser P, Zatloukal J, Necas A, Lorenzova J, Lexmaulova L (2002)

Combined medetomidine and ketamine for short-term anaesthesia in ferrets – a clinical study

Acta Vet Brno **71**: 243-8

Reich DL, Silvay G (1989)

Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience

Can J Anaesth **36(2)**: 186-97

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Reinhold P, Smith HJ, Close R, Genicot B, Lekeux P (1998)

Validation of impulse oscillometry in Friesian and Blue Belgian calves with respect to changes in extrathoracic upper airway resistance

Res Vet Sci **65**: 93-101

Reves JG, Fragen RJ, Vinik H, Greenblatt DJ (1985)

Midazolam: Pharmacology and Uses

Anesth **62**: 310-24

Richardson CA, Niel L, Leach M, Flecknell PA (2007)

Evaluation of the efficacy of a novel electronic pain assessment device, the Pain Gauge, for measuring postoperative pain in rats

Lab Anim **41**: 46-54

Riebold TW, Geiser DR, Goble DO (1995)

Large Animal Anesthesia

In: Iowa State University Press, Iowa (USA), 2. Edition, 296

Riou B, Lecarpentier Y, Viars P (1989)

Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle

Anesth **71**: 116-25

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Robertson SA (2001)

Analgesia and analgesic techniques

Vet Clin North Am Exot Anim Pract **4**: 1-18

Rock MJ, De La Rocha SR, L'Hommedieu CS (1986)

Use of ketamine in asthmatic children to treat respiratory failure refractory to conventional therapy

Crit Care Med **14**: 514-6

Rosenthal KL (1994)

Ferrets

Vet Clin North Am Small Anim Pract **24**: 1-22

Rosenthal KL (1997)

Adrenal gland disease in ferrets

Vet Clin North Am Small Anim Pract **27**: 401-18

Rusy BF, Amuzu JK, Bosscher HA (1990)

Negative inotropic effect of ketamine in rabbit ventricular muscle

Vet Anaesth Analg **71**: 275-8

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ryan KD, Siegel SF, Robinson SL (1985)

Influence of day length and endocrine status on luteinizing hormone secretion in intact and ovariectomized adult ferrets

Biol Reprod **33**: 690-7

Ryland LM, Bernard SL, Gorham JR (1983)

A clinical guide to the pet ferret

Comp Cont Educ **5**: 25-32

Sagner G, Hoffmeister F, Kronberg G (1968)

Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin

Deutsche Tierarztl Woch **75**: 565-72

Salonen JS (1989)

Pharmacokinetics of medetomidine

Acta Vet Scand **85** (suppl): 49-54

Salonen JS, Eloranta M (1990)

Biotransformation of medetomidine in the rat

Xenobiotica **20**: 471-80

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Salonen JS, Vuorilehto L, Vainio O, Anttila M (1995)

Atipamezole increases medetomidine clearance in the dog: an agonist-antagonist interaction

J Vet Pharmacol Ther **18(5)**: 328-32

Sato N, Shen YT, Kiuchi K (1995)

Splenic contraction-induced increases in arterial O₂ reduce requirement for CBF in conscious dogs

Am J Physiol **266**: H491-H503

Savola JM (1989)

Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole

Acta Vet Scand **85**: 39-47

Schernthaner A, Lendl C, Busch R, Henke J (2008a)

Clinical evaluation of three medetomidine – midazolam – ketamine combinations for neutering of ferrets (*Mustela putorius furo*)

Berl Munch Tierarztl **121**: 1-10

Schernthaner A, Lendl C, Henke J (2008b)

Clinical evaluation of a new anaesthetic combination in compromised ferrets (*Mustela putorius furo*)

Vet Anaesth Analg **35**: 153 (abstract)

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Schmidt-Oechtering GU, Becker K (1992)

Alte und neue α 2-Adrenozeptor-Agonisten, Teil 1: Xylazin und Medetomidin

Tierarztl Praxis **20**: 447-458

Schoemaker NJ, Schuurmans M, Moorman H (2000)

Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets

J Am vet med assoc **216**: 195-7

Schwartz DD, Clark TP (1998)

Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes

J Vet Pharmacol Ther **21**: 107-11

Sear JW (1992)

Steroid anesthetics: Old compounds, new drugs

J Clin Anaesth **8** (suppl): S91-S98

Sendler K, Lendl C, Henke I, Otto K, Matis U, Mundt S, Erhardt W (1994)

Anesthesia in cats using tiletamine/zolazepam in minimal doses

Tierarztl Praxis **22**: 286-90

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Sertejn D, Coppens P, Jones R, Verstegen J, Philippart C, Lamy M (1993)

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

J Vet Pharmacol Ther **16**: 199-206

Sherill A, Gorham J (1985)

Bone marrow hypoplasia associated with estrus in ferrets

Lab Anim Sci **35**: 280-86

Shoemaker WC (1999)

Seminars in anesthesia, perioperative management and pain

Crit Care **18**: 63-70

Siessegger A (2005)

Immer mehr Heimtiere in Deutschland

Industrieverband Heimtierbedarf (IVH) Pressedienst, Archiv, www.ivh-online.de

Sinclair MD (2003)

