

Klinische Studien über die Immobilisation von Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) unter Verwendung der „Hellabrunner Mischung“ und über den postnarkotischen Einfluss von Atipamezol und Yohimbin im Vergleich zu Etilefrin als Aufwachbeschleuniger

Antonia Hingerle

Aus dem Tierpark Hellabrunn, München
Zoologischer Direktor: Prof. Dr. med. vet. H. Wiesner

Vorgelegt über die Chirurgische Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ. Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. U. Matis

Klinische Studien über die Immobilisation von Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) unter
Verwendung der „Hellabrunner Mischung“ und über den postnarkotischen Einfluss von
Atipamezol und Yohimbin im Vergleich zu Etilefrin als Aufwachbeschleuniger

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

von Antonia Hingerle
aus München

München 2004

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

Dekan: Univ.- Prof. Dr. A. Stolle
Referentin: Univ.- Prof. Dr. U. Matis
Koreferent: Univ.- Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
2 SCHRIFTTUM	2
2.1 Allgemeines zur Distanzimmobilisation	2
2.2 Aufhebung der Immobilisation	4
2.3 Adrenerges Rezeptorensystem	5
2.4 Pharmaka zur Immobilisation	8
2.4.1 Ketamin	8
2.4.1.1 Chemische Eigenschaften.....	8
2.4.1.2 Klinische Wirkung	8
2.4.1.3 Wirkungsmechanismus	9
2.4.1.4 Pharmakokinetik	10
2.4.1.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem.....	10
2.4.1.6 Wirkung auf das Atmungssystem	11
2.4.1.7 Wirkung auf das Zentralnervensystem.....	12
2.4.1.8 Sonstige Wirkungen	12
2.4.1.9 Dosierung.....	13
2.4.1.10 Antagonisierung	13
2.4.2 Xylazin	14
2.4.2.1 Chemische Eigenschaften.....	14
2.4.2.2 Klinische Wirkung	14
2.4.2.3 Wirkungsmechanismus	15
2.4.2.4 Pharmakokinetik	16
2.4.2.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem.....	16
2.4.2.6 Wirkung auf das Atmungssystem	17
2.4.2.7 Wirkung auf das Zentralnervensystem.....	17
2.4.2.8 Sonstige Wirkungen	18
2.4.2.9 Dosierung.....	19
2.4.2.10 Antagonisierung	19

2.4.3 „Hellabrunner Mischung“ („HM“)	20
2.4.3.1 Chemische Eigenschaften	20
2.4.3.2 Klinische Wirkung	20
2.4.3.3 Wirkungsmechanismus und Wechselwirkung	21
2.4.3.4 Pharmakokinetik	22
2.4.3.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem	22
2.4.3.6 Wirkung auf das Atmungssystem	22
2.4.3.7 Wirkung auf das Zentralnervensystem	23
2.4.3.8 Sonstige Wirkungen	23
2.4.3.9 Dosierung	23
2.4.3.10 Antagonisierung	24
2.5 Antagonisten	25
2.5.1 Yohimbin	25
2.5.1.1 Chemische Eigenschaften	25
2.5.1.2 Klinische Anwendung	25
2.5.1.3 Wirkungsmechanismus	26
2.5.1.4 Pharmakokinetik	26
2.5.1.5 Einfluss auf das Kreislaufsystem	27
2.5.1.6 Einfluss auf das Atmungssystem	27
2.5.1.7 Einfluss auf das Zentralnervensystem	27
2.5.1.8 Sonstige Einflüsse	27
2.5.1.9 Dosierung	28
2.5.2 Atipamezol	29
2.5.2.1 Chemische Eigenschaften	29
2.5.2.2 Klinische Anwendung	29
2.5.2.3 Wirkungsmechanismus	30
2.5.2.4 Pharmakokinetik	30
2.5.2.5 Einfluss auf das Kreislaufsystem	30
2.5.2.6 Einfluss auf das Atmungssystem	31
2.5.2.7 Einfluss auf das Zentralnervensystem	31
2.5.2.8 Sonstige Einflüsse	31
2.5.2.9 Dosierung	31

2.6 Kreislaufstimulans.....	32
2.6.1 Etilefrin	32
2.6.1.1 Chemische Eigenschaften.....	32
2.6.1.2 Klinische Wirkung	32
2.6.1.3 Wirkungsmechanismus	33
2.6.1.4 Pharmakokinetik	33
2.6.1.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem.....	34
2.6.1.6 Sonstige Wirkungen	34
2.6.1.7 Dosierung.....	34
2.7. Rechtsvorschriften.....	35
3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	36
3.1 Zielsetzung und Fragestellung	36
3.2 Tiere, Medikamente, Methoden und Untersuchungsplan.....	37
3.2.1 Tiere, Tierhaltung, Tiervorbereitung	37
3.2.2 Eingesetzte Medikamente	38
3.2.2.1 Medikamente zur Immobilisation	38
3.2.2.2 Medikamente bzw. Lösungsmittel zum Auffüllen des Injektionspfeiles	39
3.2.2.3 Medikamente zur Antagonisierung	39
3.2.2.4 Medikamente zur Kreislaufstimulierung	39
3.2.3 Untersuchungsplan und Untersuchungsaufbau	40
3.2.4 Untersuchungsvorbereitung.....	44
3.2.5 Durchführung der Immobilisation	44
3.2.6 Durchführung der Antagonisierung bzw. Kreislaufstimulierung	45
3.2.7 Versuchsablauf	45
3.2.8 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt A	47
3.2.8.1 Einleitungsphase	47
3.2.8.2 Immobilisationsphase.....	48
3.2.9 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt B.....	55
3.2.9.1 Aufwachphase.....	55

3.4 Ergebnisse	58
3.4.1 Verhalten der Tiere vor Untersuchungsbeginn.....	58
3.4.2. Dosierung der „Hellabrunner Mischung“	58
3.4.3 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt A-	61
„Untersuchungsreihe zur Wirkung der „Hellabrunner Mischung““	61
3.4.3.1 Einleitungsphase	61
3.4.3.2 Immobilisationsphase.....	64
3.4.3.2.1 Dauer und Tiefe der Immobilisation	64
3.4.3.2.2 Herz-Kreislauf-System	68
3.4.3.2.3 Atmungssystem	72
3.4.3.2.4 Körpertemperatur	76
3.4.3.2.5 Berührungsreflexe	78
3.4.3.2.6 Analgesie	80
3.4.3.2.7 Muskelrelaxation.....	80
3.4.3.2.8 Laborergebnisse	82
3.4.4 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt B-	84
„Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten u. des Kreislaufstimulans“ ⁸⁴	
3.4.4.1 Kontrollgruppe.....	84
3.4.4.1.1 Besonderheiten.....	87
3.4.4.2 Yohimbin.....	87
3.4.4.2.1 Besonderheiten.....	89
3.4.4.3 Atipamezol.....	89
3.4.4.3.1 Besonderheiten.....	91
3.4.4.4 Etilefrin.....	92
3.4.4.4.1 Besonderheiten.....	94
3.4.4.5 Vergleich der erhaltenen Ergebnisse.....	94
4 DISKUSSION	97
4.1 Versuchsaufbau, Planung und Durchführung	98
4.2 Statistische Aussagemöglichkeit unter den gegebenen Bedingungen	100
4.3 Untersuchungsreihe zur Wirkung der „HM“ (Abschnitt A)	101
4.4 Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislauf-	
stimulans (Abschnitt B).....	105

5 ZUSAMMENFASSUNG	109
6 SUMMARY	110
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	111
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	142

1 EINLEITUNG

Eine Behandlung oder medizinische Untersuchung von Zootieren ist meist nur im immobilisierten Zustand möglich. Im Münchener Tierpark Hellabrunn werden die Tiere aus der Distanz mit Hilfe eines Telinject-Blasrohrsystemes und einer bestens bewährten Kombination, der sogenannten „Hellabrunner Mischung“ („HM“), immobilisiert.

In der Zeit von Januar 2001 bis Juni 2002 sollte die gesamte Mantelpaviankolonie des Tierparks einer routinemäßigen Gesundheitskontrolle unterzogen werden, außerdem war es notwendig, jedem Mantelpavian (*Papio hamadryas*) zur Kennzeichnung einen Transponder zu implantieren. Dies bot die Möglichkeit, an dieser Tierart eine klinische Studie unter Praxisbedingungen durchzuführen. Dabei sollte die Wirksamkeit der „HM“ an Mantelpavianen untersucht werden.

Es ist üblich, Zootieren nach einem Eingriff unter Narkose Antidota zu applizieren, um die Tiere aus Sicherheitsgründen so schnell wie möglich wieder zu mobilisieren. Verwendet werden in der Regel Yohimbin i.v. oder Atipamezol i.m.

Da bei Pavianen bisher keine Studien über diese Antidota vorlagen, bot sich hier die Möglichkeit, auch diese vergleichend zu untersuchen. In diesem Zusammenhang sollte geprüft werden, ob Yohimbin, wegen der weit ungefährlicheren Verabreichungstechnik i.m. gegeben, ebenfalls brauchbar ist und ob das kreislaufstimulierende Medikament Etilefrin möglicherweise als Beschleuniger der Aufwachphase eingesetzt werden kann.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Allgemeines zur Distanzimmobilisation

Um medizinische Eingriffe an einem Primaten durchführen zu können, ist es von absoluter Notwendigkeit, dieses Tier zu immobilisieren. Dabei gelten für Wildtiere im allgemeinen die gleichen Anästhesieprinzipien wie für domestizierte Tiere. Da Primaten und andere Wildtiere eine natürliche Scheu vor dem Menschen zeigen, und auch die Annäherung an ein solches Tier meist mit einigen nicht unterschätzbaren Gefahren verbunden sein kann, ist eine besondere Applikationsform der Anästhetika notwendig (Mortelmans 1971). Die Verwendung von Giftpfeilen zum Einfangen von Wildtieren durch lähmende oder betäubende Drogen wurde von verschiedenen Jägervölkern unabhängig voneinander entwickelt. In Anlehnung an diese Naturmethoden wurden Ende der 50iger Jahre in Südafrika erstmalig mit Hilfe von Gasdruckgewehren oder Armbrüsten fliegende Injektionsspritzen abgeschossen, um Wildtiere aus der Entfernung zu immobilisieren. Seit dieser Zeit wurde diese Technik so weiterentwickelt und verfeinert, dass heute nahezu jedes Zoo- und Wildtier ohne größeres Risiko oder Stress immobilisiert werden kann (Wiesner 1988, Gölthenboth und Klös 1995). Vor allem durch Feldstudien im Tierpark Hellabrunn wurde in den vergangenen 25 Jahren das Telinject[®] Blasrohrsystem zur Praxisreife entwickelt (Wiesner 1988). Durch die Einführung dieses Systems und nachfolgend auch des Blasrohrgewehres, sowie die Weiterentwicklung von Spritzenprojektilen und hochpotenten Anästhetika mit hoher therapeutischer Breite, war es nun möglich, Wild lautlos, nahezu schmerzlos und ohne große Traumatisierung des Gewebes zu immobilisieren (Wiesner 1988, Hafner et al. 1989, Wiesner 1998). Mit dem Blasrohr kann, je nach Atemtechnik des Schützen, eine Reichweite von bis zu 15 Metern erzielt werden. Bei Entfernungen bis zu 50 Metern und mehr wird das Blasrohrgewehr eingesetzt (Wiesner 1975, Wiesner 1988, Hafner et al. 1989, Wiesner 1998). Als Beschusszonen werden vor allem die gut durchbluteten Muskeln des Halses, der Schulter und des Oberschenkels gewählt (Klöppel 1975, Wiesner 1975, Wiesner 1977, Wiesner 1988, Hafner 1988, Hafner et al. 1989). Bei Tieren über 150 kg Körpergewicht und guter Schussposition ist das vordere obere Halsdrittel am besten geeignet, und bei kleineren Tieren und ungünstiger Abschussposition wird die Oberschenkelmuskulatur bevorzugt (Jones 1976). Kopfnahe Treffer in die Halsmuskulatur führen nach Wiesner (1988) zu schnelleren und tieferen Immobilisationszuständen als Injektionen in die Oberschenkelmuskulatur. Auch das Anästhetikum, das zur Immobilisation eines Primaten oder anderen Wildtieres notwendig ist,

sollte sorgfältig ausgewählt werden. Allgemein kommen für die Distanzimmobilisation nur solche Pharmaka in Frage, die intramuskulär oder subkutan injiziert werden können. Eine optimale Substanz sollte folgenden Anforderungen gerecht werden:

- Geringe Humantoxizität
- Gute Löslichkeit und Konzentrierbarkeit
- Gute lokale Gewebeverträglichkeit in hoher Konzentration, da aus ballistischen Gründen das Injektionsvolumen begrenzt ist
- Rasche Resorption und schneller Wirkungseintritt
- Große therapeutische Breite, da das exakte Körpergewicht vor der Anästhesie nicht ermittelt werden kann
- Sedation, Muskelrelaxation, Analgesie
- Ausreichend lange Wirkdauer
- Möglichkeit der Nachdosierung i.v./i.m. zur Operationstoleranz
- Antagonisierbarkeit, kurze Aufwachphase
- Wirtschaftlichkeit, lange Haltbarkeit

Außerdem sollten während der Anästhesie weder Exzitationen noch andere Nebenwirkungen auftreten, und es sollte auch die Möglichkeit einer kombinierten Anwendung mittels Mischspritze bestehen (Hatlapa und Wiesner 1982, Wiesner und von Hegel 1985, Hafner et al. 1989, Wiesner 1990, Wiesner 1998). Wenn man jedoch das Maximalvolumen eines Narkosepfieles zur Optimierung der Reichweite auf nur 3 ml begrenzt, lassen sich mit den meisten Anästhetika nur unzureichende Wirkungen erzielen (Wiesner 1990). Eine Monosubstanz, die alle diese Anforderungen erfüllt und die sich auf ein Volumen von nur 3 ml begrenzen lässt, ist bis heute leider noch nicht auf dem Markt. Bei Wildtieren werden heutzutage hauptsächlich Kombinationen aus verschiedenen Präparaten angewendet, wie z.B. eine Kombination aus Xylazin und Ketamin, die in einem festen Mischungsverhältnis als „Hellabrunner Mischung“ („HM“) bezeichnet wird. Die „HM“ zeigt auch in kleinsten Volumina höchste Wirksamkeit und genügt allen Anforderungen, die für eine sichere Wildtierimmobilisation erforderlich sind (Young 1973, Wiesner 1975, Wiesner 1977, Wiesner und von Hegel 1985). Zusätzlich zeigt sie ein äußerst geringes Mortalitätsrisiko (n = 3420 Tiere aus über 200 Arten, Mortalität = 12 Todesfälle oder 0,35%) und kann bei den unterschiedlichsten Tierarten eingesetzt und antagonistisiert werden (Wiesner 1998).

2.2 Aufhebung der Immobilisation

Eine der wichtigsten Bedingungen, die an ein Anästhetikum für die Wildtierimmobilisation gestellt werden, ist die Antagonisierbarkeit (Hafner 1988, Koch 1993, Wiesner 1998).

Die Möglichkeit, den Prozess bis zur vollständigen Wiedererlangung der Psychomotorik zu beschleunigen, bietet einige Vorteile. Zum einen werden die Gefahren verringert, die bei einer längeren Nachschlafphase auftreten können, wie z.B. Nerven- oder Muskelschädigungen, Ödeme oder Hypothermie. Ebenso wird das Verletzungsrisiko das mit einer verlängerten Sedation oder Ataxie verbunden sein kann, deutlich reduziert. Für Wildtiere unter Feldbedingungen, aber auch in Tiergärten, ist es besonders wichtig, dass sie möglichst schnell wieder in den Sozialverband der Herde oder Familie integriert werden können und dass, vor allem in freier Wildbahn, die Gefahr eines Angriffes durch ein anderes Wildtier verringert wird (Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Kreeger 1996). Bis zum heutigen Tage sind nur wenige Antidota erhältlich, die die pharmakologische Wirkung der verschiedenen Anästhetika aufheben können (Mc Kenzie 1993). In der Tiermedizin werden unspezifische Antagonisten wie 4-Aminopyridin, aber auch spezifische α_2 - Rezeptorenblocker, dazu gehören Yohimbin, Tolazolin und Atipamezol, eingesetzt (Schmidt-Oechtering und Alef 1993). Zur Immobilisation von Wildtieren wird häufig eine Kombination aus Ketamin und Xylazin angewendet, welche in Fachkreisen als „Hellabrunner Mischung“ („HM“) bezeichnet wird und ebenfalls antagonistisch ist. Die α_2 - agonistische Wirkung des Xylazinteiles kann hier durch einen α_2 -Antagonisten aufgehoben werden (Klöppel 1975, Hsu 1981, Halm 1987, Hafner 1988, Frey und Löscher 1996). Als α_2 - Rezeptorenblocker werden heute hauptsächlich Yohimbin sowie Atipamezol eingesetzt.

2.3 Adrenerges Rezeptorensystem

In den Neuronen des sympathischen Nervensystems finden sich die Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin (Tranquilli u. Thurmon 1984, Koch 1993). Die Wirkung dieser Stoffe beruht auf einer Stimulation von Rezeptoren in den Erfolgsorganen. Rezeptoren sind molekularbiologisch Proteinmoleküle oder Gruppen von Proteinmolekülen, die meist in Zellmembranen lokalisiert sind. Diese Proteine enthalten reaktive Gruppen, an die andere Moleküle bzw. Arzneimittel binden können (Frey und Löscher 1996). Ahlquist (1948) untersuchte sechs verschiedene sympathikomimetische Amine auf ihre Fähigkeiten bezüglich Vasokonstriktion, Reizung des Uterus, Kontraktion der Nickhaut, Pupillenerweiterung und Hemmung der Darmtätigkeit. Aufgrund seiner Ergebnisse postulierte er zwei verschiedene adrenerge Rezeptortypen. Rezeptoren, die nach Stimulierung antreibend wirkten, bezeichnete er als α -Rezeptoren; Rezeptoren, die nach Stimulierung hemmend wirkten, bezeichnete er als β -Rezeptoren (Küter 1972, Tranquilli und Thurmon 1984). Heute werden je nach Ansprechbarkeit 5 Gruppen von adrenergen Rezeptoren zur Steuerung der sympathischen Mechanismen unterschieden: α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - sowie dopaminerge Rezeptoren (Tranquilli und Thurmon 1984, Exton 1985, Löscher et al. 1991, Silbernagel und Despopoulos 1991, Neff 2000). Vor allem die pharmakologische Klassifikation der α -Rezeptoren in α_1 - und α_2 -Rezeptoren, machte die Entwicklung spezifischer Pharmaka und den gezielten Einsatz der bisher verfügbaren α_2 -Adrenozeptoragonisten in der Anästhesiologie möglich (Scheinin und Mac Donald 1989). Die Antwort der Organe auf Adrenalin, Noradrenalin oder auf einen spezifischen Agonisten hängt einerseits von der Affinität des jeweiligen Stoffes zum Rezeptor, andererseits aber auch von der zahlenmäßigen Verteilung der α -Rezeptoren im Organismus ab (Frey und Löscher 1996). α_2 -Rezeptoren sind sowohl zentral als auch peripher vorhanden und können prä- sowie postsynaptisch lokalisiert sein (Hsu et al. 1981, Timmermans et al. 1982, Palm et al. 1992). Eine Übersicht über die Lokalisation der beiden α -Rezeptorsubtypen, sowie über die physiologischen Wirkungen nach Aktivierung des jeweiligen Rezeptors gibt Tabelle 2.1.

Alle heute in der Anästhesiologie eingesetzten α_2 -Adrenozeptoragonisten, wie auch das schon seit Beginn der 60iger Jahre im tiermedizinischen Einsatz befindliche Xylazin, weisen eine hohe Selektivität für den α_2 -Rezeptor auf (Ruskoaho 1986, Greene und Thurmon 1988). Tabelle 2.2 zeigt die verschiedenen Agonisten sowie Antagonisten und deren Selektivität für den α_2 -Rezeptor.

Tabelle 2.1: Lokalisation der α -Rezeptortypen und ihre physiologischen Wirkungen nach Aktivierung (Exton 1985, Virtanen 1989, Short 1991, Short 1992, Aantaa und Scheinin 1993)

Rezeptor Subtyp	Lokalisation	Wirkung ¹
α_2	ZNS	Hemmung der Ausschüttung von Noradrenalin, Acetylcholin, Serotonin, Dopamin, Substanz P Verminderte Impulsfreisetzung aus den Neuronen ⇒ Sedation, Analgesie, Hypotension, Bradykardie, Hypothermie, Mydriasis
α_2	Gefäßmuskulatur	Kontraktion
α_2	Gastrointestinaltrakt	Darmmotilität ↓
α_2	Speicheldrüsen	Speichel- und Sekretproduktion ↓
α_2	Fettgewebe	Lipolyse ↓
α_2	Niere	Reninfreisetzung ↓ glomeruläre Filtration ↑ Na ⁺ -und H ₂ O-Sekretion ↑
α_2	Endokrines System	Insulinfreisetzung ↓ Wachstumshormonfreisetzung ↑
α_2	Thrombozyten	Aggregation
α_2	Auge	Augeninnendruck ↓
α_1	Gefäßmuskulatur	Kontraktion
α_1	Glatte Muskulatur (Iris, Ureter, Uterus, Blasen-schließmuskel)	Kontraktion
α_1	Glatte Muskulatur (Gastrointestinaltrakt)	Relaxation
α_1	Leber	Glycogenolyse ↑
α_1	Speicheldrüsen	Sekretion ↑
α_1	Herz	Herzmuskelkraft ↑, Glykolyse ↑
α_1	Fettgewebe	Glykogenolyse ↑
α_1	Niere	Gluconeogenese ↑, Na ⁺ -Reabsorption ↑
α_1	ZNS	Signalübertragung durch Neurotransmitter

¹ ↑: Steigerung, ↓: Reduktion

Tabelle 2.2: Selektivität verschiedener α_2 -Rezeptoragonisten und Antagonisten zum α_2 -Rezeptor im Vergleich zum α_1 -Rezeptor (Virtanen 1989, Becker 1995)

		α_2/α_1-Selektivität
Agonisten	Xylazin	160
	Clonidin	220
	Detomidin	260
	Medetomidin	1620
Antagonisten	Idazoxan	27
	Yohimbin	40
	Atipamezol	8500

2.4 Pharmaka zur Immobilisation

2.4.1 Ketamin

2.4.1.1 Chemische Eigenschaften

Ketamin ist ein Cyclohexanonderivat und gehört zu den dissoziativen Anästhetika (Paddleford und Erhardt 1992). Um eine bessere Wasserlöslichkeit zu erreichen wird es als Hydrochlorid (protonierte Form) verabreicht.

Die chemische Formel lautet 2-(2-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid.

Ketaminhydrochlorid wurde erstmals 1962 von Belga Stevens synthetisiert, und seit 1965 wird es in der Humanmedizin als 1%ige und 5%ige Lösung angewendet (Corssen 1990). 1970 wurde dann eine 10%ige wässrige Lösung entwickelt, die in der Veterinärmedizin unter dem Namen Ketanest[®] zugelassen wurde (Paddleford und Erhardt 1992). Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,5 und sein Molekulargewicht 238 (Wright 1982, Plump 1999). Es ist ein weisses, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt von 258-261°C. Ketamin besitzt einen charakteristischen Geruch. Bei einem hohen pH Wert, aber auch im physiologischen Milieu des Blutes, entsteht aus der Hydrochloridform eine freie Base. In dieser deprotonieren Form kann Ketamin dann die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Plump 1999).

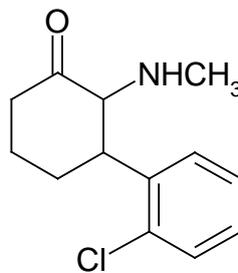


Abbildung 2.1.: Strukturformel des Ketamin (Büch und Büch 1996, Frey und Löscher 1996)

2.4.1.2 Klinische Wirkung

Ketamin führt nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion zu einer besonderen Form der Sedation mit ausgeprägter Analgesie (Jaksch 1982). Der „Narkosezustand“, der durch Ketamin erreicht wird, ist eine oberflächliche Bewusstlosigkeit. Es führt im Vergleich zu den eigentlichen Narkotika nicht zu einem Toleranzstadium, da die Schutzreflexe erhalten bleiben (Corssen 1990, Frey und Löscher 1996).

Durch Verabreichung von Ketamin wird eine deutliche Analgesie eher an der Körperoberfläche als im Viszeralbereich induziert. Die analgetische Wirkung ist tierartlich unterschiedlich ausgeprägt. Der Hund, das Kaninchen und das Meerschweinchen zeigen eine geringere Analgesie als Katzen, verschiedene Affenarten, Ratten und Mäuse (Virtue 1967, Wittker 1989). Nach Hatlapa und Wiesner (1982) beginnt die Analgesie vor der Sedation und hält auch länger an als diese. Ferner wird Ketamin ein enthemmender Effekt auf das extrapyramidale System zugeschrieben, wodurch es zu einer Katatonie kommt, welche ebenfalls bei Primaten beschrieben wurde (McCarthy 1971, Höhne 1974, Brack et al. 1995). Deshalb ist es sinnvoll, zusätzlich eine muskelrelaxierende Substanz wie Xylazin oder auch Diazepam einzusetzen (Schmid 1980, Hapke 1983, Hall und Clarke 1991).

In der Humanmedizin eignet sich Ketamin gut für kleinere chirurgische Eingriffe an der Körperoberfläche, aber auch für die Wundversorgung oberflächlicher Verbrennungen. Allerdings ist zu beachten, dass es beim Menschen in der Aufwachphase zu unangenehmen Halluzinationen kommen kann (Frey und Löscher 1996, Astner 1998).

In der Veterinärmedizin kann Ketamin zur Einleitung verschiedener Inhalationsanästhesien, oder auch in Kombination mit ZNS-dämpfenden Substanzen für kurze chirurgische Eingriffe intramuskulär verabreicht werden. Um eine schnelle Anästhesieeinleitung zu bewirken, ist auch die intravenöse Gabe von Ketamin möglich (Paddleford und Erhardt 1992b).

In der Wildtiermedizin ist es ein ideales Vorgehen, durch i.v. Gabe, die Operationstoleranz nach vorheriger Verabreichung der „Hellabrunner Mischung“ zu verlängern (Wiesner und v. Hegel 1985).

2.4.1.3 Wirkungsmechanismus

Hauptangriffspunkt des Ketaminhydrochlorid ist der Thalamus im Zwischenhirn, die Sammel- und Umschaltstelle für aufsteigende afferente Reize zur Hirnrinde. Durch Ketamin kommt es zu einer Blockierung des NMDA- Rezeptors (N- Methyl- D- Aspartat) der für die Übertragung des Transmitterstoffes Glutamat von hoher Bedeutung ist. Dadurch werden die zerebralen Abläufe zwischen dem limbischen System und dem Kortex gestört und die aufsteigenden Bahnen zur Hirnrinde unterbrochen (Starke 1996). Die eingehenden Informationen (z.B. Schmerzempfindung) können nicht mehr wahrgenommen werden. Die dabei entstehende Abspaltung von der Umwelt wird als Dissoziation bezeichnet. Aufgrund dieser Trennung, und da Ketamin sowohl eine depressive als auch eine stimulierende Wirkung zeigt, wird es als dissoziatives Anästhetikum bezeichnet (Schmid 1980, Mutschler

1986, Paddleford und Erhardt 1992b, Frey und Löscher 1996). Die efferenten Bahnen des ZNS bleiben durch Ketamin unbeeinflusst (Schmid 1980, Wright 1982, Hapke 1983). Die Katatonie, die nach Verabreichung von Ketamin auftritt, entsteht durch die zentrale Erregung des limbischen Systems bei zusätzlicher Hemmung von thalamokortikalen Bahnen, was zu erhöhtem Muskeltonus und erhaltenen Reflexen bei gleichzeitiger motorischer Antriebslosigkeit führt (Höhne 1974, Havdala et al. 1980, Schmid 1980). Durch eine Stimulation der *Formatio reticularis* werden Speicheln, Erbrechen, Tachykardie und ein erhöhter Blutdruck ausgelöst (Schmid 1980). Präganglionär hemmt Ketamin die sympathische Reizübertragung und wird daher als anticholinerg eingeordnet (Mahmoodi et al. 1980, Tung et al. 1981).

2.4.1.4 Pharmakokinetik

Ketamin kann intramuskulär oder intravenös verabreicht werden (Paddleford und Erhardt 1992b). Aufgrund seiner hohen Wasser- und Lipidlöslichkeit kommt es zu einer sehr schnellen Resorption. Die Bioverfügbarkeit liegt bei über 90 % (Wright 1982, Frey und Löscher 1996). Wird Ketamin intravenös verabreicht, erfolgt der Wirkungseintritt nach circa einer Minute. Nach intramuskulärer Gabe, ist es etwa 5 Minuten später im Plasma nachweisbar. Ketamin hat zunächst eine 6,5fach höhere Konzentration im Gehirn als im Plasma und reichert sich dann vermehrt in gut durchbluteten Geweben an (White et al. 1982, Adams und Werner 1997). Bei Hund, Pferd und Mensch erfolgt die Metabolisierung zu wasserlöslichem Norketamin und Dehydronorketamin in der Leber, und die konjugierten Metaboliten werden dann über den Harn ausgeschieden (Lumb und Jones 1984, Paddleford und Erhardt 1992b, Frey und Löscher 1996). Bei Ratte und Katze dagegen wird dieser Schritt weitgehend umgangen, wobei große Anteile unverändert über die Nieren abgegeben werden (Wright 1982). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt circa eine Stunde (Löscher 1994a).

2.4.1.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem

Ketamin neigt allgemein dazu, das Herz-Kreislauf-System zu stimulieren, wobei die Ursache noch nicht endgültig geklärt ist und auch widersprüchlich diskutiert wird. Allerdings scheint der Hauptmechanismus eine zentrale Sympathikusaktivierung zu sein (Goodman und Gilman 1985, Paddleford und Erhardt 1992b, Larsen 1995). Ketamin übt eine positiv inotrope Wirkung auf den Herzmuskel aus. Man nimmt an, dass dies auf einer Veränderung des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphates (cAMP) beruht (Treese et al. 1973,

Paddleford und Erhardt 1992b, Frey und Löscher 1996). Ferner kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens, des mittleren arteriellen Druckes, des pulmonalarteriellen Druckes und des zentralvenösen Druckes. Zusätzlich scheint Ketamin antiarrhythmische Eigenschaften zu besitzen (Wright 1982, Paddleford und Erhardt 1992b, Larsen 1995). Durch die gesteigerte myokardiale Beanspruchung kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels und nachfolgend zu einer Erhöhung des Sauerstoffbedarfes (Haskins et al. 1985, Muir und Hubbell 1988, Larsen 1990, Paddleford und Erhardt 1992b). Aufgrund dieser Eigenschaften gilt der Einsatz von Ketamin bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder bei Myokarditis als kontraindiziert, zumal bei solchen Patienten die stimulierenden Effekte oft nicht zu beobachten sind und es somit eher zu einer Kreislaufdepression kommt (Wright 1982, Larsen 1995).

2.4.1.6 Wirkung auf das Atmungssystem

Im Gegensatz zu anderen Anästhetika übt Ketamin nur einen geringen Einfluss auf das Atmungssystem aus (Mc Carthy 1971). Häufig ist eine unregelmäßige Atmung zu beobachten, bei der es nach der Inspiration zu einer längeren Atempause kommen kann (apnoische Atmung) (Wright 1982, Paddleford und Erhardt 1992b). Zu Beginn einer Ketaminanästhesie kann es zu einer leichten Atemdepression kommen, wobei sich Atemfrequenz und Atemminutenvolumen verringern. Das Atemzugvolumen bleibt dabei allerdings unverändert. Durch die Hypoventilation kommt es in der Regel zu einem leichten Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes und darauf folgend zu einer Verringerung der Sauerstoffsättigung, des Sauerstoffpartialdruckes und des arteriellen pH-Wertes (Wright 1982, Muir und Hubbell 1988). Die Atemdepression ist einerseits von der Ketamindosis, andererseits aber auch von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig. Nach Flecknell (1996) kann es bei kleinen Nagern nach Verabreichung hoher Dosen von Ketamin zu einer massiven Atemdepression kommen. Mc Carthy (1971) beobachtete nach rascher i.v. Injektion bei Affen eine kurz dauernde Apnoe, während eine langsame Applikation (ca. eine Minute) keine Atemveränderung bewirkte. Durch Ketamin bleibt der Muskeltonus in den oberen Atemwegen erhalten, und die Larynx- und Pharynxreflexe werden nicht unterdrückt. Außerdem kommt es zu einer Vermehrung des Speichelflusses und der Sekretion im Atmungstrakt, dieses Phänomen wurde ebenfalls bei den meisten Primaten beobachtet (Paddleford und Erhardt 1992b, Brack et al. 1995, Larsen 1995).

2.4.1.7 Wirkung auf das Zentralnervensystem

Ketamin scheint selektiv den assoziativen Bereich des zerebralen Kortex zu dämpfen, während es das retikuliumaktivierende und das limbische System stimuliert. Durch die funktionelle Spaltung des ZNS wird ein anästhetischer Zustand erreicht. Außerdem werden die Transportvorgänge für Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und Glutamat gehemmt (Paddleford und Erhardt 1992b, Starke 1996). Nach Verabreichung von Ketamin kommt es zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses, welcher wiederum eine Vasodilatation in den zerebralen Hemisphären verursacht. Durch Ketamin wird auch eine Erhöhung des Liquordruckes im Gehirn induziert (Dhasmana et al. 1984, Paddleford und Erhardt 1992b). Beim Menschen werden häufig psychosomatische Effekte wie Halluzinationen, Verwirrung, Unruhe und Angst wahrgenommen. Ähnliches wird bei Tieren auch vermutet (Muir 1993, Larsen 1995). Durch eine gesteigerte ZNS-Stimulation können beim Menschen nach Ketaminverabreichung auch epileptische Anfälle auftreten (Lumb und Jones 1984, Haskins und Klide 1992, Paddleford und Erhardt 1992b, Muir 1993).

2.4.1.8 Sonstige Wirkungen

Durch Ketamin kann es zu spontanen, zufälligen Extremitätenbewegungen kommen, die nicht in Zusammenhang mit einer Schmerzempfindung stehen (Paddleford und Erhardt 1992b). Außerdem wurden mit steigender Dosierung Exzitationszustände, Hyperreflexie, Ataxien, Katalepsie, Katatonie, Muskelzuckungen und Krämpfe beobachtet (Schmid 1980, Haskins und Klide 1992, Paddleford und Erhardt 1992b, Muir 1993, Löscher 1994a, Frey und Löscher 1996).

Alle protektiven Reflexe (Schluck-, Husten-, Pharyngeal-, Laryngealreflexe) bleiben erhalten, mit Ausnahme des Lidschlagreflexes. Deshalb ist es ratsam, die Kornea durch eine Augensalbe vor Austrocknung zu schützen (Paddleford und Erhardt 1992b). Sowohl Hyperthermie als auch Hypothermie sind nach Verabreichung beobachtet worden, wobei die Hyperthermie meist durch eine Hyperaktivität in der Aufwachphase zustande kommt, die Hypothermie hingegen durch eine Dämpfung des Thermoregulationszentrums (Haskins et al. 1985, Paddleford und Erhardt 1992b). Ketamin zeigt allgemein eine gute Gewebeverträglichkeit, allerdings kann in höheren Konzentrationen durch den sauren pH-Wert der Substanz eine i.m. oder s.c. Applikation schmerzhaft sein (Kaump et al. 1973, Schmid 1980). Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit und der Verteilungs- bzw. Ausscheidungsverhältnisse besteht bei Ketamin die Gefahr der Kumulation. Auch sollte bei

Leber- und Nierenschäden auf eine Anwendung des Ketamins verzichtet werden (Muir 1993, Frey und Löscher 1996).

2.4.1.9 Dosierung

Die Dosierungen des Ketamin als Monoanästhetikum variieren tierartlich. Man geht davon aus, dass im Vergleich zu einer i.v. Injektion bei der i.m. Injektion die doppelte Menge an Ketamin benötigt wird. Die Dosierung kann allerdings stark reduziert werden, wenn Ketamin in Kombination mit anderen Sedativa wie z. B. Xylazin verabreicht wird.

Die Toleranzbreite für Primaten wird als ausgesprochen groß bezeichnet. Von gesunden Affenspezies werden auch erhebliche Überdosierungen vertragen (Brack et al. 1995).

Die genauen Dosierungsangaben für die i.m. Applikation sind in Tabelle 2.3 ersichtlich.

Tabelle 2.3: Empfohlene Dosierung von Ketamin zur i.m. Applikation in mg/kg Körpergewicht (Hall und Clarke 1983, Frey und Löscher 1996)

Tierart	Dosierung (mg/kg)
Katze	20 – 30
Hund	8 – 10
kleiner Wiederkäuer/Schwein	10 – 20
Meerschweinchen	100 – 200
Kaninchen	75 – 100
Reptilien	50 – 150
Vögel	20 – 40
Primaten	10 – 25

Hall und Clarke (1983) empfehlen für verschiedene Primaten eine Dosierung von 10 – 25 mg/kg Körpergewicht, wobei nach 5 – 10 Minuten die Wirkung einsetzt, und die Sedation dann circa 30 – 60 Minuten andauert. Die Zeitdauer bis zur Wiedererlangung des vollständigen Reaktionsvermögens wird mit 1,5 – 4,5 Stunden angegeben, sie ist aber abhängig von der verabreichten Dosis und der Affenspezies (Hall und Clarke 1991). Diese Dosierungen erfordern allerdings auch beim Einsatz einer 10 %igen Lösung ein großes Volumen und sind daher für die Distanzimmobilisation meist ungeeignet (Wiesner 1998).

2.4.1.10 Antagonisierung

Für Ketamin als Monoanästhetikum gibt es zur Zeit noch keinen spezifischen Antagonisten (Hatch und Ruch 1974). Es wird angenommen, dass der α_2 -adrenerge Blocker Yohimbin durch die Freisetzung von zentralnervös wirksamem Dopamin und Noradrenalin dem

Ketamin entgegenwirkt. Allerdings ist die Wirkung des Yohimbin auf das Ketamin klinisch nahezu nicht wahrnehmbar (Paddleford und Erhardt 1992b).

2.4.2 Xylazin

2.4.2.1 Chemische Eigenschaften

Xylazin ist ein Thiazinderivat und findet als Hydrochlorid (protonierte Form) klinische Anwendung. Seine chemische Formel lautet 2(2,6-Dimethylphenylamin)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazinhydrochlorid. Es wurde 1962 im Auftrag der Firma Bayer AG von Behner und Mitarbeitern synthetisiert (Behner et al. 1962).

Seit 1970 wird es als vielseitiges sedativ-hypnotisches Analgetikum in der Veterinärmedizin angewendet.

Das farblose, bitter schmeckende und kristalline Pharmakon hat ein Molekulargewicht von 256,8 und ist als Trockensubstanz oder 2 %ige Verdünnung unter dem Handelsnamen Rompun® erhältlich.

Bei einem physiologischen Blut-pH von 7,2 bis 7,4 entsteht aus der Hydrochloridform die weniger polare freie Basenform (deprotonierte Form, schwache Base), welche dann die Blut-Hirn Schranke leichter überwinden kann.

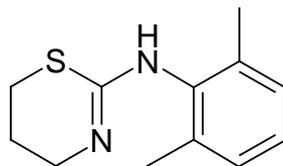


Abbildung 2.2: Strukturformel des Xylazin (Behner et al. 1962, Frey und Löscher 1996)

2.4.2.2 Klinische Wirkung

Xylazin ist ein sedativ-hypnotisches Analgetikum, es wird bei Kleintieren, Nutztieren, Labor- und Zootieren angewendet und besitzt nach i.v., s.c. oder i.m. Applikation ausgeprägte sedierende, analgetische sowie zentral muskelrelaxierende Eigenschaften (Ruckebusch und Toutain 1984, Greene und Thurmon 1988). Die Sedation ist, abhängig von der Dosierung, unterschiedlich ausgeprägt. Allgemein ist zu sagen, dass es in niedrigen Dosierungen zu einem beruhigenden, in höheren Dosierungen eher zu einem schlafähnlichen Zustand kommt, wobei die Tiere durch äußere Reize weckbar bleiben. Hoffmeister (1968) führte einige

Untersuchungen an Mensch und Katze durch, die elektroenzephalographisch bewiesen, dass der hypnotische Zustand große Ähnlichkeit mit natürlichem Schlaf hat. Da sich durch Xylazin allein keine Allgemeinanästhesie erzielen lässt, sind Kombinationen mit anderen Injektionsanästhetika wie z.B. Ketamin durchaus angezeigt (Schmidt-Oechtering und Becker 1992). Zusätzlich ist bei der Anwendung des Pharmakons zu beachten, dass die Wirkung auch tierartlich sehr unterschiedlich ausfallen kann. Wiederkäuer reagieren eher empfindlich auf Xylazin im Gegensatz zu Schweinen, die um eine ausreichende Sedation zu erlangen, hohe Dosen benötigen (Greene und Thurmon 1988, Short 1992, Schmidt-Oechtering und Becker 1992).

Der analgetische Effekt ist ebenso wie die Sedation tierartlich unterschiedlich ausgeprägt. Am deutlichsten ist die Analgesie beim Rind. Dann folgen Hund und Katze. Beim Pferd ist die Ausprägung dieser Komponente individuell unterschiedlich (Tronicke und Vocke 1970, Knight 1980). Löscher und Mitarbeiter (1991) beschreiben Xylazin als das einzige Nichtopioid, das in seiner analgetischen Wirkung dem Morphin vergleichbar ist. Ein weiterer Vorteil des Xylazin liegt in seiner muskelrelaxierenden Eigenschaft, wodurch insbesondere orthopädische Eingriffe sowie Operationen des Abdomens erheblich erleichtert werden. Fritsch und Nagel (1975) empfehlen bei der Anwendung von Ketamin eine Prämedikation mit Xylazin, um die durch Ketamin erzeugte Hypertonisierung der Muskulatur zu verhindern.