A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice

Can Vet J **44**: 885-97

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Sjovall S, Kanto J, Himberg JJ (1983)

CSF penetration and pharmacokinetics of midazolam

Eur J Clin Pharmacol **25**: 247-51

Spreyer F (2009)

Labordiagnostische Referenzwerte bei Frettchen

Dissertation, Ludwig-Maximilians-University München, 107-108

Stahl WR (1967)

Scaling of respiratory variables in mammals

J Appl Physiol **22**: 453-60

Steffey EP (1991)

Inhalation anesthetics and gases

In: Muir WW, Hubbell JAE (eds.), Equine Anaesthesia. Mosby - Year Book Inc, St. Louis (USA), 352-379

Steffey EP, Hodgson DS, Dunlop CI, Miller MF, Woliner MJ, Heath RB, Grandy J (1987)

Cardiopulmonary function during 5 hours of constant-dose isoflurane in laterally recumbent, spontaneously breathing horses

J Vet Pharmacol Ther **10**: 290-7

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Stenberg D (1986)

The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain

Acta Vet Scand **82**: 29-42

Stenberg D, Salven P, Miettinen MVJ (1987)

Sedative action of the α_2 -agonist medetomidine in cats

J Vet Pharmacol Ther **10**: 319-23

Strube PJ, Hallam PL (1986)

Ketamine by continuous infusion in status asthmaticus

Anaesth **41**: 1017-9

Suggett AJ, Mohammed FH, Barer GR (1981)

Quantitative significance of hypoxic vasoconstriction in the ferret lung

Respir Physiol **46(2)**: 89-104

Talke P, Stapelfeldt C (2006)

Effect of peripheral vasoconstriction on pulse oximetry

J Clin Monit Comput **20(5)**: 305-9

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Thompson P (1992)

Morphine-6-glucuronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret

Br j Pharmacol **106**: 3-8

Vähä-Vahe T (1989)

Clinical evaluation of Medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats

Acta Vet Scand **85**: 267-73

Vähä-Vahe T (1990)

The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog

J Vet Pharmacol Ther **13**: 198-205

Vainio O (1989)

Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine

Acta Vet Scand **4**: 85-88

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Vandenberg J, Metcalfe J, Grace A (1993)

Mechanisms of pH, recovery after global ischemia in the perfused heart

Circ Res **72**: 993

Van Vliet BN, Chafe LL, Antic V, Schnyder-Candrian S, Montani JP (2000)

Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure

J Pharmacol Toxicol Methods **44**: 361-73

Verstegen J, Fargetton X, Zanker S (1990)

Comparison of the clinical utility of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovarioectomy of cats

Vet Rec **127**: 424-26

Verstegen J, Petcho A (1993)

Medetomidine-butorphanol-midazolam for anaesthesia in dogs and its reversal by atipamezole

Vet Rec **132**: 353-357

Vinegar A, Sinnott EE, Kosch PC, Miller ML (1985)

Pulmonary physiology of the ferret and its potential as a model for inhalation toxicology

Lab Anim Sci **35 (3)**: 246-50

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Virtanen R (1989)

Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole

Acta Vet Scand **54**: 29-37

Virtanen R, Savola JM, Saano V (1989)

Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole

Arch Int Pharmacol Ther **297**: 190-204

Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L (1988)

Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist

Europ J Pharmacol **150**: 9-14

Wamberg S, Svendsen P, Johansen B (1995)

Acid-base status and cardiovascular function in mink (*Mustela vison*) anaesthetized with ketamine/midazolam

Lab Anim **30**: 55-66

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Westphal G, Garrido Adel P, de Almeida DP, Rocha e Silva M, Poli-de-Figueiredo LF (2007)

Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock

Artificial Organs **31(4)**: 284-9

Whary MT, Andrews PLR (1998)

Physiology of the ferret

In Fox JG (ed.) Biology and diseases of the ferret. Williams and Wilkins, Baltimore (USA), 103-148

Wheler CL, Kamieniecki CL (1998)

Ferret adrenal-associated endocrinopathy

Can Vet J **39**: 175-6

White PF (1982a)

Pharmacologic interactions of midazolam and ketamine in surgical patients

Clin Pharmacol Ther **31**: 280 (abstract)

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

White PF (1982b)

Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction – thiopental, ketamine and midazolam

Anesth **62**: 39-43

Whitney JAD (2000)

Basics of Designing a Clinical Trial: Part 1

J Wound Ostomy Continence Nurs **27**: 257-259

Williams BH (2000)

Therapeutics in ferrets

Vet Clin North Am Exot Anim Pract **3**: 131-53

Williams AM, Wyatt JD (2007)

Comparison of subcutaneous and intramuscular ketamine-medetomidine with and without reversal by atipamezole in dutch belted rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

J Am Assoc Lab Anim Sci **46(6)**: 16-20

Windberger U, Auer R, Längle F, Wenzl R, Heinze G, Losert U (1998)

Auswirkungen des CO₂-Pneumoperitoneums auf die Leber-und Lungenperfusion
- Vergleich zweier Abdominaldrucke