2.4.2.3 Wirkungsmechanismus

Allgemein ist Xylazin ein α_2 -Adrenozeptoragonist. Es stimuliert prä- und postsynaptische α_2 -Rezeptoren im zentralen Nervensystem aber auch in der Peripherie (Aziz und Martin 1978, Dunkle et al. 1986). Hsu und Hummel (1981) stellten fest, dass Xylazin nur durch α_2 -Rezeptorenblocker antagonisiert werden kann und folgerten daraus, dass es somit keine Wirkung auf α_1 - oder β -Rezeptoren besitzt. Durch die Erregung der präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt, die wiederum einen negativen Feedback-Mechanismus zur Folge hat, durch den es anschließend zu einer Hemmung der weiteren Freisetzung von Noradrenalin kommt (Schmitt et al. 1974, Hsu 1981, Goodman und Gilman 1985, Mohammad 1987, Palm und Quiring 1987, Silbernagl u. Despopoulos 1991). Hauptursache der Sedation sowie der Analgesie ist somit die zentrale Stimulation der α_2 -Rezeptoren. Jedoch beginnt die Analgesie früher und endet später als die Sedation. Diese Tatsache ist besonders wichtig, da dadurch für die Tiere ein erheblich sanfteres Erwachen gewährleistet wird (Hsu und Hummel 1981,

Timmermans et al. 1982, Tranquilli und Thurmon 1984, Mohammad 1987, Pascoe 1991). Die durch Xylazin bedingte zentrale Muskelrelaxation beruht auf einer Hemmung der interneuronalen Erregungsübertragung, wodurch die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin gehemmt wird (Hapke 1976, Schaffer et al. 1986). Die Muskelrelaxation bleibt auch in Kombination mit kataleptisch wirkenden Pharmaka wie Ketamin bestehen (Wittker 1989).

2.4.2.4 Pharmakokinetik

Xylazin kann i.v., i.m., s.c. und i.p. verabreicht werden (Paddleford und Erhardt 1992a, Flecknell 1996). Nach i.v. Applikation werden bereits 3 – 5 Minuten später die gewünschten pharmakologischen Effekte beobachtet, wobei Xylazin schnell im Gewebe verteilt wird und bereits nach 2 Minuten nicht mehr im Blut nachweisbar ist. Auch nach i.m. Injektion wird Xylazin rasch und vollständig resorbiert, die Wirkung setzt allerdings etwas später ein als nach i.v. Applikation (Paddleford und Erhardt 1992a). Die Bioverfügbarkeit des Xylazin nach i.m. Verabreichung beträgt beim Hund 50 – 90 %, beim Schaf 20 – 70 % und beim Pferd 40 – 50 % (Frey und Löscher 1996).

Innerhalb weniger Minuten trifft man hohe Konzentrationen des Wirkstoffes im Nierengewebe, im zentralen Nervensystem und in der Schleimhaut an, allerdings ist nach 4 Stunden eine Umverteilung zu beobachten, wobei man hohe Konzentrationen im Pankreas, in der Niere, der Leber, der Haut, im Hoden sowie in den Kopfdrüsen findet, und das ZNS nun weitgehend frei von Xylazin ist (Duhm et al. 1969). Aus Xylazin werden in der Leber, dem Pankreas und der Schilddrüse etwa 20 pharmakologisch unwirksame Metaboliten gebildet. Diese hohe Metabolisierungsrate scheint die Ursache der sehr raschen Elimination von Xylazin zu sein (Duhm et al. 1969, Garcia-Villar et al. 1981). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu 70 % über die Niere und zu 30 % über die Faeces. Der enterohepatische Kreislauf spielt bei der Elimination von Xylazin keine Rolle (Garcia-Villar et al. 1981).

2.4.2.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem

Als Folge einer Aktivierung postsynaptisch lokalisierter, vasaler α_2 -Adrenozeptoren kommt es zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, initial führt diese dann zu einem kurzzeitigen Blutdruckanstieg (Heise und Kroneberg 1970, Steiner 1980, Hsu et al. 1985). Auf den Blutdruckanstieg folgt ein Blutdruckabfall, der

während der gesamten Immobilisation bestehen bleibt und dem periphere sowie zentrale Ursachen zugrunde liegen (Aziz und Carlyle 1978, Knight 1980). Bei allen Tierarten wird nach Applikation von Xylazin eine deutliche Bradykardie beobachtet, welche durch eine Atropinprämedikation verhindert werden kann (Sanford und Colby 1980, Wagner et al. 1991, Tendillo et al. 1996). Zusätzlich kann es durch Xylazin zu Herzrhythmusstörungen in Form von Überleitungsstörungen bis hin zu einem AV-Block kommen (Aziz und Carlyle 1978, Knight 1980, Hsu et al. 1985, Tabaru et al. 1987). Darum sollte bei kreislaufvorbelasteten oder myokardgeschädigten Patienten Xylazin nur mit Vorsicht eingesetzt werden (Erhardt 1989, Pascoe 1991).

2.4.2.6 Wirkung auf das Atmungssystem

Xylazin bewirkt eine Depression des respiratorischen Zentrums im ZNS (Becker et al. 1978). Es kommt zu einer Atemfrequenzsenkung und darauf folgend zu einer Erniedrigung der Sauerstoffsättigung und einem Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes (Moye et al. 1973, Kolata und Rawlings 1982, Mc Donnell und Gorder 1982). Die Blutgaswerte variieren allerdings abhängig von der Tierart. So wurde bei Hund und Schwein eine Senkung der Atemfrequenz festgestellt, aber keine signifikante Veränderung der Blutgaswerte (Tendillo et al. 1996). Bei Pferd und Kaninchen dagegen geht mit der Verringerung der Atemfrequenz auch eine Erniedrigung des Sauerstoffpartialdruckes einher (Harabacz 1981, Wagner et al. 1991).

2.4.2.7 Wirkung auf das Zentralnervensystem

Die durch Xylazin bewirkte Sedation und Analgesie beruhen auf einer α_2 -adrenergen Stimulation im Gehirn. Die muskelrelaxierende Wirkung wird durch Inhibition der interneuralen Reizübertragung im Rückenmark ausgelöst (Paddleford und Erhardt 1992a).

Xylazin erzeugt sowohl eine Aktivierung als auch eine Hemmung des vegetativen Nervensystems. Es erhöht die zentrale Vago- und Barorezeptorenaktivität und hemmt zugleich das Vasomotorenzentrum im Hirnstamm. Bei manchen Tierarten wird von vorübergehenden Wesensänderungen nach Xylazinapplikation berichtet (Paddleford und Erhardt 1992a).

2.4.2.8 Sonstige Wirkungen

Xylazin wirkt vor allem bei der Katze, bisweilen auch bei Hunden emetisch (Paddleford und Erhardt 1992a). Dieses Phänomen wird von Mohammad (1987) durch eine Aktivierung dopaminergere Rezeptoren im ZNS erklärt. Beim Rind kommt es nach Verabreichung des Pharmakons häufig zu einer verstärkten Salivation, die auf eine Hemmung des Schluckreflexes zurückzuführen ist (Rosenberger et al. 1968) und durch eine Prämedikation mit Atropin vermindert werden kann (Knight 1980). Hsu (1983) weist darauf hin, dass beim Hund die Magendarmpassage von Bariumsulfat nach Verabreichung von Xylazin deutlich verlängert sein kann. Die Wirkung von Xylazin auf das Thermoregulationszentrum ist tierartlich unterschiedlich ausgeprägt. Während es beim Rind zu einer Hyperthermie kommt (Ahlers et al. 1968, Rosenberger et al. 1968, Roming 1983), beobachtet man bei der Ratte eine Hypothermie (Tsoucaris-Kupfer und Schmitt 1972, Livingston et al. 1984, Greiner 1985). Ponder und Clark (1980) stellten bei Versuchen an Katzen fest, dass es durch Xylazin zu einer 12 Stunden dauernden Depression des Thermoregulationszentrums kommt. Dabei wird die Hypothermie nicht durch kompensatorische Maßnahmen wie Schüttelfrost oder Tachypnoe ausgeglichen und kann auch nicht durch spezifische α_2 -Antagonisten vollständig aufgehoben werden (Virtanen und MacDonald 1987). Dies widerspricht der Aussage von Hsu (1981), der von einer selektiven Wirkung des Xylazin an α_2 -Rezeptoren ausgeht. Durch Stimulation α_2 -adrenerger Rezeptoren an den β -Zellen des Pankreas kann es bei Katze, Pferd und Rind zu einer Hyperglykämie sowie zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung kommen. Darum sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Xylazin nur mit Vorsicht eingesetzt werden (Hsu 1981, Thurmon et al. 1982, Short 1992).

Bei sehr aufgeregten oder widersetzlichen Tieren kann die Verabreichung von Xylazin zu einer paradoxen Exzitationsphase führen (Paddleford und Erhardt 1992a). Auch sollte Xylazin bei Wildtieren im letzten Monat der Gravidität nicht eingesetzt werden, da es besonders bei Wiederkäuern zu einer oxytozinartigen Wirkung auf den Uterus kommt, welche zum Verkalben führen kann (Ahlers et al. 1968, Rosenberger et al. 1968, Knight 1980, Hatlapa und Wiesner 1982).

2.4.2.9 Dosierung

Paddleford und Erhardt (1992) weisen darauf hin, Xylazin nur in sehr geringen Dosierungen (0,05 – 0,1 mg/kg) zusammen mit anderen Sedativa anzuwenden, da es in Kombination mit anderen Allgemeinanästhetika zu einem erheblichen, sich summierenden Dämpfungseffekt kommen kann (Paddleford und Erhardt 1992a). Das Pharmakon kann i.m. und i.v. verabreicht werden, bei intravenöser Applikation sollte es allerdings vorsichtiger dosiert und langsamer injiziert werden (Hall und Clarke 1983).

Einen Überblick über die einzelnen Dosierungen intramuskulär sowie intravenös gibt

Tabelle 2.4.

Tabelle 2.4: Empfohlene Dosierung von Xylazin zur i.m. und i.v. Applikation in mg/kg Körpergewicht (Brack et al. 1995, Frey und Löscher 1996)

Tierart	Dosierung (mg/kg) i.m.	Dosierung (mg/kg) i.v.
Hund	1 – 2	0,5 – 1
Katze	1 – 2	0,5 – 1
Pferd	1 – 2	0,5 – 1
Ziege	0,05 – 0,5	0,01 – 0,5
Schaf	0,1 – 0,2	0,05 – 0,1
Rind	0,1 – 0,2	0,03 – 0,1
Primaten	0,5 – 2,5	

2.4.2.10 Antagonisierung

Zur Antagonisierung der sedativen sowie ZNS-depressiven Wirkung von Xylazin können sowohl spezifische als auch unspezifische Substanzen angewendet werden. Zu den unspezifischen Antagonisten gehören 4-Aminopyridin und Doxapram. Diese Pharmaka binden nicht an denselben Rezeptoren wie der Agonist, können aber einen Teil der Xylazinwirkungen aufheben (Kreeger 1996). Zu den spezifischen Antagonisten gehören α -Blocker wie Yohimbin und Tolazolin (Hsu und Shulaw 1984, Kreeger et al. 1986) sowie Idazoxan und Atipamezol, welche eine höhere Spezifität für den α_2 -Rezeptor aufweisen (Virtanen und Mac Donald 1987). Zur Antagonisierung von Xylazin wird häufig auch eine Kombination aus Yohimbin und 4-Aminopyridin eingesetzt (Doherty 1985, Hafner 1988, Hepp 1990).

2.4.3 „Hellabrunner Mischung“ („HM“)

In den vergangenen 30 Jahren wurde in langjährigen Versuchsserien die „Hellabrunner Mischung“ in der Zootiermedizin eingeführt und hat sich bei 8 Säugetierordnungen in 124 Arten, 14 Vogelordnungen in 34 Arten, sowie in 3 Reptilienordnungen in 10 Arten bestens bewährt (Wiesner und v. Hegel 1985, Wiesner 1998). Die „Hellabrunner Mischung“ („HM“) ist eine Kombination aus dem dissoziativen Anästhetikum Ketamin und dem sedativ-hypnotischen Analgetikum Xylazin in einem festen Mischungsverhältnis. Sie wird hergestellt indem man den Inhalt eines Fläschchen Rompun[®]-Trockensubstanz (500 mg Xylazin) in 4 ml einer 10 %igen Ketaminlösung (400 mg Ketamin) ohne Wasserzusatz auflöst. In 1 ml der Mischung sind dann ca. 125 mg Xylazin und 100 mg Ketamin enthalten (Wiesner 1990).

2.4.3.1 Chemische Eigenschaften

Da die „HM“ eine Kombination aus Ketamin und Xylazin ist, gelten die in Kapitel 2.4.1.1 und 2.4.2.1 bereits erwähnten chemischen Eigenschaften. Ein besonderer Vorteil der „HM“ ist, dass sie sowohl bei tropischen Temperaturen als auch bei Temperaturen um den Gefrierpunkt oder auch eingefroren über 2 Jahre stabil und voll wirksam bleibt und vor allem unter Einfluss von Luftsauerstoff nicht toxisch wird (Wiesner 1990).

Zu beachten ist, dass die „HM“ durch die Haut sowie durch die Schleimhaut resorbiert wird. Schon 3ml der Mischung können beim Menschen und Primaten letale Folgen haben (Wiesner 1988).

2.4.3.2 Klinische Wirkung

Die „HM“ genügt in hohem Maße allen Anforderungen, die an ein Medikament zur Immobilisation von Wildtieren gestellt werden. Sie zeichnet sich vor allem durch eine ausgeprägte Sedation und verbesserte Analgesie aus (Nowrouzian et al. 1981, Hapke 1983, Duke et al 1988, Hafner et al. 1989).

Zudem weist sie ein äußerst geringes Mortalitätsrisiko (n = 3420 Tiere aus über 200 Arten, Mortalität = 12 Todesfälle oder 0,35 %) auf. Ursache ist der besonders hohe therapeutische Index, der einen hohen Sicherheitsabstand zwischen der effektiven und der toxischen Dosis bietet (Wiesner und v. Hegel 1985, Wiesner 1998). Bei gesunden Affenspezies ist die Toleranzbreite ebenfalls ausgesprochen gross (Brack et al. 1995). Weitere Vorteile dieser Kombination sind der synergistische Effekt, ein besserer und rascherer Wirkungseintritt, die geringere Belastung für das Tier und die Möglichkeit einer effektiveren Antagonisierung.

Durch die Kombination der beiden Pharmaka kommt es zu der so genannten superadditiven Wirkung nach Bürgi, wodurch es zu einer Einsparung der Menge kommt, und auch das benötigte Injektionsvolumen deutlich reduziert werden kann. Dies ist besonders im Hinblick auf die Distanzimmobilisation eines Wildtieres oder Pavianes von Bedeutung (Wiesner 1990). Durch den Xylazinanteil kommt es zu einer sehr guten Muskelrelaxation, wodurch die für das Ketamin typischen Nebenwirkungen wie Muskelzittern und Konvulsionen nicht auftreten (Hatlapa und Wiesner 1982). Auch White und Cummings (1979) bestätigten eine sehr gute Muskelrelaxation bei Pavianen, nachdem sie eine Kombination aus Xylazin und Ketamin verabreichten.

2.4.3.3 Wirkungsmechanismus und Wechselwirkung

Die genauen Wirkungsmechanismen der Einzelsubstanzen Ketamin und Xylazin wurden bereits in Kapitel 2.4.1.3 und 2.4.2.3 beschrieben.

Auf die Wirkungsmechanismen der Kombination beider Substanzen wird in der gesichteten Literatur nur sehr selten eingegangen und wenn, dann sind dies nur „allgemeine“, empirische Beschreibungen oder Vermutungen.

So wird erläutert, dass es durch die Kombination des dissoziativen Anästhetikums Ketamin mit dem α_2 -Rezeptor Blocker Xylazin, zu einer Verstärkung der Einzelwirkungen kommt. Die zentral dämpfende Wirkung des Ketamins wird durch das Xylazin verstärkt. In diesem Zusammenhang wird häufig von einer verbesserten Narkose gesprochen, obwohl die Kriterien einer „echten“ Narkose per definitionem, bei der „HM“ nicht erfüllt werden (Inst. Für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Zürich, Schweiz 2001).

Bei Pavianen konnte, im Vergleich zu einer alleinigen Ketaminanästhesie, nach Gabe einer Ketamin/Xylazin Kombination, die Dauer der Sedation erheblich verlängert werden (White und Cummings 1979). Dies bestätigten auch Naccarato und Hunter (1979), die Studien an Rhesus Affen durchführten.

Durch die Kombination der beiden Pharmaka, kam es bei verschiedenen Affenspezies zu einer sanfteren Anflutung aber auch zu einer verlängerten Erholungszeit, nach Beendigung des Eingriffes (Naccarato und Hunter 1979).

Allgemein ist die Wirkung der „HM“ abhängig vom Erregungszustand der Tiere.

Bei einer erhöhten Aufregung des Primaten vor der Immobilisation, kann ein hoher Katecholaminspiegel (Adrenalin/Noradrenalin) im Blut, die Xylazinwirkung am Rezeptor und damit auch die Wirkung der „HM“, erheblich beeinträchtigen (Wiesner 1988).

2.4.3.4 Pharmakokinetik

Für die „HM“ gilt das Soehring-Gesetz, das heißt, die Aufnahme pro Zeiteinheit ist umgekehrt proportional zu der angewendeten Konzentration und der injizierten Flüssigkeitsmenge. Je höher die Konzentration, desto schlechter also die Resorption. So lassen sich zum Einsparen von Volumen aus ballistischen Gründen z.B. auch Lösungen von 500 mg Xylazin und 2 ml Ketamin 10 %ig herstellen, die klinische Wirkung ist allerdings unbefriedigend (Wiesner 1990). Nach Hafner und Mitarbeitern (1989) tritt die Wirkung der „HM“ bei intramuskulärer Injektion nach 5 – 20 Minuten ein, die operationstolerante Phase hat dann eine Dauer von ca. 45 – 60 Minuten bzw. 20 – 50 Minuten bei Primaten (Brack et al. 1995), diese kann aber durch Nachinjektion von Ketamin intravenös oder intramuskulär problemlos über Stunden verlängert werden.

2.4.3.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem

Die Nebenwirkungen sind hauptsächlich durch den Xylazinanteil geprägt, wobei es zu einer Herz-Kreislauf-Depression kommt. Bradykardie, eine Blutdrucksenkung und eine Verringerung des Herzminutenvolumens sind die Folge (Wiesner 1988). Zudem wird die Kreislaufdepression, die bereits alleine durch den Xylazinanteil verursacht wird, durch die zeitgleiche Verabreichung von Ketamin noch intensiviert (Wixson et al. 1987).

White und Cummings (1979) beschrieben ebenfalls eine signifikante Kreislaufdepression nachdem sie 6 Pavianen eine Ketamin/Xylazin Kombination verabreicht hatten.

2.4.3.6 Wirkung auf das Atmungssystem

Durch Einwirkung des Xylazins alleine, wird häufig eine Bradypnoe beobachtet und durch die Kombination von Ketamin und Xylazin wird dieser Effekt meist noch verstärkt (Wixson et al. 1987). Auch sollte man darauf achten, die Tiere in der Nachschlafphase in Kopf-Brustlage zu halten, da es durch eine auftretende Lähmung von Zunge und Pharynx zu einer Aspirationspneumonie kommen kann. Um diese Gefahr zu verringern, sollten, wenn möglich, die Patienten 24 Stunden vor der Behandlung fasten (Wiesner und v. Hegel 1985, Wiesner 1988). White und Cummings (1979) war es möglich, während einer Ketamin/Xylazin Immobilisation, Pavianen einen Endotrachealtubus einzuschieben.

2.4.3.7 Wirkung auf das Zentralnervensystem

Die einzelnen Einflüsse von Xylazin und Ketamin auf das ZNS wurden bereits in Abschnitt 2.4.1.7 und 2.4.2.7 beschrieben.

Zu erwähnen ist, dass es durch die Wechselwirkungen der beiden Pharmaka zu einer Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung kommt. Es kommt dabei meist zu einem Ausfall der Reflexe, vor allem auch des Lidschlagreflexes (Inst. Für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Zürich, Schweiz 2001).

2.4.3.8 Sonstige Wirkungen

Durch den sehr hohen Xylazinanteil in der „HM“ besteht beim Wiederkäuer die Gefahr einer Tympanie, und im letzten Drittel der Trächtigkeit kann es zu Aborten kommen. Eine stark emetische Wirkung wurde vor allem bei Großkatzen und anderen Karnivoren beobachtet. Häufig erfolgt nach Verabreichung der „HM“ eine verstärkte Salivation, und es kann besonders in der Nachschlafphase zu einer Hypothermie kommen (Wiesner und v. Hegel 1985, Wiesner 1988). Auch Naccarato und Hunter (1979), stellten bei Versuchen an Primaten fest, dass die Fähigkeit zur Thermoregulation herabgesetzt wurde. Die Muskelrelaxation wird durch die Kombination von Ketamin mit dem relaxierenden Xylazin besonders positiv beeinflusst. Heim und Mitarbeiter (2002) beschreiben unter Einfluß der „HM“ eine Unterdrückung der Insulinausschüttung.