Europ Surg **30**: 46-50

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Wixson SK (1997)

Anesthesia and Analgesia in ferrets

In: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ (eds.) Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, Academic Press, San Diego, California, 274-279

Wright M (1982)

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine

J Am Vet Med Assoc **180**: 1462-71

Young LE, Jones RS (1990)

Clinical observations on medetomidine/ketamine anaesthesia and its antagonism by atipamezole in the cat

J Small Anim Pract **31**: 221-224

IX. DANKSAGUNG

Diese Arbeit entstand als externe Dissertation des Zentrums für Präklinische Forschung der TU München, der Tierärztlichen Klinik Dres. Erben, Fitz und Partner in Gessertshausen und Mitarbeitern von Boehringer Ingelheim Biberach/Riß. Die Besonderheit bestand in der Überbrückung grosser Entfernungen, persönlicher Umorientierungen und großer familiärer Schicksalsschläge während der Entstehungszeit.

Zuallererst gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau PD Dr. Julia Henke für die Überlassung des Themas, Ihre Hilfsbereitschaft, die Koordination der Versuchstage, Organisation der Versuchstiere, die kritische Durchsicht und großzügige Unterstützung bei der Fertigstellung der einzelnen Veröffentlichungen und dieser Dissertation. Gedankt sei auch Frau Professor Dr. med. vet. Katrin Hartmann für Ihr Interesse an dieser Arbeit und die Aufnahme meiner Person in die Doktorandengruppe der I. Medizinischen Tierklinik an der LMU München.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch Frau Dr. Christine Lendl, Fachtierärztin für Anästhesie, Fachtierärztin für Zoo-, Gehege- und Wildtiere, Assistentin an der Tierärztlichen Klinik in Gessertshausen, Kollegin und Freundin, für die hervorragende Betreuung der Arbeit, sowie die ständige Ansprechbarkeit und Beratung bei der Entwicklung der Narkose. Christine Lendl hatte nicht nur die initiale Idee für diese Doktorarbeit, weil Sie die klinischen Erfahrungen mit den renommierten Frettchennarkosen nicht zufriedenstellten, sondern unterstützte mich fortwährend in der fachlichen, mentalen und praktischen Ausarbeitung aller Teilbereiche des Werkes. „Unsere“ Frettchennarkose lag ihr immer sehr am Herzen, danke dafür.

Ebenso danke ich Dr. Ingo Pragst für die Organisation der Versuchstiere, seinen persönlichen und fachlichen Einsatz und die wertvollen pharmakokinetischen Beiträge in der englischen Veröffentlichung. Dr. Anne-Kathrin Preissel sei gedankt für Ihre Unterstützung bei der Durchführung des Monitorings, Ihre unendlich wertvollen Überlegungen zur praktischen Ausführung, Ihre Beiträge und für das Korrekturlesen aller Manuskripte.

IX. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt weiterhin Frau Raymonde Busch für die Einbringung Ihrer grossen Fachkenntnis in der statistischen Mathematik und für Ihre Kooperationsbereitschaft und Hilfe bei den Auswertungen. Außerdem möchte ich Frau Dr. Annett Schuler-Metz einen besonderen Dank aussprechen für die pharmakokinetischen Berechnungen der Plasmalevels, Ihren schriftlichen Beitrag im Manuskript und ihr Interesse an dieser Narkose. Weiters ein Dankeschön an Dr. Miriam Stubhan, die mir bei der Literatursuche und in strukturellen Fragen immer behilflich war. Gleichfalls danken möchte ich Jacqueline Reichert, die mir bei vielen Arbeitsschritten an den Versuchstagen eine wertvolle Hilfe war.

Allen Teilhabern der Tierärztlichen Klinik danke ich für die Freistellung an Versuchstagen, für die Bereitstellung von Personal und medizinischen Geräten und das Interesse an der Frettchenanästhesie. Ganz besonders bedanke ich mich bei Sabine Öfner, Lisa Meinhardt, Tanja Stumbböck, Kathrin Hilbig und Carina Hupfer, die mich bei den zahlreichen praktischen wie experimentellen Versuchen tatkräftig unterstützt haben. Vielen Dank für Euren Mut, Euren unermüdlichen Einsatz beim Fangen, Fixieren, Chippen und bei der Dokumentation der Daten.

Mein allergrösster Dank gehört jedoch meiner Familie, meinen Kindern Marco und Erik, denen meine Doktorarbeit viele schöne Ferientage vermiest hat, dem allerbesten Ehemann Wolfgang, der mir durch seine Liebe und seine wortlosen Taten immer den Rücken stärkte, um meine Träume verwirklichen zu können. Den liebsten Eltern und Geschwistern der Welt, die immer zur Stelle waren wenn ich sie brauchte und mir mit unendlicher Geduld, Liebe und Begeisterung zur Seite standen.

Diese Arbeit sei meiner im Januar 2009 verstorbenen, von mir über alles geliebten Schwester Dr. Conni Moser gewidmet, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig geholfen hat, bis sie viel zu früh aus dem Leben gerissen wurde. Ihre Gedanken sind Teil dieser Dissertation und das werden sie immer sein.