Bei Rhesus Affen wurden allerdings keine erwähnenswerten Nebenwirkungen nachgewiesen (Naccarato und Hunter 1979).

2.4.3.9 Dosierung

Die Dosierungsrichtwerte der „HM“ werden in der Literatur meist als Gesamtdosis in ml pro adultes oder subadultes Tier angegeben und gelten für den Beschuss mit dem Blasrohr unter Zoobedingungen. Für Primaten wird eine Dosierung von 0,02 ml pro kg Körpergewicht empfohlen (Wiesner 1998). In Tabelle 2.5 erfolgt ein Überblick über einen Teil ausgewählter Tierarten bei denen die „HM“ angewendet werden kann.

Tabelle 2.5: „Hellabrunner Mischung“, Gesamtdosis in ml (Wiesner1998)

Säuger	subadult - adult	Vögel	subadult - adult
Beuteltiere:		Greifvögel	0,03 - 0,04 ml
Riesenkänguru	0,3 - 0,7 ml	Taubenvögel	0,03 - 0,05 ml
Nagetiere:		Papageien	0,06 - 0,1 ml
Meerschweinchen	0,03 - 0,1 ml		
Hasentiere:		Reptilien	subadult - adult
Hase, Kaninchen	0,05 - 0,2 ml	Echsen	0,15 - 0,2 ml
Raubtiere:		Schildkröten	0,08 - 0,2 ml
Löwe, Tiger	0,5 - 3,0 ml	Schlangen	0,15 - 0,2 ml
Rüsseltiere:			
Elefant	0,8 - 1,5 ml		
Paarhufer:			
Damhirsch	1,0 - 2,0 ml		
Steinbock	1,0 - 2,0 ml		
Ziege	0,05 - 0,25 ml		
Antilopen:			
Mhorrhgazelle	0,4 - 1,0 ml		
Primaten:	0,02 ml / kg		

Bei unzureichender Wirkung kann man bis zu einem Drittel der Anfangsdosis nach ca. 10 bis 20 Minuten nachdosieren. Auch die i.v. Verabreichung von Ketamin alleine nach Wirkung ist zur Vertiefung und Verlängerung der Immobilisation möglich. Bei Aufregung, Stress, in Großgattern und in freier Wildbahn sowie bei Benutzung von Narkosegewehren kann eine 15 – 30 % höhere Dosis erforderlich sein (Wiesner und v. Hegel 1985, Wiesner 1990, Wiesner 1998).

2.4.3.10 Antagonisierung

Da die „HM“ in Relation mehr Xylazin als Ketamin besitzt, lassen sich die durch den Xylazinanteil verursachten Wirkungen durch α_2 -Antagonisten problemlos aufheben. Gegen Ketamin alleine ist dagegen derzeit noch kein spezifisches und klinisch wirksames Antidot bekannt (Wiesner 1990). Die Aufwachzeit ohne Antagonisierung kann in vereinzelten Fällen bis zu 6 Stunden andauern, dies birgt Risiken wie z.B. Hypothermie oder Paresen. Aber auch Traumata durch Rivalen sind möglich. Darum ist die Abkürzung der Nachschlafphase von großer Bedeutung (Wiesner 1988, Hafner et al. 1989). Als α_2 -Rezeptor Antagonisten können Yohimbin, Tolazolin, Idazoxan und Atipamezol sowie eine Kombination aus Yohimbin und 4-Aminopyridin eingesetzt werden (Hsu und Shulaw 1984, Doherty 1985, Kreeger et al. 1986, Virtanen und Mac Donald 1987, Hafner 1988, Hepp1990).

2.5 Antagonisten

2.5.1 Yohimbin

2.5.1.1 Chemische Eigenschaften

Yohimbin ist ein Indolalkaloid, das aus der Rinde der afrikanischen Pflanze *Pausynistalia yohimbe* extrahiert wurde, man kann es aber auch in den Wurzeln verschiedener Rauwolfiaarten nachweisen (Steinegger und Hänsel 1963, Goldberg und Robertson 1983, Frey und Löscher 1996). Yohimbin kommt in zahlreichen Isomeren vor, ist aber nur als rechtsdrehendes Alkaloid wirksam (Wittker 1989).

Die chemische Bezeichnung lautet 17- α -Hydroxyyohimban-16- α -carboxylsäuremethylester (Lambert et al. 1978). Yohimbin ist gut lipidlöslich, es ist ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver, mit einem Schmelzpunkt bei 235 – 236 °C und einem Molekulargewicht von 354,43 (Lambert et al. 1978). Durch Erwärmen kann aus der Pulverform eine alkoholische Lösung in der gewünschten Konzentration hergestellt werden (Koch 1993).

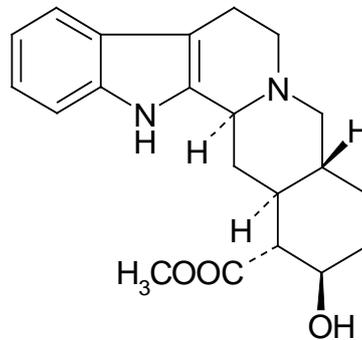


Abbildung 2.3: Strukturformel des Yohimbin (Lambert et al. 1978, Frey und Löscher 1996)

2.5.1.2 Klinische Anwendung

Yohimbin wurde 1896 von Spiegel isoliert. Pongs (1912) verabreichte Yohimbin Patienten mit Kreislauferkrankungen und konnte nach Applikation bei den Erkrankten einen dauerhaften Blutdruckanstieg nachweisen. In den 60er Jahren kam es unter dem Namen Alfronex® auf den Markt. Dieses Medikament sollte als Aphrodisiakum bei psychogener Impotenz, diabetogener Neuropathie sowie Hypogonadismus eingesetzt werden. Es erwies sich allerdings als unwirksam und wurde aus dem Verkehr gezogen (Goodman und Gilman

1985, Reid et al. 1987). In der Tiermedizin wird Yohimbin hauptsächlich zur Antagonisierung der Xylazin- bzw. Xylazin-Ketamin-Anästhesie („HM“) eingesetzt, wobei Yohimbin nur selektiv die Xylazinkomponente antagonisiert. Bei den meisten Tierarten kommt es nach Verabreichung zu einer deutlichen Abkürzung der Sedation, einer Aufhebung der Analgesie und zu einer Reduzierung der meisten durch Xylazin bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. Bradykardie oder Atemdepression (Gölthenboth und Klös 1989, Hafner 1988, Mora 1991). Kreeger und Mitarbeiter (1990) weisen darauf hin, Yohimbin zur Antagonisierung einer Xylazin-Ketamin-Anästhesie („HM“) frühestens 30 Minuten nach Injektion der „HM“ einzusetzen, da es durch Yohimbin nur zu einer Aufhebung der Xylazinwirkungen kommt, und ein noch hoher Ketaminspiegel im Serum zu unkontrollierten Körperbewegungen und einer Hyperthermie während des Erwachens führen kann.

2.5.1.3 Wirkungsmechanismus

Yohimbin wird als α -Adrenolytikum bezeichnet. Es bindet an α_2 - Rezeptoren, kann aber auch an α_1 -Rezeptoren binden (α_2 -Selektivität 40) (Schmidt-Oechtering und Alef 1993). In geringen Dosen kommt es durch das blockieren präsynaptischer α_2 - Rezeptoren zu einer vermehrten Noradrenalinfreisetzung (Lattimer et al. 1984, Onrot et al. 1987), und in höheren Dosen werden auch α_1 -Rezeptoren stimuliert, wodurch es zu einer Hemmung der Noradrenalinfreisetzung kommt (Doxey et al. 1984, Lattimer et al.1984). Durch das Besetzen der α_2 -Adrenozeptoren wirkt Yohimbin als kompetitiver Antagonist dem Xylazin entgegen. Zusätzlich antagonisiert Yohimbin partiell auch andere ZNS-deprimierende Medikamente wie Barbiturate und Benzodiazepine, allerdings ist der genaue Mechanismus noch nicht bekannt (Schmidt-Oechtering und Alef 1993). Man geht davon aus, dass Yohimbin auch an cholinergen, serotonergen und dopaminergen Rezeptoren bindet (Kreeger 1996).

2.5.1.4 Pharmakokinetik

Yohimbin kann i.v., i.m. und s.c. verabreicht werden, auch eine orale Gabe ist möglich. Intravenös sollte es allerdings langsam appliziert werden (Lambert et al. 1978, Swan 1993, Kreeger 1996). Aufgrund seiner sehr guten Lipidlöslichkeit wird Yohimbin schnell im Gehirn aufgenommen (Lambert et al. 1978). Bei der Maus besitzt es eine Eliminationshalbwertszeit von 12 Stunden im Blut und 6 Stunden im Gehirn (Ho et al. 1971). Die Ausscheidung der unveränderten Substanz erfolgt über die Nieren (Kreeger 1996).

2.5.1.5 Einfluss auf das Kreislaufsystem

Yohimbin hat einen kreislaufstimulierenden Effekt, es beeinflusst besonders positiv die durch Xylazin auftretende Bradykardie und Hypotonie (Bolme et al. 1974, Drew 1976). Durch Förderung des Sympathikotonus im ZNS und Erhöhung der Aktivität der Barorezeptoren kommt es zu einem Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz (Lang et al. 1975, Andrejak et al. 1983). Am Herzen selbst soll Yohimbin nur einen geringen direkten Einfluss haben (Uchida et al. 1984), vereinzelt kommt es zu Herzrhythymien (Swan 1993).

2.5.1.6 Einfluss auf das Atmungssystem

Nach Schmidt-Oechtering und Alef (1993) verursacht Yohimbin eine zyklische Stimulation der Atmung. Der atemstimulierende Effekt ist besonders deutlich, nach Verabreichung eines Atemdepressiven Medikamentes wie z.B. Xylazin (Goldberg und Robertson 1983, Hsu 1983, Hsu et al. 1985).

2.5.1.7 Einfluss auf das Zentralnervensystem

Yohimbin führt bei Hunden und Katzen zu Unruhe, Hypermotorik sowie zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Umgebungsreizen (Holmberg und Gershon 1961, Goldberg und Robertson 1983). In höheren Dosen kann es zu epileptischen Anfällen führen (Holmberg und Gershon 1961, Guerrero-Figueroa et al. 1972, Swan 1993). Dies wird auf eine Änderung der Erregbarkeit im Mesenzephalon, im limbischen System und anderen subkortikalen Gehirnarealen zurückgeführt.

Yohimbin wirkt antidiuretisch, Ursache ist eine Hypothalamusstimulation, die eine erhöhte Ausschüttung der Hypophysenhinterlappenhormone zur Folge hat (Goodman und Gilman 1985). Beim Menschen kann Yohimbin zur Bekämpfung von Depressionen eingesetzt werden und soll auch zu einer Verringerung der Nebenwirkungen anderer Antidepressiva beitragen (Goldberg und Robertson 1983, Onrot et al. 1987).

2.5.1.8 Sonstige Einflüsse

Durch Yohimbin können xylazinbedingte Motilitätsstörungen des Darmes aufgehoben werden (Hsu 1982, Hsu und Shulaw 1984, Mc Neel und Hsu 1984). Häufig kommt es nach Xylazinapplikation zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels und zu einer Hypoinsulinämie. Beide

Effekte können durch Gabe von Yohimbin positiv beeinflusst werden (Hsu und Hummel 1981).

2.5.1.9 Dosierung

Die Dosierungen werden zwischen 0,05 und 0,5 mg/kg Körpermasse angegeben und schwanken abhängig von der Tierart und der Applikationsweise (Kitzman et al. 1982, Hsu et al. 1987, Hafner et al. 1988, Göldenboth 1989, Löscher et al. 1991, Schmidt-Oechtering und Alef 1993). Allgemein wird empfohlen, Yohimbin intravenös zu injizieren, allerdings ist eine intramuskuläre Gabe ebenso möglich. Nach Swan (1993) sollte Yohimbin i.m. mindestens in einer Dosierung zwischen 0,125 und 0,25 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

Für Primaten wird eine Dosierung von 0,25 – 1 mg/kg empfohlen (Brack et al. 1995).

In Tabelle 2.6 erfolgt ein Überblick über die verschiedenen Dosierungsangaben.

Tabelle 2.6: Empfohlene Dosierungen von Yohimbin zur i.v. Applikation in mg/kg Körpergewicht (Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Brack et al. 1995, Frey und Löscher 1996)

Tierart	Dosierung (mg/kg) i.v.
Hund	0,1
Katze	0,4
Pferd	0,1
Rind	0,2
Primaten	0,25 – 1,0

2.5.2 Atipamezol

2.5.2.1 Chemische Eigenschaften

Atipamezol (Antisedan®) wurde als Antagonist für Medetomidin in den 80er Jahren von der Firma Farnos Group Ltd in Finnland entwickelt (Jöchle 1989). Es ist ein Imidazolderivat und seine chemische Formel lautet 4-(2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol (Short 1991). Im Handel ist es als wässrige Injektionslösung erhältlich, wobei 5 mg Wirkstoff in 1 ml Lösung enthalten sind (Swan 1993). Die Lösung sollte vor einstrahlendem Licht geschützt und bei Raumtemperatur zwischen 15 und 30 °C aufbewahrt werden (Plumb 1999).

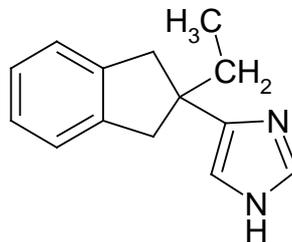


Abbildung 2.4: Strukturformel des Atipamezol (Short 1991, Pfizer 2002)

2.5.2.2 Klinische Anwendung

Atipamezol wurde als spezifisches Antidot für das α_2 -stimulierende Sedativum Medetomidin zugelassen (Vainio und Vähä-Vahe 1990, Stauffer et al. 1991, Short 1992, Frey und Löscher 1996). Es kann aber auch zur Antagonisierung von Xylazin oder Detomidin eingesetzt werden (Jalanka 1989, Virtanen 1989, Kreeger 1996). Atipamezol antagonisiert alle sedativen, analgetischen und gastrointestinalen Effekte vollständig, während die Bradykardie und die kardialen Wirkungen nur teilweise aufgehoben werden (Jalanka 1989, Maugeri et al. 1994). Die Aufwachzeit nach Verabreichung von ZNS-deprimierenden Pharmaka wie Xylazin oder Medetomidin wird durch i.m. Gabe von Atipamezol erheblich verkürzt, und die Tiere kommen bereits nach 10 Minuten wieder zu Bewusstsein, wobei das Erwachen als äußerst sanft beschrieben wird (Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Swan 1993, Weber 1998). Allerdings wird vor allem nach einer Unterdosierung, oder wenn Atipamezol ausschließlich i.v. verabreicht wurde, von einem „Hang-over-Effekt“ berichtet, bei dem die Tiere 30 Minuten bis 4 Stunden nach dem Erwachen wieder in eine Art Schläfrigkeit zurückfallen (Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Swan 1993).

2.5.2.3 Wirkungsmechanismus

Atipamezol ist ein hochpotenter, selektiver und spezifischer α_2 -Adrenozeptorantagonist an zentralen und peripheren Rezeptoren (Jalanka 1991, Vähä-Vahe 1991, Swan 1993). Seine Selektivität für α_2 -Rezeptoren beträgt 8526 im Gegensatz zu Yohimbin, das eine α_2 -/ α_1 -Selektivität von nur 40 aufweist (Virtanen 1989, Hu et al. 1992, Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Swan 1993, Cullen 1996, Kreeger 1996). Durch Atipamezol werden spezifische adrenerge Agonisten wie Xylazin oder Medetomidin an präsynaptischen α_2 -Rezeptoren verdrängt, und es erfolgt eine erhöhte Ausschüttung von Noradrenalin. Die Wirkung der Agonisten wird somit abgeschwächt oder vollständig aufgehoben (Kreeger 1996).

2.5.2.4 Pharmakokinetik

Die intramuskuläre Applikation von Atipamezol wird bei routinemäßigen Eingriffen vom Hersteller empfohlen. Im Notfall kann auch eine intravenöse Injektion erfolgen (Short 1992). Das Pharmakon wird i.m. schnell resorbiert. Erste Anzeichen sind bereits nach 3 Minuten wahrnehmbar (Vainio und Vähä-Vahe 1990, Plumb 1999). Nach etwa 10 Minuten kann die maximale Serumkonzentration nachgewiesen werden (Swan 1993). Atipamezol wird in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2 und 3 Stunden (Löscher et al. 1991, Swan 1993).

2.5.2.5 Einfluss auf das Kreislaufsystem

Die kardialen Effekte sowie die Bradykardie der α_2 -Agonisten werden durch Atipamezol nur teilweise antagonisiert, auch erfolgt kein direkter Effekt auf die Herzmuskulatur (Jalanka 1989, Swan 1993, Maugeri et al. 1994). Nach Verabreichung kommt es zu einem initialen Abfall des Blutdruckes. Darauf folgt, noch bevor die Tiere vollständig erwacht sind, ein Anstieg der Blutdruckwerte. Die initiale Blutdrucksenkung wird durch die Antagonisierung der vasokonstriktorisches Agonisten erklärt. Dadurch erfolgt in der Peripherie eine kurzzeitige Vasodilatation (Vainio 1989). Beim Hund wird ca. 3 Minuten nach i.m. Injektion ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet (Vainio und Vähä-Vahe 1990). Swan allerdings beschreibt eine Erhöhung der Herzfrequenz erst 10 Minuten nach i.m. Gabe (Swan 1993). Darum sollte Atipamezol bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen nur vorsichtig angewendet werden (Ko et al. 1997), auch bei Schockpatienten ist Atipamezol eher kontraindiziert aufgrund der anfangs auftretenden Blutdrucksenkung (Vainio 1989).

2.5.2.6 Einfluss auf das Atmungssystem

Die atemdepressive Wirkung der α_2 -Agonisten wird durch Atipamezol vollständig aufgehoben. Es kommt zu einem Anstieg der Atemfrequenz und der arteriellen Sauerstoffsättigung, der Kohlendioxidpartialdruck und der pH-Wert des Blutes verändern sich nicht (Vainio 1990, Short 1992).

2.5.2.7 Einfluss auf das Zentralnervensystem

Der Angriffspunkt des Atipamezol liegt spezifisch an zentralen aber auch an peripheren α_2 -Adrenozeptoren (Virtanen 1989, Hu et al. 1992, Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Cullen 1996). Es antagonisiert vollständig die sedativ-analgetischen Effekte von Medetomidin, kann aber auch eine Xylazin-induzierte Sedation aufheben (Jalanka 1989, Virtanen 1989, Schmidt-Oechtering und Alef 1993). Häufig wird Atipamezol auch zur Verkürzung der Aufwachzeit nach einer Ketamin-Medetomidin- oder Ketamin-Xylazin-Anästhesie eingesetzt, allerdings sei zu beachten, dass ausschließlich die Xylazinkomponente antagonisiert wird und dadurch die Gefahr eines Ketaminüberhanges besteht, der während des Erwachens zu tonisch-klonischen Krämpfen führen kann (Schmidt-Oechtering und Alef 1993).

2.5.2.8 Sonstige Einflüsse

Durch Atipamezol kann es in der Aufwachphase zu Nebenwirkungen wie z.B. einem spontanen Urinabsatz, Muskelzittern oder auch zu einer erhöhten Salivation kommen (Vähä-Vahe 1989). Besonders nach Verabreichung hoher Dosen des Pharmakons besteht die Gefahr eines „überwachen Zustandes“. Die Tiere zeigen erhöhte Nervosität, Angst, Anspannung mit Zittern und häufig auch Krämpfe (Jalanka 1991, Kreeger 1996). Stauffer und Mitarbeiter (1991) beschreiben eine weitere Absenkung der Körpertemperatur durch Atipamezol.

2.5.2.9 Dosierung

Atipamezol kann bei allen Haustieren, aber auch bei zahlreichen Zoo- und Wildtieren eingesetzt werden (Jalanka 1989). Swan (1993) empfiehlt eine Dosierung von 1 mg Atipamezol pro kg Körpermasse i.m., um die Wirkung von 8–12 mg Xylazin pro kg Körpermasse zu antagonisieren. Schmidt-Oechtering und Alef (1993) geben eine Dosierung von bis zu 200 μ g pro kg Körpergewicht für 3 mg Xylazin pro kg Körpergewicht an. Frey und Löscher (1996) empfehlen 0,3–0,5 mg/kg Atipamezol i.v.. Allgemein sollte sich allerdings die Dosierung immer nach der verabreichten Xylazin- oder Medetomidindosis richten (Schmidt-

Oechtering und Alef 1993). Brack und Mitarbeiter (1995) nennen eine Dosierung von 1 mg für 8 -12 mg injiziertes Xylazin bei Primaten.

Für die übrigen Zootiere sind in der Literatur keine genaueren Angaben zur Dosierung vorhanden (Jalanka 1989).

2.6 Kreislaufstimulans

2.6.1 Etilefrin

2.6.1.1 Chemische Eigenschaften

Etilefrin-hydrochlorid gehört zu der Gruppe der sympathikomimetischen Phenyläthylamine. Seine chemische Formel lautet 2-Äthylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-äthanol-hydrochlorid (Häusler 1994). Seine Grundstruktur, das β -Phenyläthylamin, findet sich auch in den physiologisch vorkommenden Hormonen Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin (Häusler 1994). Von den körpereigenen Katecholaminen unterscheidet es sich vorteilhaft durch erhöhte chemische Stabilität, veränderte Metabolisierung und den Rezeptoraffinitäten (Danneberg et al.1965). Etilefrin-hydrochlorid besitzt ein Molekulargewicht von 181,23 und sein Schmelzpunkt liegt bei 121 °C. Der Wirkstoff ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Chlorophorm jedoch unlöslich (Wagener 1982).

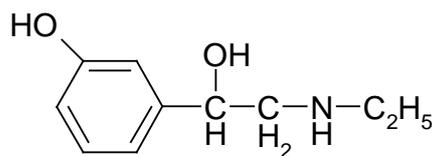


Abbildung 2.5: Strukturformel des Etilefrin (Frey und Löscher 1996, Boehringer Ingelheim)

2.6.1.2 Klinische Wirkung

Etilefrin (Effortil®) wurde bereits 1926 von H. Legerlotz beschrieben und 1949 dann als Kreislauftherapeutikum mit blutdrucksteigernder Wirkung im Handel eingeführt. Erste tierexperimentelle Untersuchungen wurden 1951 von Unna veröffentlicht. Etilefrin kann allgemein bei Kreislaufschwäche oder Kreislaufkollaps, während und nach Infektionskrankheiten, Intoxikationen, Sepsiskämien, Operationen, Schweregeburten und Narkosen eingesetzt werden (Ewers 1965, McPhee und Stein 1970, Boehringer Ingelheim).

Gadermann (1953) wies nach Verabreichung von Etilefrin eine Erhöhung des Herzminutenvolumens um 49 % nach, wobei der periphere Widerstand um 24 % absank. Auch eine Blutdrucksteigerung um 22 % wurde festgestellt. Etilefrin kann zur Auslösung einer systemischen und lokalen Vasokonstriktion eingesetzt werden. Sein lang anhaltender positiver Effekt auf den Blutdruck kann besonders in Fällen einer Hypotonie vorteilhaft sein (Kuschinsky und Lüllmann 1984). Bei Pferden wird Etilefrin zur Bekämpfung der Kreislaufschwäche bei Lumbago oder Kolik eingesetzt, bei Rindern können Kreislaufbeeinträchtigungen infolge Tetanien aufgehoben werden, und bei Schwein, Hund und Katze wird Etilefrin zur Kreislaufstabilisierung während Narkosen empfohlen (Boehringer Ingelheim). Über die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten bei den einzelnen Wildtierarten gibt es in der Literatur keine genaueren Angaben.

2.6.1.3 Wirkungsmechanismus

Etilefrin als Sympathomimetikum ist ein chemisches Analog der Katecholamine, es simuliert die Wirkung von Adrenalin oder Noradrenalin an α - oder β -Rezeptoren, aber auch an beiden Adrenozeptorarten (Kuschinsky und Lüllmann 1984, Frimmer 1986, Häusler 1994). Die Stimulierung der α -Adrenozeptoren bewirkt eine Zunahme des peripheren Strömungswiderstandes und eine geringe Erhöhung des Venentonus (Kirsch 1996). Die erregende Wirkung, vor allem auf die β_1 -Rezeptoren am Herzen, führt zu einer positiven Inotropie und Chronotropie (Offermeier und Dreyer 1971). Kaden und Mitarbeiter (1978) stellten nach Etilefrininfusion bei gesunden Probanden eine signifikante Erniedrigung des Plasmaadrenalinpiegels fest. Dies deutet auf einen negativen Rückkoppelungseffekt hin, wobei durch das Besetzen präsynaptischer α_2 -Rezeptoren eine weitere Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin gehemmt wird.

2.6.1.4 Pharmakokinetik

Etilefrin wird nach parenteraler und oraler Gabe vollständig resorbiert und weist die beste Bioverfügbarkeit aller direkten Sympathomimetika auf (Frey und Löscher 1996). Es ist im Handel unter dem Namen Effortil[®] als 1 %ige Injektionslösung sowie als Lösung zur oralen Anwendung erhältlich. Nach i.v. Injektion beträgt seine Wirkdauer 20 – 40 Minuten, nach i.m. oder s.c. Applikation hält die Wirkung 2 – 3 Stunden an (Frey und Löscher 1996). Nachdem Etilefrin durch Konjugation mit Schwefelsäure im Körper inaktiviert wurde, erfolgt die Ausscheidung zu 80 % über die Nieren (Starke und Palm 1996).

2.6.1.5 Wirkung auf das Kreislaufsystem

Etilefrin bewirkt eine dauerhafte Blutdrucksteigerung sowie einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz. An isolierten Präparaten wurde eine Verengung sowohl der Resistenz- als auch der Kapazitätsgefäße nachgewiesen, dadurch konnte eine zentralvenöse Drucksteigerung beobachtet werden (Echt und Lange 1972, Tarnow et al. 1973, Coleman et al. 1975). Nach Echt und Lange (1972) ist eine Erhöhung des venösen Gefäßtonus Ursache dieses Phänomens. Dadurch kommt es zu einer venokonstriktorisch bedingten Volumenverschiebung aus der Peripherie in das intrathorakale Gefäßbett und auch zu einer Verbesserung der Koronardurchblutung (Tarnow et al. 1974). Die hämodynamischen Wirkungen sind allerdings stark von der Anwendungsform, der Dosierung und der Ausgangslage abhängig.

2.6.1.6 Sonstige Wirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen sind ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie überschießende Blutdruckanstiege. Wird Etilefrin überdosiert, können Tachykardien sowie Tachyarhythmien beobachtet werden. Kontraindiziert ist Etilefrin bei Herz- und Koronarinsuffizienzen, aber auch wenn schon vor der Anwendung eine Hypertonie festgestellt wurde (Löscher 1994b). Durch das Pharmakon kommt es zu einer leichten Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes (Tarnow et al. 1974). Aufgrund dieser Tatsache, und da auch die Ausscheidung über die Nieren erfolgt, sollte Etilefrin bei schweren Nierenfunktionsstörungen nicht angewendet werden (Löscher 1994b).

2.6.1.7 Dosierung

Nach Frey und Löscher liegen die parenteral wirksamen Dosierungen bei 0,05 – 0,1 mg/kg i.v. bzw. 0,2 (Großtiere) – 1 (Kleintiere) mg/kg i.m. oder s.c. (Frey und Löscher 1996). Es wird empfohlen, falls man eine dauerhafte Kreislaufstützung erreichen möchte, das Medikament anfangs parenteral zu verabreichen und alle folgenden Behandlungen oral fortzuführen (Boehringer Ingelheim).

2.7. Rechtsvorschriften

Der Einsatz von Xylazin bei lebensmittelliefernden Tieren ist zugelassen, allerdings sollte unbedingt eine Wartezeit von mindestens einem Tag für essbares Gewebe eingehalten werden (Bayer 2004). Das Pharmakon Ketamin ist für Tiere die zur Lebensmittelgewinnung dienen, nicht zugelassen. Nach derzeitigem Stand des Arzneimittelgesetzes, sind Yohimbin und Atipamezol ebenfalls nicht zugelassen.

Etilefrin hingegen darf bei allen lebensmittelliefernden Tieren verabreicht werden und es ist auch keine bestimmte Wartezeit vorgeschrieben.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter klinischen Bedingungen die Sicherheit sowie Wirksamkeit der Xylazin-Ketamin-Immobilisation („Hellabrunner Mischung“=„HM“) an Mantelpavianen zu bestätigen und die α_2 -Antagonisten Atipamezol und Yohimbin zu untersuchen.

Zudem sollte die Frage beantwortet werden, ob das kreislaufstimulierende Medikament Etilefrin eine klinisch sinnvolle Alternative zu den oben genannten Antagonisten Atipamezol und Yohimbin sein kann, da es ebenso wie diese an α_2 -Rezeptoren bindet und angenommen wird, dass es durch seine kreislaufstimulierende Wirkung zu einer beschleunigten Metabolisierung und Elimination der „HM“ kommt.

Zusätzlich sollte noch geklärt werden, ob es anhand der im Tierpark Hellabrunn gewonnenen Ergebnisse möglich ist, eine statistisch signifikante Aussage darüber zu machen, welches der Medikamente sich klinisch am besten dazu eignet, einen Mantelpavian nach Beendigung eventueller Eingriffe möglichst schnell und mit wenigen Nebenwirkungen aus der Narkose wieder erwachen zu lassen.

Dazu wurden Mantelpaviane im Tierpark mit der „HM“ immobilisiert und alle klinisch erfassbaren Parameter während der Einleitung und Seitenlage protokolliert.

Um Aussagen über die Effekte der verschiedenen Antidota bzw. des Kreislaufstimulans machen zu können, wurde die Aufwachphase nach Gabe der jeweiligen Antagonisten (Atipamezol bzw. Yohimbin) oder des kreislaufstimulierenden Mittels (Etilefrin) genau beobachtet und zeitlich protokolliert.

Als Vergleichsgruppe diente eine Reihe von Mantelpavianen, denen kein Antidot bzw. Kreislaufstimulans verabreicht wurde.

3.2 Tiere, Medikamente, Methoden und Untersuchungsplan

3.2.1 Tiere, Tierhaltung, Tiervorbereitung

Die Gattung der Paviane (*Papio*) und damit auch die Tierart der Mantelpaviane (*Papio hamadryas*) gehört zur Überfamilie Hundsaffen und zur Familie der Meerkatzenartigen. Mantelpaviane leben in den Trockengebieten von Äthiopien und Südwestarabien. Sie sind Bodenbewohner und Allesfresser, die in festen Clans gemeinsam umherziehen. Die Tiere werden im Tierpark Hellabrunn ganzjährig auf einer großzügigen Außenanlage gehalten, zusätzlich steht ihnen ein Innenbereich zur Verfügung, in dem sie sich abends aufhalten und dort dann auch gefüttert werden. Die Tagesfütterration der Paviangruppe beinhaltet circa 30 – 35 kg an Obst und Gemüse, außerdem steht ihnen immer Wasser ad libitum zur Verfügung.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 52 im Tierpark Hellabrunn gehaltenen Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) beiderlei Geschlechtes durchgeführt. Die zufällige Auswahl der Tiere ergab sich aus der jeweiligen klinischen Indikation, und es wurden adulte, aber auch subadulte Tiere in die Untersuchungen miteinbezogen.

Die Anästhesien erfolgten ausschließlich im Rahmen gesetzlich vorgeschriebener oder medizinischer Indikationen. Aus Gründen der Gesundheitskontrolle und Sicherheitsprophylaxe für die Tierpfleger wurde, wenn möglich, eine Blutabnahme durchgeführt, um verschiedene Virusinfekte auszuschließen.

Eine weitere Indikation war zudem das Verladen einiger Paviane in Transportkisten, welche für einen anderen Tierpark bestimmt waren.

Die klinische Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von Mai 2001 bis September 2002. Da vor der Anästhesie über die Tiere keine genaueren Daten bekannt waren, konnte das Gewicht sowie das Alter der Tiere nicht immer ermittelt werden.

Nachfolgend ein kurzer Überblick über die Anzahl $n = ()$ der Tiere, die in die klinische Studie miteinbezogen wurden, eingeteilt nach Alter und Geschlecht.

Tabelle 3.1: Übersicht über die Anzahl der Mantelpaviane (*Papio hamadryas*), die in die klinische Studie miteinbezogen wurden

Adult (32)	juvenil (20)
männlich (10)	männlich (15)
weiblich (22)	weiblich (5)

3.2.2 Eingesetzte Medikamente

Die Tiere wurden ausschließlich mit einer Kombination aus Xylazin und Ketamin („HM“) immobilisiert. Die Dosierung betrug 0,03 ml „HM“ pro Kilogramm Schätzwicht.

3.2.2.1 Medikamente zur Immobilisation

„Hellabrunner Mischung“ („HM“) bestehend aus einer Kombination aus:

Ketamin (Ketamin 10 %[®])

Wirkstoff: Ketaminhydrochlorid
Handelsform: Flasche zu 10 ml
Darreichungsform: wäßrige Lösung zur i.m. und i.v. Injektion
Für Tiere
1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Ketaminhydrochlorid
(SANOFI CEVA GmbH)

und

Xylazin (Rompun[®] TS)

Wirkstoff: Xylazinhydrochlorid
Handelsform: Flasche zu 0,583 g Trockensubstanz und eine Flasche
Lösungsmittel zu 50 ml
Darreichungsform: wäßrige Lösung zur i.m. Injektion
Für Tiere, wie Pferde, Zoo- und Wildtierarten (Paarhufer)
1 Flasche Trockensubstanz enthält 500 mg Xylazinhydrochlorid
(BAYER VITAL GmbH)

Herstellung der „Hellabrunner Mischung“:

Jeweils eine Flasche Rompun[®] TS, entsprechend 500 mg Xylazin, wird in 4 ml der Ketamin 10 %[®] Injektionslösung, entsprechend 400 mg Ketamin, gelöst.

1 ml Lösung der „Hellabrunner Mischung“ („HM“) enthält demnach circa 125 mg Xylazin und 100 mg Ketamin.

3.2.2.2 Medikamente bzw. Lösungsmittel zum Auffüllen des Injektionspfeiles

Lösungsmittel zu Rompun[®] TS

Zusammensetzung: Eine Flasche Lösungsmittel (50 ml) enthält 0,035 g Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,015 g Propyl-4-hydroxybenzoat und 49,950 g Wasser für Injektionszwecke.

(BAYER VITAL GmbH)

3.2.2.3 Medikamente zur Antagonisierung

Atipamezol (Antisedan[®])

Wirkstoff: Atipamezolhydrochlorid

Handelsform: Flasche zu 10 ml

Darreichungsform: wäßrige Lösung zur i.m. Injektion

Für Tiere

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Atipamezolhydrochlorid

(PFIZER GmbH)

Yohimbin (Yohimbin < Spiegel >[®])

Wirkstoff: Yohimbinhydrochlorid

Handelsform: Tabletten

Darreichungsform: wäßrige Lösung zur i.m. und i.v. Injektion

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Yohimbinhydrochlorid

(KALI CHEMIE PHARMA GmbH)

3.2.2.4 Medikamente zur Kreislaufstimulierung

Etilefrin (Effortil[®])

Wirkstoff: Etilefrinhydrochlorid

Handelsform: Flasche zu 50 ml

Darreichungsform: wässrige Lösung zur s.c., i.m., i.p., i.v. Inj.

Für Tiere

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Etilefrinhydrochlorid

(BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GmbH)

3.2.3 Untersuchungsplan und Untersuchungsaufbau

Die Untersuchung gliederte sich in zwei Abschnitte (A und B).

Abschnitt A: Untersuchungsreihe zur Wirkung der „Hellabrunner Mischung“

Hier sollte die Wirkung der „Hellabrunner Mischung“ („HM“) in Bezug auf die Einleitungsphase und den Verlauf der Immobilisation genauer untersucht werden.

Die Dosierung der „HM“ richtete sich tendenziell nach den im Münchener Tierpark Hellabrunn ermittelten Dosierungen (Wiesner 1998). Die „HM“ wurde immer nach dem Schätzwert des Tieres verabreicht.

Abschnitt B: Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislaufstimulans

Hier sollte der Einfluss von zwei verschiedenen Antagonisten (Atipamezol und Yohimbin) sowie eines kreislaufstimulierenden Medikamentes (Etilefrin) auf die „Hellabrunner Mischung“ („HM“) klinisch untersucht werden. Etilefrin wurde bewusst miteinbezogen, da sich in Voruntersuchungen gezeigt hatte, dass dadurch eine sanftere Aufwachphase induziert werden konnte, als durch den Einsatz der spezifischen Antidota Atipamezol und Yohimbin.

„HM“ ohne Antagonisierung bzw. Kreislaufstimulierung

„HM“ und Yohimbin

„HM“ und Atipamezol

„HM“ und Etilefrin

Die erste Untersuchungsreihe diente als Kontrollgruppe. Für diese Untersuchungsreihe wurden unter klinischen Bedingungen Mantelpavianer immobilisiert. Nach Beendigung des Eingriffes (z.B. Einsetzen eines Transponders) wurde den Tieren weder ein Antagonist noch ein kreislaufstimulierendes Agens verabreicht und das Verhalten in der Aufwachphase beobachtet.

In der zweiten und dritten Untersuchungsreihe wurden die Antagonisten Yohimbin und Atipamezol untersucht und das Verhalten in der Aufwachphase beobachtet.

Gleiches galt für die vierte Untersuchungsreihe, hier wurde anstatt eines Antagonisten das kreislaufstimulierende Medikament Etilefrin eingesetzt.

Der Antagonist Yohimbin sowie das Kreislaufstimulans Etilefrin wurden nach der gewogenen Körpermasse dosiert. Der Antagonist Atipamezol wurde im Verhältnis zur Gabe der „HM“ dosiert.

Tabelle 3.2: „HM“ ohne Antagonisierung bzw. Kreislaufstimulierung

Nummer	Transponder	Alter	Geschlecht
2	968-155012	adult	männlich
3	968-1199915	adult	männlich
(4)	968-1250651	adult	männlich
10	968-1435222	adult	männlich
(18)	keine	adult	weiblich
(19)	keine	adult	weiblich
20	968-446608	adult	weiblich
32	968-1194675	adult	weiblich
33	968-1203093	juvenil	männlich
34	968-1196863	juvenil	männlich
35	968-415377	juvenil	männlich
48	968-817037	juvenil	weiblich
49	968-1195533	juvenil	weiblich

Insgesamt:

8 Tiere adult: 4 männlich 4 weiblich

5 Tiere juvenil: 3 männlich 2 weiblich

() = Tiere, welche aufgrund verschiedener Besonderheiten oder Zwischenfälle in die Auswertungen nicht mit einbezogen wurden.

Tabelle 3.3: „HM“ und Yohimbin

Nummer	Transponder	Alter	Geschlecht
1	968-155535	adult	männlich
11	968-25451	adult	weiblich
(12)	968-153540	adult	weiblich
13	968-1195533	adult	weiblich
14	968-482919	adult	weiblich
15	968-354027	adult	weiblich
16	968-484361	adult	weiblich
17	968-490952	adult	weiblich
36	968-1109338	juvenil	männlich
37	968-504191	juvenil	männlich
38	968-523363	juvenil	männlich
43	968-355231	juvenil	männlich
50	968-152128	juvenil	weiblich

Insgesamt:

8 Tiere adult: 1 männlich 7 weiblich

5 Tiere juvenil: 4 männlich 1 weiblich

() = Tiere, welche aufgrund verschiedener Besonderheiten oder Zwischenfälle in die Auswertungen nicht mit einbezogen wurden.

Tabelle 3.4: „HM“ und Atipamezol

Nummer	Transponder	Alter	Geschlecht
5	968-486368	adult	männlich
6	968-522192	adult	männlich
7	968-155012	adult	männlich
21	968-152829	adult	weiblich
22	968-452033	adult	weiblich
23	968-417562	adult	weiblich
(24)	968-007757	adult	weiblich
25	968-500292	adult	weiblich
39	968-378018	juvenil	männlich
40	968-460058	juvenil	männlich
41	968-453368	juvenil	männlich
42	968-767470	juvenil	männlich
51	968-164503	juvenil	weiblich

Insgesamt:

8 Tiere adult: 3 männlich 5 weiblich

5 Tiere juvenil: 4 männlich 1 weiblich

() = Tiere, welche aufgrund verschiedener Besonderheiten oder Zwischenfälle in die Auswertungen nicht mit einbezogen wurden.

Tabelle 3.5: „HM“ und Etilefrin

Nummer	Transponder	Alter	Geschlecht
8	968-461286	adult	männlich
9	968-149264	adult	männlich
26	968-484819	adult	weiblich
27	968-492570	adult	weiblich
28	968-153540	adult	weiblich
(29)	keine	adult	weiblich
(30)	keine	adult	weiblich
31	968-488592	adult	weiblich
44	968-384649	juvenil	männlich
45	968-458528	juvenil	männlich
46	968-767470	juvenil	männlich
47	968-149264	juvenil	männlich
52	968-411259	juvenil	weiblich

Insgesamt:

8 Tiere adult: 2 männlich 6 weiblich

5 Tiere juvenil: 4 männlich 1 weiblich

() = Tiere, welche aufgrund verschiedener Besonderheiten oder Zwischenfälle in die Auswertungen nicht mit einbezogen wurden.

3.2.4 Untersuchungsvorbereitung

Vor Versuchsbeginn wurde das gesamte Equipment, welches für die verschiedenen Messungen nötig war, vorbereitet. Dazu gehörten zum Beispiel die Funktionsbereitschaft des Nellcor Puritan Bennett Pulsoximeters (NPB-40), das Blutdruckmessgerät (visomat® handy II, Uebe GmbH Typ 75 10), aber auch der entsprechende Transponder und das Blutabnahmebesteck. Außerdem war es notwendig, das Gewicht des ausgewählten Mantelpavianes zu schätzen, um die Dosierung der „HM“ bestimmen zu können.

Das Tier, das zur Untersuchung anstand, befand sich in einem Nebenkäfig getrennt von der Paviangruppe, die sich bereits wieder auf der Außenanlage aufhielt. Die letzte Futteraufnahme war für die Paviane am Abend vor dem Versuchstag möglich, so dass alle Tiere die in die Untersuchungsreihen miteinbezogen wurden, bis zum Beginn der Untersuchungen nüchtern waren. Wasser stand ihnen allerdings immer ad libitum zur Verfügung.

Vor der Immobilisation erfolgte eine äußerliche Adspektion, dabei wurde besonders auf das Verhalten des Tieres vor der Injektion der Pharmaka geachtet und wie folgt beschrieben:

sehr ruhig, ruhig, unruhig oder sehr unruhig.

Besondere Kennzeichen oder Auffälligkeiten sowie die Rangordnung des Tieres wurden notiert.

Außerdem wurde das ungefähre Alter, juveniles oder adultes Tier, geschätzt sowie das Geschlecht und das Schätzwert protokolliert. Anschließend wurden die benötigten Medikamente bereitgestellt und der Narkosepfeil vorbereitet.

3.2.5 Durchführung der Immobilisation

Es wurden 0,03 ml „HM“ pro Kilogramm Schätzwert verabreicht. Dies entspricht ca. 3,75 mg Xylazin (Rompun® TS) und 3 mg Ketamin (Ketamin 10 %®) pro kg Schätzwert.

Injiziert wurde intramuskulär in die Oberschenkelmuskulatur der Tiere mit Hilfe eines 1,25 Meter langen Telinjekt Blasrohres (Durchmesser: 11 mm) und eines entsprechenden Injektionspfeiles (Volumen 2 ml). Aus ballistischen Gründen wurde der Inhalt des Pfeiles immer auf ein Gesamtvolumen von 2 ml aufgefüllt. Zur Auffüllung des Injektionspfeiles wurde das Lösungsmittel zur Rompun®-Trockensubstanz verwendet. Alle nötigen Nachdosierungen erfolgten ebenfalls mittels einer Distanzinjektion und Anwendung der „HM“.

Um die Immobilisation in Einzelfällen zu vertiefen, erfolgte eine i.m. Injektion von Ketamin (Ketamin 10 %®) nach Wirkung.

3.2.6 Durchführung der Antagonisierung bzw. Kreislaufstimulierung

Die Dosierung des Antagonisten Yohimbin (Yohimbin <Spiegel>[®]) betrug 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht, dies sind 0,04 ml der Injektionslösung pro Kilogramm Körpergewicht. Der Antagonist Atipamezol (Antisedan[®]) wurde im Verhältnis zur Gabe der „HM“ dosiert, dieses Verhältnis lautete 1 : 2,5 , das heißt 2,5 ml Antisedan[®] antagonisieren 1 ml „HM“ (ca. 125 mg Xylazin). Dies bedeutet, dass 1 mg Atipamezol 10 mg Xylazin antagonisiert.

Die Dosierung von Etilefrin (Effortil[®]) betrug 1 mg Etilefrin pro Kilogramm Körpergewicht, es wurden also 0,1 ml Effortil[®] pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Das tatsächliche Körpergewicht der Tiere wurde während der Seitenlage ermittelt. Die Injektion der Medikamente erfolgte in die Nackenmuskulatur. Wichtig ist hierbei zu erwähnen, dass das Antidot Yohimbin nicht wie üblich i.v., sondern i.m. gegeben wurde. Wie bekannt wirkt Yohimbin i.v. sehr schnell und zuverlässig. Da die i.v. Gabe bei Wildtieren (im vorliegenden Fall bei Pavianen) oftmals wegen der starken Behaarung, den ungeeigneten Bedingungen in freier Wildbahn, nicht zuletzt auch wegen der erheblichen eigenen Körpergefährdung bei unkontrollierbarem Erwachen nicht möglich ist, sollte in dieser Arbeit die Wirkung der i.m. Gabe untersucht werden.

Nach der Injektion der Antagonisten bzw. des kreislaufstimulierenden Medikamentes wurden die Paviane bis zum vollständigen Erwachen genau beobachtet.

3.2.7 Versuchsablauf

Gleichzeitig mit dem Auftreffen des „HM“-Injektionspfeiles startete man eine Stoppuhr um den gesamten Versuch zeitlich protokollieren zu können.

Nach Injektion der „HM“ wurde das Tier bis zum Verlust der Stellreflexe (Seitenlage) genau beobachtet. Sobald das Tier vollständig immobilisiert war, und man sich dem Pavian ohne Gefahr annähern konnte, wurden das tatsächliche Körpergewicht bestimmt und alle Messgeräte angeschlossen. Mit Hilfe dieser Geräte erfolgte dann eine Überwachung während der gesamten Dauer der Seitenlage. Außerdem wurde die Immobilisationstiefe beurteilt. Nach Beendigung aller notwendigen Untersuchungen erfolgte dann die Injektion der verschiedenen Antagonisten oder des Kreislaufstimulans. Alle Geräte wurden aus dem Käfig entfernt und anschließend wurde das Erwachen des Tieres beobachtet.

Alle Messdaten wurden in regelmäßigen zeitlichen Abständen bestimmt und protokolliert.

Die einzelnen Beobachtungs- und Messparameter werden im nachfolgenden Text genau beschrieben.

3.2.8 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt A

Alle Beobachtungsparameter richteten sich grob nach dem Güdel-Schema der Anästhesiestadien gemäß der graduellen Beeinflussung des ZNS durch Anästhetika (Haskins 1992).

Es wurden alle Messparameter berücksichtigt, die für eine vollständige Überwachung der Immobilisation notwendig sind.

3.2.8.1 Einleitungsphase

Als Einleitungsphase wird in dieser Arbeit die Anflutung der „HM“ bezeichnet. Es kommt langsam zu einer physischen und psychischen Dämpfung sowie zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle (Einleitungsstadium I). Danach folgt das so genannte Exzitationsstadium (II). Dieses Stadium ist die Phase der neuralen Enthemmung, in der es zu einer Erhöhung des Muskeltonus sowie zu einer erhöhten Erregbarkeit kommt. Die Exzitationen sind umso stärker, je langsamer das Stadium durchschritten wird, je größer die äußeren Reize sind und je nervöser das Tier vor der Injektion der „HM“ war. Das Exzitationsstadium leitet in das Stadium III, das Stadium in dem chirurgische Eingriffe möglich sind, über (Haskins 1992). Dieses Stadium wurde nicht mehr zur Einleitungsphase hinzu gezählt. Genaueres dazu wird später erörtert.

Eine exakte Einteilung in die einzelnen Immobilisationsstadien ist unter klinischen Bedingungen nicht immer möglich.

Folgende Parameter wurden während der Einleitungsphase beobachtet und zeitlich protokolliert.

Ataxie:

Frühester Zeitpunkt in Minuten nach Distanzinjektion der „HM“, an dem eine koordinierte Bewegung der Gliedmaßen deutlich eingeschränkt war und erste Reaktionen (Schließen der Augenlider, Herabsinken des Kopfes) sichtbar wurden (physische Dämpfung).

Brustlage:

Minuten nach Injektion bis zum Niedergehen.

Seitenlage:

Zeitraum zwischen Injektion der „HM“ und vollständigem Verlust der Stellreflexe. D.h. eine Annäherung an den Pavian war nun ohne Gefahr möglich, er befand sich in Seitenlage und reagierte auch auf äußere Manipulationen nicht mehr (eigentliche Induktionszeit, Beginn des Stadiums III).

3.2.8.2 ImmobilisationsphaseDauer der Immobilisation:

Die Immobilisationsdauer bezeichnet den Zeitraum zwischen dem Beginn der Seitenlage und der Antagonisteninjektion bzw. der ersten Reaktion des Tieres, falls kein Antidot verabreicht wurde. Außerdem wurde zusätzlich die Zeit zwischen der „HM“-Injektion und der Antagonisteninjektion festgehalten. Auf Besonderheiten, wie zum Beispiel auf ein zu frühes Erwachen vor der Antagonisteninjektion, wurde geachtet.

Tiefe der Immobilisation:

Nach dem Güdel-Schema der Anästhesiestadien (Haskins 1992) wurde die Immobilisationstiefe im Stadium III beurteilt. In diesem Stadium lag der Pavian in Seitenlage und es war möglich, das Tier klinisch zu untersuchen.

Die Beurteilung der Tiefe erfolgte nach folgendem Bewertungsschema:

Stadium 1:

Der Pavian war unzureichend sediert. Wenn ein Reiz von außen stattfand, kam es zu unkoordinierten Abwehrbewegungen. Ohne Manipulation lag das Tier ruhig und entspannt.

Stadium 2:

Die Muskelrelaxation war voll ausgeprägt.

Ausreichend für kleinere nicht schmerzhaft Eingriffe. Keine Abwehr- oder Aufstehversuche.

Stadium 3:

Die Muskelrelaxation und Analgesie waren voll ausgeprägt. Alle Schutzreflexe waren weitgehend aufgehoben. Op.- Eingriffe waren möglich.

Stadium 4:

Die Immobilisation wurde als zu tief bezeichnet. Es konnten Symptome beobachtet werden, die auf eine Beeinträchtigung des Atmungsapparates (zum Beispiel eine unregelmäßige Atmung) oder des Herz-Kreislauf-Systems (zum Beispiel Anstieg der Herzfrequenz und Abfall des Blutdruckes) schließen lassen konnten. Alle klinisch relevanten und überprüfbaren Reflexe waren vollständig ausgefallen.

Herz-Kreislauf-System:

Pulsfrequenz (PF/Min)

Die Pulsfrequenzzählung erfolgte mit dem Nellcor Puritan Pulsoxymeter (NPB-40). Mit diesem Gerät ist es außerdem möglich, die Pulsintensität sowie die arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobin, im peripheren Gewebe (SpO_2 %) zu bestimmen. Die Pulsfrequenz sowie die arterielle Sauerstoffsättigung werden plethysmographisch, nichtinvasiv und kontinuierlich in der Peripherie erfasst, d.h. mittels eines Sensors der aus einer Lichtquelle und zwei lichtemittierenden Dioden besteht. Dieser Sensor schickt rotes Licht der Wellenlänge von 660 nm und infrarotes Licht der Wellenlängen von 880 – 940 nm durch das Gewebe hindurch. Das hindurchstrahlende Licht wird von einem Photodetektor aufgenommen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Sinkt die Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin, steigt die Durchlässigkeit für infrarotes Licht, während rotes Licht verstärkt absorbiert wird. Aus dem Verhältnis zwischen transmittiertem roten zu infrarotem Licht kann dann die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins berechnet werden. Es wird also die unterschiedliche Lichtabsorption von Oxyhämoglobin und Hämoglobin bei verschiedenen Wellenlängen gemessen. Da bei der Pulsoxymetrie ausschließlich die Absorption des arteriellen Blutes gemessen werden soll, nutzt man die Tatsache, dass es bei der arteriellen Pulsation zu einer pulssynchronen Volumen- und damit Absorptionsänderung kommt. Diese Vergrößerung und Verkleinerung des Gefäßdurchmessers wird im Lichtweg wahrgenommen und registriert (Lendl 1991, Siemon 1991). Der Sensor des Pulsoxymeters sollte an einer dünnen Haut- oder Schleimhautumschlagstelle befestigt werden. Beim Pavian wurde als günstigste Lokalisation die Oberlippe gewählt, da sich an dieser Stelle Lichtquelle und Detektor genau gegenüberstehen, und die Haut nicht pigmentiert ist. Weitere Lokalisationen, die noch möglich wären, sind die Unterlippe, Zunge, Ohr, Vulva- oder Penisschleimhaut. Sobald sich der Pavian in Seitenlage befand, wurde der Sensor des Pulsoxymeters befestigt. Das Pulsoxymeter blieb während der gesamten Dauer der Seitenlage angeschlossen und maß kontinuierlich. Die Pulsfrequenz pro Minute wurde in regelmäßigen Abständen, wenn

möglich alle 5 Minuten, vom Display des Gerätes abgelesen. Die physiologische Pulsfrequenz eines Mantelpavianes beträgt 115 Schläge pro Minute (Dixon 1993).

Pulsqualität

Als Pulsqualität wurde zusammenfassend die Intensität sowie die Regelmäßigkeit und Gleichmäßigkeit der Pulswelle bezeichnet. Die Pulsqualität wurde, soweit möglich, an der Arteria femoralis palpatorisch ermittelt. Zusätzlich konnte die Pulsintensität anhand einer Amplitude auf dem Pulsoxymeter abgelesen werden.

Folgendes Bewertungsschema wurde angewendet:

Pulsintensität: schwach / kräftig

Regelmäßigkeit: regelmäßig / unregelmäßig

Gleichmäßigkeit: gleichmäßig / ungleichmäßig

Die Pulsqualität wurde während der Seitenlage zweimal beurteilt.

Blutdruck (RR)

Zur Bestimmung des systolischen sowie diastolischen Blutdruckes wurde das visomat® handy II (Uebe GmbH, Typ 7510) Blutdruckmessgerät eingesetzt. Die Manschette des Gerätes wurde am Handgelenk des Tieres befestigt. In regelmäßigen Abständen, wenn möglich mindestens alle 10 Minuten während der Seitenlage, wurde nun der systolische sowie der diastolische Blutdruck des Tieres gemessen und in Millimeter auf der Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Der physiologische Blutdruck eines adulten, nicht anästhesierten Mantelpavianes liegt bei 116,2 zu 59,9 mmHg (Turkkan 1989).

Schleimhäute (SH)

Um die Farbe der Schleimhäute angeben zu können, wurde die Maulschleimhaut der Tiere adspektorisch begutachtet. Dies erfolgte mindestens einmal während der Seitenlage.

Eine zu blasse Schleimhaut deutet auf eine Anämie oder einen Schockzustand hin.

Kapilläre Füllungszeit (KFZ)

Die kapilläre Füllungszeit wurde beurteilt, indem man mit dem Finger für mindestens 2 Sekunden auf die nicht pigmentierte Maulschleimhaut drückt. Dann wurde die Zeit gemessen bis die Schleimhaut an der Druckstelle ihre ursprüngliche Farbe wieder angenommen hat. Die kapilläre Füllungszeit wurde einmal während der Seitenlage bestimmt. Dabei ist eine KFZ unter 2 Sekunden als physiologisch und eine KFZ über 2 Sekunden als unphysiologisch zu

bezeichnen. Eine verlängerte KFZ deutet auf eine Durchblutungsstörung hin, wie sie zum Beispiel bei einer Kreislaufschwäche oder zu niedrigem Blutdruck möglich sind.

Atmungssystem:

Atemfrequenz (AF/Min)

Durch Adspektion des Brustkorbes wurde die Atemfrequenz pro Minute bestimmt. Die Atemfrequenz wurde mindestens im Abstand von 10 Minuten gemessen.

Die physiologische Atemfrequenz eines Mantelpavianes liegt bei 29 Atemzügen pro Minute, wobei eine Reduktion um 10 bis 20 % während der Anästhesie noch akzeptiert werden kann (University of Michigan, Unit for Laboratory Animal Medicine 2001).

Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂ %)

Zur Überwachung einer adäquaten Sauerstoffaufnahme wurde die arterielle Sauerstoffsättigung gemessen. Dies erfolgte mit dem tragbaren Nellcor Puritan Pulsoxymeter (NPB-40). Die genaue Funktion sowie Anwendung dieses Gerätes wurde bereits erläutert. Die prozentuale arterielle Sauerstoffsättigung wurde ebenso wie die Pulsfrequenz in regelmäßigen Abständen, wenn möglich alle 5 Minuten, auf dem digitalen Display des Gerätes abgelesen und als SpO₂ in % angegeben. Die physiologische arterielle Sauerstoffsättigung eines Pavianes liegt in einem Bereich zwischen 55 und 99 % (Hainsey 1993).

Körpertemperatur:

Die Körpertemperatur wurde rektal mit einem digitalen Fieberthermometer mindestens alle 10 Minuten bestimmt. Die physiologische Körpertemperatur eines Pavians liegt zwischen 36 und 39 °C (Dixon 1993) .

Berührungsreflexe:

Zu Beginn der Seitenlage, etwa 10 bis 15 Minuten später sowie einmal gegen Ende der Seitenlage, also mindestens dreimal, versuchte man die folgenden Reflexe auszulösen.

Pupillarreflex

Mittels einer kleinen Handlampe wurde dieser Reflex geprüft. Verengte sich auf Lichteinfall die Pupille reflektorisch, so war davon auszugehen, dass der Nervus opticus sowie der Nervus oculomotorius noch voll funktionsfähig waren.

Drohreflex

Es wurde eine rasche Bewegung in Richtung auf das Auge des Patienten durchgeführt. Reflektorisch sollte es bei vollem Bewusstsein zu einem Lidschluss kommen. An diesem Reflex sind der Nervus opticus sowie der Nervus facialis beteiligt.

Lidreflex

Durch Betasten des Lidrandes und der Lider wurden bei Vorhandensein des Reflexes die Augen geschlossen. Geprüft wurde die sensible und motorische Innervation des Kopfes (N. trigeminus ; N. facialis). Die Reflexkette läuft über den Hirnstamm ab.

Kornealreflex

Durch Betasten der Kornea von der Seite sollte ein reflektorisches Zurückziehen des Bulbus und Lidschluss ausgelöst werden. Daran beteiligt sind der Nervus trigeminus, der Nervus facialis sowie der Hirnstamm und die Augenbeweger.

Analreflex

Der Analreflex wurde durch Berühren der Perianalgegend ausgelöst. Der Anus sollte sich durch diese Berührung kontrahieren. Beteiligt an diesem Reflex sind die Nerven der Cauda equina und das Sakralmark.

Flexorreflex

Nach Kneifen mit dem Finger in die Zwischenzehenhaut sollte reflektorisch die Gliedmaße angezogen werden. An der Hintergliedmaße ist der Nervus ischiadicus beteiligt, an der Vordergliedmaße sind die Nerven des Plexus brachialis beteiligt.

Die Bewertung der Reflexe erfolgte nach folgendem Schema:

- + Reflex auslösbar
- +/-- Reflex schwach auslösbar
- Reflex nicht auslösbar

Analgesie:

Die Analgesie wurde durch Kneifen in den Ohrrand des Pavians getestet. Etwaige Reaktionen auf diesen Reiz wie Abwehrbewegungen oder Lautäußerungen wurden als Zeichen unvollständiger Analgesie gewertet. Es wurde versucht, mindestens dreimal eine Schmerzreaktion auszulösen.

Muskelrelaxation:

Um die Muskelrelaxation beurteilen zu können wurden die Gliedmaßen des Pavians bewegt. Ließen sich alle Gliedmaßen ohne Widerstand passiv bewegen, war die Relaxation voll ausgeprägt. Die Muskelrelaxation wurde ebenso wie die Reflexe und die Analgesie dreimal überprüft.

Serologie/Immunologie:

Während der Immobilisation des Pavians erfolgte eine Blutabnahme aus der V. femoralis. Für die Untersuchungen wurde Serum sowie EDTA-Blut benötigt. Um den Gesundheitszustand des Tieres beurteilen zu können, wurde die Probe auf folgende Parameter untersucht.

Erythrozyten	(/pl)	Glucose	(mg/dl)
Hämoglobin	(g/dl)	Cholesterin	(mg/dl)
MCV	(fl)	Triglyceride	(mg/dl)
RDW (Ery)	(%)	Kreatinin	(mg/dl)
Leukozyten	(/nl)	Harnsäure	(mg/dl)
Thrombozyten	(TSND/ μ l)	CRP	
Hämatokrit	(%)	Herpes-Antikörpertiter	
GPT	(U/l)	Hepatitis-Antikörpertiter	
GGT	(U/l)	SI-Viren-Antikörpertiter	
Kalium	(mmol/l)		

Besonderheiten:

Alle Besonderheiten, die während des Versuchsablaufes auffielen, wurden genau und zeitlich erfasst.



Abbildung 3.1: Narkotisierter Mantelpavian (*Papio hamadryas*) mit angeschlossenen Überwachungsgeräten

3.2.9 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt B

3.2.9.1 Aufwachphase

Nachdem man alle Messparameter der Untersuchungsreihe in Abschnitt A erhoben hatte, wurden sämtliche Geräte aus dem Vorkäfig entfernt und das Tier in eine sichere Lage auf den Boden verbracht. Der Pavian wurde nun entweder nach intramuskulärer Injektion des jeweiligen Antagonisten bzw. kreislaufstimulierenden Mittels oder ohne Injektion eines „Aufwachbeschleunigers“ bis zum vollständigen Erwachen genau beobachtet. Verabreichte man kein Medikament, protokollierte man die Zeit vom Beginn der Seitenlage bis zum Eintritt der Beobachtungsparameter. Wurden Atipamezol, Yohimbin oder Etilefrin appliziert, erfasste man die Zeit zwischen der Gabe der Antidota bzw. des Kreislaufstimulans und der jeweiligen Ereignisse. Folgende Beobachtungsparameter wurden während der Aufwachphase berücksichtigt.

Erste Bewegung:

Dazu zählten auch kleinste Bewegungen wie z.B. Blinzeln mit den Augenlidern.

Brustlage:

Es war dem Pavian noch nicht möglich sich aufzurichten.

Sitzen:

Der Pavian setzte sich.

Sicher stehen:

Der Pavian stand auf allen vier Gliedmaßen.

Sicher laufen:

Dem Pavian war es möglich sicher am Boden zu laufen. Meist konnte auch zusätzlich ein sicheres Hochklettern am Käfiggitter beobachtet werden.

Aufmerksamkeit und vollständiges Reaktionsvermögen:

Der Pavian war wach, die Augen waren vollständig geöffnet, es war nicht mehr möglich sich dem Tier ohne Gefahr anzunähern.

3.3 Angewandte statistische Methoden

Die im Rahmen der Analyse der Ergebnisse verwendeten statistischen Verfahren gliedern sich in die beiden Hauptbereiche der deskriptiven Statistik sowie der Teststatistik.

Zur deskriptiven Analyse der gewonnenen Ergebnisse wurden in der Untersuchungsreihe zur Wirkung der „Hellabrunner Mischung“ (Abschnitt A) sowie in den Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislaufstimulans (Abschnitt B) für alle gemessenen Parameter die arithmetischen Mittelwerte (Mean) und deren Standardabweichungen (\pm SD) berechnet. Außerdem wurde zusätzlich der Standardfehler (\pm SEM) angegeben, der sich aus der Standardabweichung ergibt und einen weiteren Indikator der Streuung der Einzelwerte um das arithmetische Mittel darstellt. Die beschreibenden Darstellungen erfolgen zumeist tabellarisch und werden gegebenenfalls um Graphiken ergänzt.

Für die inferenzstatistischen Beurteilungen, d.h. dem Rückschluss der auf der Basis der stichprobenartig gewonnenen empirischen Befunde auf einen allgemeinen Gültigkeitsbereich, kamen verschiedene Verfahren zur Anwendung, die jeweils mit der Statistiksoftware SPSS (Version 11.5, 2003) durchgeführt worden sind. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Untersuchungen wurden fast ausschließlich nichtparametrische Testverfahren eingesetzt, zumal die für die Anwendung klassischer statistischer Prüfmethode notwendige Voraussetzung der Normalverteilung meist nicht nachweisbar ist. Um einen empirischen Befund vom Zufall abzugrenzen und damit seine statistische Signifikanz zu evaluieren, wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ definiert.

Zu erwähnen ist, dass alle Tiere bei denen es während des Versuchsablaufes zu Besonderheiten (vorzeitiges Erwachen, keine ausreichende Toleranz) oder zu technischen Fehlern (Nachdosierung aufgrund mangelhafter Injektion oder zu geringer Dosierung der „HM“, externe Störungen während der Anästhesie) kam, nicht in die Berechnungen einbezogen wurden.

Folgende statistische Testmethoden sind im Einzelnen durchgeführt worden.

Mann-Whitney-U-Test:

Dieser nichtparametrische Test für zwei unabhängige Stichproben wurde in Abschnitt A zur Beurteilung der Tiefe der Immobilisation (mit den Ausprägungen „ausreichend für kleinere Eingriffe“ bzw. „ausreichend für Op. Eingriffe“) in Bezug zur verabreichten Menge der „HM“ angewandt.

Cochrans-Q-Test:

Der Cochrans-Q-Test wurde bei der Reflex- sowie Relaxationsbeurteilung (Abschnitt A) durchgeführt. Hier werden mehr als zwei abhängige Stichproben (3 Messzeitpunkte) bezüglich einer dichotomen Variablen (Reflex auslösbar/nicht auslösbar oder relaxiert/nicht relaxiert) miteinander verglichen und überprüft, ob über die Messzeitpunkte hinweg die Anteile der dichotomen Ausprägungen konstant bleiben oder einer signifikanten Änderung unterliegen.

Varianzanalyse mit Messwiederholung:

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde zur Beurteilung der Veränderung der physiologischen Parameter im Verlauf der Seitenlage herangezogen (Abschnitt A). Es wurden dabei eventuell vorhandene signifikante Unterschiede über alle Messtermine hinweg bzgl. der jeweils durchschnittlichen physiologischen Werte überprüft. Dabei fungieren die einzelnen Tiere als Fälle und die Messzeitpunkte als Faktorstufen. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund der sehr lückenhaften Werte zu den einzelnen Terminen (Gründe siehe Kapitel 4, Diskussion) und der nicht überprüfaren Normalverteilung nur eingeschränkt verwendbar und werden darum durch deskriptive statistische Kennzahlen untermauert.

Kruskal-Wallis-H-Test:

Dieser Test für mehr als zwei unabhängige Stichprobenvariablen aus einer Grundgesamtheit mit unbekannter Verteilungsfunktion (Büning u. Trenkler 1994) wurde in den Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislaufstimulans angewendet. Durch dieses Testverfahren konnten die 3 Pharmaka jeweils bzgl. des Zeitpunkts der ersten Bewegung, des ersten Sitzens, und der vollen Aufmerksamkeit miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede getestet werden.

Scatterdiagramme (Streuungsdiagramme/Punktwolke) und Spearman-Korrelationskoeffizient:

Streuungsdiagramme wurden als graphische Darstellung gewählt, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen der „HM“- Dosierung und der Immobilisationsdauer bzw. der Geschwindigkeit des Erwachens optisch beurteilen zu können.

Zusätzlich wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, der Aussagen darüber macht, wie eng der lineare statistische Zusammenhang zwischen den beiden Größen „Aufwachzeit“ und „Dosierung der „HM“ ist (Harms 1998).

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Verhalten der Tiere vor Untersuchungsbeginn

Von den 52 Pavianen, die zur Untersuchung in den Vorkäfig eingesperrt wurden, war bei 30 Tieren ein unruhiges Verhalten zu beobachten. 22 Tiere saßen ruhig im Käfig.

3.4.2. Dosierung der „Hellabrunner Mischung“

Wie bereits beschrieben, wurden 52 Mantelpaviane immobilisiert. 32 Tiere waren adult und 20 juvenil. Unter den adulten waren 10 Tiere männlich und 22 Tiere weiblich. Von den juvenilen waren 15 männlich und 5 weiblich. Die „HM“ wurde nach dem Schätzwert verabreicht. Die Gewichtsbestimmung der Paviane erfolgte während der Seitenlage. Bei den Tieren 18, 19 sowie 30 konnte das tatsächliche Körpergewicht nicht bestimmt werden, da es zu keiner ausreichenden Immobilisation kam und es somit nicht möglich war sich den Tieren ohne Gefahr anzunähern. Bei den übrigen 49 Tieren zeigte sich, dass nur bei 8 Tieren (Tier Nr.: 5, 8, 16, 25, 31, 33, 35, 47) mit einer Genauigkeit von $\pm 10\%$ geschätzt worden war. Das Gewicht von 36 Pavianen wurde deutlich überschätzt, und 5 Paviane (Tier Nr.: 4, 24, 34, 41, 42) wurden unterschätzt. Somit lag die Dosierungsbreite der „HM“ in einem Bereich zwischen 0,017 ml/kg Körpergewicht (Tier Nr.: 24, 41) und 0,079 ml/kg Körpergewicht (Tier Nr.: 11). D.h. 2 Tiere wurden, wenn man von der optimalen Dosierung 0,03 ml/kg Körpergewicht (entspricht 100 %) ausgeht um 57 % unterdosiert und ein Tier sogar 266 %ig überdosiert. 37 Tiere liegen in einem Bereich zwischen 0,03 ml/kg Körpergewicht $\pm 50\%$. Genaue Angaben zu den einzelnen Dosierungen und der Geschlechts- sowie Gewichtsverteilung sind in Tabelle 3.6 sowie in Abbildung 3.2 ersichtlich.

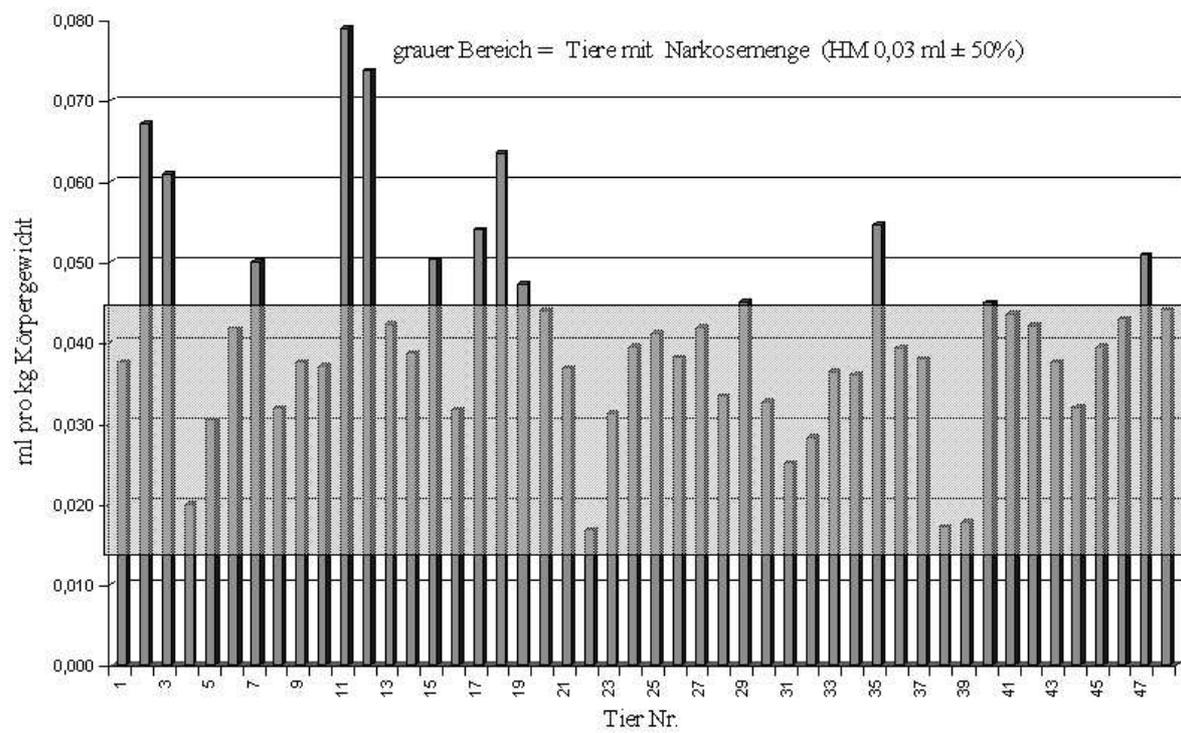


Abbildung 3.2: Verabreichte Menge an „HM“ umgerechnet auf Kilogramm Körpergewicht.

Tabelle 3.6: Verhalten der Tiere vor Untersuchungsbeginn und Dosierung der „HM“²

Nr.	Alter	Geschlecht	Verhalten	Tats.kg	„HM“ ml gegeben	„HM“ ml / kg
1	adult	1,0	ruhig	8,0	0,30	0,038
2	adult	1,0	unruhig	13,4	0,90	0,067
3	adult	1,0	unruhig	13,8	0,84	0,061
4	adult	1,0	ruhig	25,0	0,50	0,020
5	adult	1,0	ruhig	9,9	0,30	0,030
6	adult	1,0	unruhig	7,2	0,30	0,042
7	adult	1,0	unruhig	13,8	0,69	0,050
8	adult	1,0	ruhig	11,3	0,36	0,032
9	adult	1,0	unruhig	7,2	0,27	0,038
10	adult	1,0	ruhig	11,6	0,43	0,037
11	adult	0,1	unruhig	11,4	0,90	0,079
12	adult	0,1	unruhig	12,2	0,90	0,074
13	adult	0,1	ruhig	7,8	0,33	0,042
14	adult	0,1	ruhig	13,2	0,51	0,039
15	adult	0,1	unruhig	13,7	0,69	0,050
16	adult	0,1	ruhig	12,3	0,39	0,032
17	adult	0,1	unruhig	10,0	0,54	0,054
18	adult	0,1	unruhig		1,08	
19	adult	0,1	unruhig		0,54	
20	adult	0,1	unruhig	14,2	0,90	0,063
21	adult	0,1	unruhig	12,7	0,60	0,047
22	adult	0,1	unruhig	13,0	0,57	0,044
23	adult	0,1	ruhig	24,5	0,09	0,036
24	adult	0,1	ruhig	12,0	0,20	0,017
25	adult	0,1	ruhig	7,7	0,24	0,031
26	adult	0,1	unruhig	15,2	0,60	0,039
27	adult	0,1	unruhig	14,6	0,60	0,041
28	adult	0,1	unruhig	14,2	0,54	0,038
29	adult	0,1	unruhig	14,3	0,60	0,042
30	adult	0,1	ruhig		0,90	
31	adult	0,1	ruhig	13,5	0,45	0,033
32	adult	0,1	unruhig	8,0	0,36	0,045
33	juvenil	1,0	ruhig	2,3	0,08	0,033
34	juvenil	1,0	ruhig	3,0	0,08	0,025
35	juvenil	1,0	ruhig	5,3	0,15	0,028
36	juvenil	1,0	unruhig	3,3	0,12	0,036
37	juvenil	1,0	ruhig	5,0	0,18	0,036
38	juvenil	1,0	unruhig	4,4	0,24	0,055
39	juvenil	1,0	ruhig	6,1	0,24	0,039
40	juvenil	1,0	ruhig	9,5	0,36	0,038
41	juvenil	1,0	ruhig	7,0	0,12	0,017
42	juvenil	1,0	ruhig	5,1	0,09	0,018
43	juvenil	1,0	unruhig	4,9	0,22	0,045
44	juvenil	1,0	unruhig	6,9	0,30	0,043
45	juvenil	1,0	unruhig	5,7	0,24	0,042
46	juvenil	1,0	unruhig	4,8	0,18	0,038
47	juvenil	1,0	ruhig	7,5	0,24	0,032
48	juvenil	0,1	unruhig	3,8	0,15	0,039
49	juvenil	0,1	unruhig	7,0	0,30	0,043
50	juvenil	0,1	unruhig	5,9	0,30	0,051
51	juvenil	0,1	unruhig	5,1	0,22	0,044
52	juvenil	0,1	unruhig	3,7	0,24	0,065

² 1,0 = männlich, 0,1 = weiblich

3.4.3 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt A-

„Untersuchungsreihe zur Wirkung der „Hellabrunner Mischung““

3.4.3.1 Einleitungsphase

Die Einleitungsphase konnte bei allen 52 Pavianen beobachtet werden. Eine erste Ataxie war nach $3,04 \pm 1,31$ Minuten ($n=52$) zu beobachten. Nach $5,25 \pm 2,40$ Minuten ($n=52$) nahmen die Paviane eine Brustlage ein. Die Möglichkeit, sich dem Pavian anzunähern, das heißt eine Seitenlage, war im Durchschnitt nach $7,16 \pm 3,31$ Minuten ($n=47$) erreicht. Der Parameter „Seitenlage“ konnte bei den Tieren 12, 18, 19, 29 und 30 nicht in die statistische Berechnung miteinbezogen werden, da sich die Tiere zwar in Seitenlage befanden, aber noch auf äußere Einwirkungen reagierten, dies änderte sich auch nicht im späteren Verlauf der Immobilisation.

Tabelle 3.7: Einleitungsphase³

Nr.	Alter	Geschl.	Tats.kg	„HM“ ml	„HM“ml/kg	Ataxie	Brustlage	Seitenlage	Bes.
1	adult	1,0	8,0	0,30	0,038	0:01:58	0:02:30	0:04:38	
2	adult	1,0	13,4	0,90	0,067	0:02:40	0:03:50	0:04:50	
3	adult	1,0	13,8	0,84	0,061	0:01:00	0:02:14	0:03:00	
4	adult	1,0	25,0	0,50	0,020	0:02:30	0:04:49	0:05:08	✓
5	adult	1,0	9,9	0,30	0,030	0:02:58	0:04:38	0:03:00	
6	adult	1,0	7,2	0,30	0,042	0:03:00	0:06:56	0:09:00	
7	adult	1,0	13,8	0,69	0,050	0:02:20	0:03:00	0:04:32	
8	adult	1,0	11,3	0,36	0,032	0:02:30	0:03:00	0:05:00	
9	adult	1,0	7,2	0,27	0,038	0:03:47	0:04:14	0:06:41	
10	adult	1,0	11,6	0,43	0,037	0:04:05	0:06:17	0:11:00	
11	adult	0,1	11,4	0,90	0,079	0:02:01	0:03:00	0:04:30	
12	adult	0,1	12,2	0,90	0,074	0:03:45	0:04:39	(0:06:41)	✓
13	adult	0,1	7,8	0,33	0,042	0:01:42	0:03:38	0:05:18	
14	adult	0,1	13,2	0,51	0,039	0:01:00	0:02:20	0:03:00	
15	adult	0,1	13,7	0,69	0,050	0:03:10	0:07:20	0:11:00	
16	adult	0,1	12,3	0,39	0,032	0:02:12	0:03:30	0:10:00	
17	adult	0,1	10,0	0,54	0,054	0:02:00	0:03:02	0:06:28	
18	adult	0,1		1,08		0:06:55	0:12:10	(0:13:55)	✓
19	adult	0,1		0,54		0:05:07	0:08:57	(0:13:08)	✓
20	adult	0,1	14,2	0,90	0,063	0:04:33	0:05:08	0:08:48	
21	adult	0,1	12,7	0,60	0,047	0:03:33	0:03:59	0:07:52	
22	adult	0,1	13,0	0,57	0,044	0:02:15	0:02:53	0:03:19	
23	adult	0,1	24,5	0,09	0,036	0:02:44	0:05:33	0:10:00	
24	adult	0,1	12,0	0,20	0,017	0:02:40	0:08:00	0:19:30	
25	adult	0,1	7,7	0,24	0,031	0:04:50	0:06:50	0:11:50	
26	adult	0,1	15,2	0,60	0,039	0:03:07	0:09:00	0:09:03	
27	adult	0,1	14,6	0,60	0,041	0:04:48	0:07:30	0:07:41	
28	adult	0,1	14,2	0,54	0,038	0:03:09	0:05:56	0:08:48	
29	adult	0,1	14,3	0,60	0,042	0:06:06	0:08:00	(0:11:25)	✓
30	adult	0,1		0,90		0:06:17	0:08:42	(0:10:58)	✓
31	adult	0,1	13,5	0,45	0,033	0:05:09	0:05:18	0:09:00	
32	adult	0,1	8,0	0,36	0,045	0:02:21	0:04:13	0:04:58	
33	juvenil	1,0	2,3	0,08	0,033	0:01:24	0:02:10	0:03:00	
34	juvenil	1,0	3,0	0,08	0,025	0:01:25	0:02:06	0:03:13	
35	juvenil	1,0	5,3	0,15	0,028	0:06:11	0:12:31	0:15:00	
36	juvenil	1,0	3,3	0,12	0,036	0:01:00	0:01:30	0:02:00	
37	juvenil	1,0	5,0	0,18	0,036	0:02:30	0:04:00	0:04:38	
38	juvenil	1,0	4,4	0,24	0,055	0:00:10	0:02:00	0:02:55	
39	juvenil	1,0	6,1	0,24	0,039	0:04:50	0:05:30	0:08:00	
40	juvenil	1,0	9,5	0,36	0,038	0:03:00	0:05:00	0:08:00	
41	juvenil	1,0	7,0	0,12	0,017	0:03:16	0:09:15	0:10:00	
42	juvenil	1,0	5,1	0,09	0,018	0:01:51	0:05:53	0:07:41	
43	juvenil	1,0	4,9	0,22	0,045	0:02:00	0:03:54	0:04:50	
44	juvenil	1,0	6,9	0,30	0,043	0:03:00	0:07:00	0:10:00	
45	juvenil	1,0	5,7	0,24	0,042	0:01:24	0:06:24	0:09:24	
46	juvenil	1,0	4,8	0,18	0,038	0:03:38	0:08:13	0:09:00	
47	juvenil	1,0	7,5	0,24	0,032	0:01:24	0:07:24	0:09:24	
48	juvenil	0,1	3,8	0,15	0,039	0:03:08	0:04:00	0:05:00	
49	juvenil	0,1	7,0	0,30	0,043	0:02:28	0:03:00	0:03:26	
50	juvenil	0,1	5,9	0,30	0,051	0:05:00	0:11:00	0:12:00	
51	juvenil	0,1	5,1	0,22	0,044	0:02:00	0:03:00	0:03:50	
52	juvenil	0,1	3,7	0,24	0,065	0:04:00	0:07:00	0:09:00	
Mean						0:03:04	0:05:25	0:07:16	
±SD						0:01:31	0:02:40	0:03:31	
n						52	52	47	
±SEM						00:00:13	00:00:22	00:00:31	

Mean = Durchschnitt

n = Anzahl der messbaren Tiere

✓ = Tiere bei denen es während der Seitenlage zu Besonderheiten kam

³ 1,0 = männlich 0,1 = weiblich

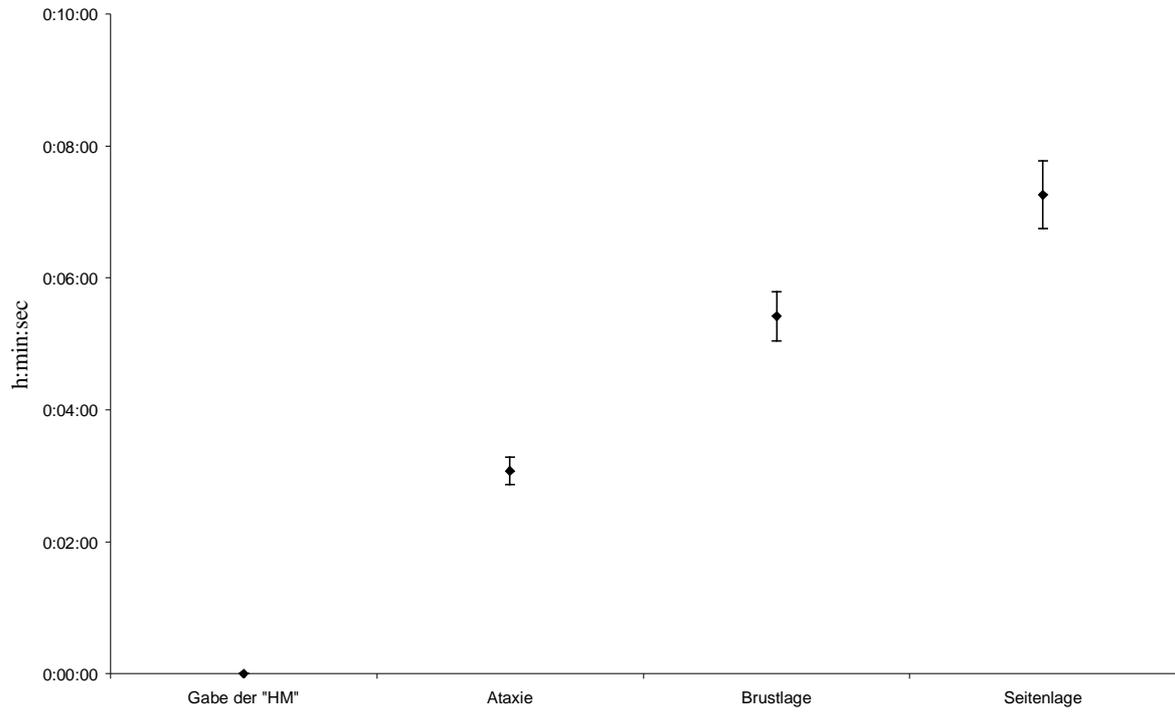


Abbildung 3. 3: Zeitlicher Verlauf der Einleitungsphase* ♦

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

♦ Bezugspunkt für die Zeitangaben = Zeitpunkt der Injektion der „HM“ (t=0)

3.4.3.2 Immobilisationsphase

Nachfolgend werden die Tiere 18, 19 und 30 nicht berücksichtigt, da diese Tiere nicht ausreichend immobilisiert waren, und es somit nicht möglich war, Parameter zu erheben. Auch die Paviane 12 und 29 werden gesondert behandelt, da Nachdosierungen während der Untersuchung nötig waren. Weiterhin sind die Tiere 5, 6, 8, 25, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 47, 50, 51 und 52 ebenfalls nicht enthalten, da auch hier während der Seitenlage keine Messungen durchgeführt wurden, weil dies Tiere waren, welche in einen anderen Zoo gebracht werden sollten, und aus technischen Gründen die Möglichkeit zur Bestimmung der einzelnen Parameter nicht gegeben war. Auch das Tier Nr. 24 war ein Transporttier. Allerdings konnten hier, im Gegensatz zu den anderen Transporttieren, Messungen durchgeführt werden. Die Dauer sowie die Tiefe der Sedation waren hingegen bei allen 52 Mantelpavianen zu beobachten.

3.4.3.2.1 Dauer und Tiefe der Immobilisation

Dauer der Immobilisation:

Als Immobilisationsdauer wurde der Zeitraum zwischen dem Niedergehen des Tieres und der Antagonisteninjektion bzw. der ersten Reaktion der Tiere, falls kein Antidot verabreicht wurde, bezeichnet. Die Immobilisationsdauer der Tiere, denen ein Antagonist verabreicht wurde, richtete sich jeweils nach dem benötigten Behandlungszeitraum. Die Dauer des Eingriffes wurde also selbst bestimmt und lag in einem Bereich zwischen 4,13 Minuten (Tier Nr. 25, Atipamezol Gruppe) und 53,42 Minuten (Tier Nr.13, Yohimbin Gruppe). In der Kontrollgruppe, also der Gruppe der Tiere denen kein Antidot verabreicht wurde, lag die mittlere Dauer der Immobilisation bei $49,54 \pm 20,22$ Minuten (n=10).

Tiefe der Immobilisation:

Die Tiefe konnte bei allen 52 Pavianen beurteilt werden. Dabei fiel auf, dass das Stadium 3, das heißt, das Stadium in dem Op. Eingriffe möglich waren, bei 39 Tieren eintrat, dies sind 75 % der Untersuchten. 10 Tiere (19 %) kamen in das Stadium 2. Bei diesen war die Muskelrelaxation voll ausgeprägt und kleinere chirurgische Eingriffe sowie das Greifen war möglich. Nur 3 von 52 Pavianen (6 %) (Tier Nr.: 18,19,30) waren unzureichend sediert, es handelte sich ausschließlich um adulte.

Bei keinem Pavian wurde die Sedation als zu tief und damit als lebensgefährlich beurteilt.

Um fest zu stellen ob die Tiefe der Immobilisation die unterschiedliche Dosierung der „HM“ widerspiegelt, wurde der Mann-Whitney-U-Test für 2 unabhängige Stichproben durchgeführt (Tabelle 3.9).

Die Tiere 18, 19 und 30 konnten nicht in die Auswertungen mit einbezogen werden, da bei diesen eine Gewichtsbestimmung und somit auch eine genaue Dosierungsermittlung nicht möglich war.

Es stellte sich heraus, dass die Tiefe 2 im Durchschnitt auf niedrigeren Dosen beruhte als die Tiefe 3. Allerdings bewegte sich der Unterschied zwischen den beiden Durchschnittswerten nur in einem Bereich von 0,002 ml pro Kilogramm (Abbildung 3.4). Somit gab es zwischen den Dosierungsdurchschnittswerten der Tiere, die sich in einem tiefen Immobilisationsstadium (3) sowie der Tiere, die sich in einem etwas oberflächlichen Stadium (2) befanden, keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p \geq 0,05$). Es besteht also offensichtlich kein ermittelbarer Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosierung der „HM“ und der Tiefe der Sedation.

Tabelle 3.8: Tiefe der Immobilisation

Nr.	Alter	Geschl.	kg	"HM" ml	„HM“ ml / kg	Tiefe ⁴
1	adult	1,0	8,0	0,30	0,038	3
2	adult	1,0	13,4	0,90	0,067	3
3	adult	1,0	13,8	0,84	0,061	3
4	adult	1,0	25,0	0,50	0,020	2
5	adult	1,0	9,9	0,30	0,030	3
6	adult	1,0	7,2	0,30	0,042	3
7	adult	1,0	13,8	0,69	0,050	3
8	adult	1,0	11,3	0,36	0,032	3
9	adult	1,0	7,2	0,27	0,038	3
10	adult	1,0	11,6	0,54	0,037	3
11	adult	0,1	11,4	0,90	0,079	2
12	adult	0,1	12,2	0,90	0,074	3
13	adult	0,1	7,8	0,33	0,042	3
14	adult	0,1	13,2	0,51	0,039	3
15	adult	0,1	13,7	0,69	0,050	2
16	adult	0,1	12,3	0,39	0,032	2
17	adult	0,1	10,0	0,54	0,054	3
18	adult	0,1		1,08		1
19	adult	0,1		0,54		1
20	adult	0,1	14,2	0,90	0,063	3
21	adult	0,1	12,7	0,60	0,047	3
22	adult	0,1	13,0	0,57	0,044	2
23	adult	0,1	24,5	0,09	0,036	3
24	adult	0,1	12,0	0,20	0,017	2
25	adult	0,1	7,7	0,24	0,031	3
26	adult	0,1	15,2	0,60	0,039	3
27	adult	0,1	14,6	0,60	0,041	3
28	adult	0,1	14,2	0,54	0,038	3
29	adult	0,1	14,3	0,60	0,042	2
30	adult	0,1		0,90		1
31	adult	0,1	13,5	0,45	0,033	3
32	adult	0,1	8,0	0,36	0,045	2
33	juvenil	1,0	2,3	0,08	0,033	3
34	juvenil	1,0	3,0	0,08	0,025	3
35	juvenil	1,0	5,3	0,15	0,028	3
36	juvenil	1,0	3,3	0,12	0,036	3
37	juvenil	1,0	5,0	0,18	0,036	3
38	juvenil	1,0	4,4	0,24	0,055	3
39	juvenil	1,0	6,1	0,24	0,039	3
40	juvenil	1,0	9,5	0,36	0,038	3
41	juvenil	1,0	7,0	0,12	0,017	2
42	juvenil	1,0	5,1	0,09	0,018	3
43	juvenil	1,0	4,9	0,22	0,045	3
44	juvenil	1,0	6,9	0,30	0,043	3
45	juvenil	1,0	5,7	0,24	0,042	3
46	juvenil	1,0	4,8	0,18	0,038	3
47	juvenil	1,0	7,5	0,24	0,032	3
48	juvenil	0,1	3,6	0,15	0,039	3
49	juvenil	0,1	7,0	0,30	0,043	3
50	juvenil	0,1	5,9	0,30	0,051	2
51	juvenil	0,1	5,1	0,24	0,044	3
52	juvenil	0,1	3,7	0,24	0,065	3

⁴Immobilisationsstadium: 1=unzureichend sediert, 2=ausreichend für kleine Eingriffe, 3=Op. Eingriffe möglich
1,0 = männlich
0,1 = weiblich

Tabelle 3.9: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Testes bezüglich der Immobilisationstiefe

Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
0,931	0,932

Bemerkungen zu Tabelle 3.9:

Sowohl die asymptotische Signifikanz als auch die aufgrund der kleinen Fallzahlen automatisch von SPSS ausgegebene exakte Signifikanz deuten auf eine nicht signifikante Beziehung zwischen der Dosis der „HM“ und der Tiefe der Immobilisation hin ($p \geq 0,05$).

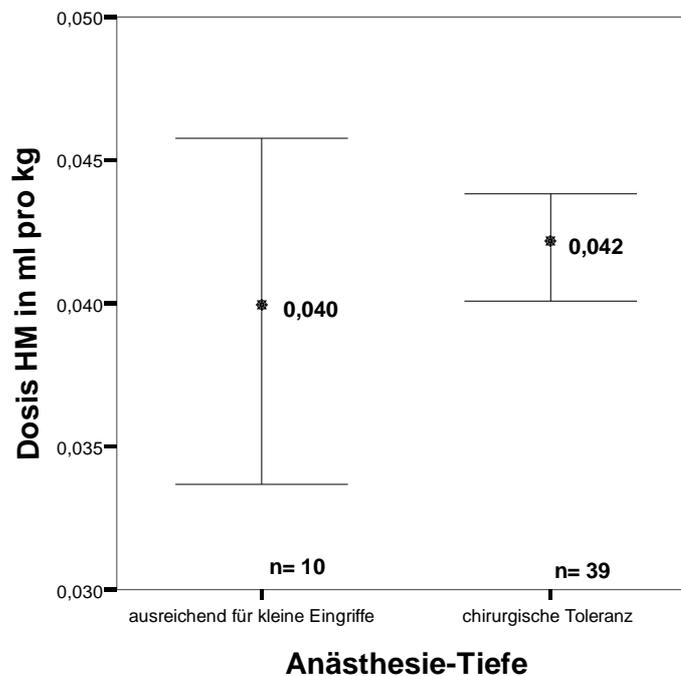


Abbildung 3.4: Dosierungsdurchschnittswerte der „HM“ im Bezug zur Immobilisationstiefe (die grafische Darstellung wurde aus dem SPSS-Statistikprogramm, Version 11.5 übernommen)

3.4.3.2.2 Herz-Kreislauf-System

Pulsfrequenz:

Die durchschnittliche Pulsfrequenz im Verlauf der Seitenlage lag bei $89 \pm 5,09$ Schlägen pro Minute. Die höchsten Werte von 104 ± 17 Schlägen pro Minute ($n=13$) konnten 4 Minuten nach Beginn der Seitenlage gemessen werden. 36 Minuten nach Eintritt der Seitenlage lag nur noch ein Puls von 83 ± 12 Schlägen pro Minute vor ($n = 9$).

Bereits in den ersten 10 Minuten konnte eine deutliche Absenkung der Pulsfrequenz von 104 ± 17 auf 90 ± 15 beobachtet werden. Im weiteren Verlauf blieb dann der Puls auf einem Level von durchschnittlich 86 ± 12 Schlägen pro Minute relativ konstant. Signifikante Unterschiede der Pulsfrequenzen über alle 17 messbaren Zeitpunkte hinweg konnten nicht festgestellt werden.

Tabelle 3.10: Pulsfrequenz pro Minute während der Seitenlage[□]

Nr.	Minuten nach Beginn des Seitenlage																
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
1	121		111	106	101		99	98	96	95				97			
2											94	94	93	95	93	92	92
3							83	80	80	77	76	72	71	69	68	69	69
4				86					107					94			
7							87	96	95	94	93	93			89	89	
9			80	78	77	76	75										
10	92	91	91	91		90	88	87	87								
11										105	105	106	103	92	101	97	85
13							80	74	77	76	76	76	73	72	72	72	70
14	100	98	96	95	93	87	90	86	83	84	81	79	78	74	75	73	
15	94	95	90	87	87	87	85	90	84	85	88						
16	90	91	90	90	92	92	92										
17	108	107	106	106	105	104	103										
20	79		73	72	70	69	69	70	68	68	68						
21				79	80	78	78	76	75								
22		89	86	83	83	82	80	79									
23			29	98	64	98	65	86	93	93	56						
24				101	100	98	97	96	95		94				95		93
26		81	84	82	82	79	79	78	78	77	77	76					
27		68	68	70	71	69	69	70									
28						84	81	86	84	83							
31	106	103	104	100	99	97	94	94									
32							73		89	87	90	90	89	89			
33	128	128	125	125	124	120	109	105	103	104	100						
34	128	126	125	121	119	118	115	114	113	111	110	109	107	108	105	103	102
35		86		92	90	88	88	87	88								
36	112	108	101	97	98	88	88	88	86	89	89	85	83	82	82	82	82
37		86	75		70	69		68									
41	76	74	77	74	77	76	78										
42			96	98	96	96	98	97	97		96	95	95	97	97		
46			93	93	92	92	91	90	89	90	88	87	87	87	87		
48		89	83	87	85	80	80	77	76	78	75	83	70	71	71	71	70
49	114	107	101	98	95	88	85	82	78	78	78	76	73	73			
Mean	104	97	90	92	90	89	86	86	87	87	87	88	86	85	86	83	83
±SD	17	16	20	14	15	13	12	11	12	11	13	11	12	12	12	12	12
n	13	18	22	25	24	26	30	26	24	19	21	15	13	15	13	10	9
±SEM	5	4	4	3	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4

Durchschnittswerte der Seitenlage		
Mean	±SD	±SEM
89	5,09	1,24

Mean = Durchschnitt
±SD = Standardabweichung

n = Anzahl der messbaren Tiere
±SEM = Standardfehler

[□] Leere Kästen: Messwerte konnten zu diesen Zeitpunkten aufgrund verschiedener Besonderheiten nicht erhoben werden (s. Kapitel 4)

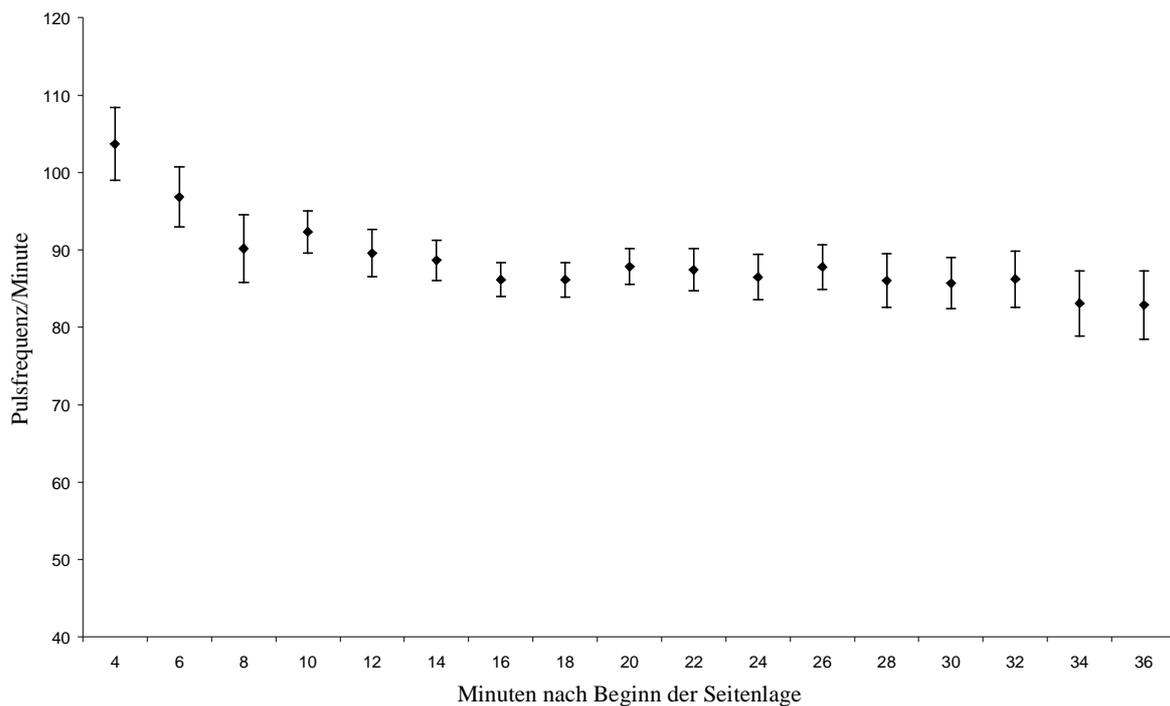


Abbildung 3.5: Pulsfrequenz im Verlauf der Seitenlage* ♦

Pulsqualität:

Die Pulsintensität von 23 Tieren (70 %) wurde als schwach beurteilt, nur 5 Paviane (15 %) wiesen während der Seitenlage einen kräftigen Puls auf. Bei 4 Tieren (Nr. 17, 26, 28, 46) (12 %) war der Puls zu Beginn schwach und wurde im Verlauf der Seitenlage immer kräftiger. Der Pavian Nr. 31 zeigte anfangs einen kräftigen Puls, der bei der 2. Messung nur noch als schwach beurteilt werden konnte. Bei allen 33 messbaren Mantelpavianen war die Pulswelle regelmäßig und gleichmäßig.

Blutdruck:

Während der Seitenlage wurde der systolische sowie der diastolische Blutdruck gemessen. Dabei lag der diastolische Blutdruck durchschnittlich bei 48 ± 12 mmHg und der systolische Blutdruck bei 99 ± 13 mmHg ($n = 32$). Es waren keine deutlichen Blutdruckschwankungen erkennbar. Signifikante Unterschiede zwischen den Blutdruckwerten nach 4 Minuten und nach 36 Minuten waren nicht ermittelbar. Bei dem Tier Nr. 28 konnten während der

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Zeitpunkt des Beginns der Seitenlage $t=0$

Seitenlage keine Werte erhoben werden, da bei diesem Tier das Blutdruckmessgerät einen Funktionsausfall hatte. Somit standen nur 32 Paviane zur Verfügung.

Tabelle 3.11: Systolischer und diastolischer Blutdruck während der Seitenlage in mmHg[□]

Nr.	Minuten nach Beginn der Seitenlage (s = systolisch, d = diastolisch)																																					
	4s	4d	6s	6d	8s	8d	10s	10d	12s	12d	14s	14d	16s	16d	18s	18d	20s	20d	22s	22d	24s	24d	26s	26d	28s	28d	30s	30d	32s	32d	34s	34d	36s	36d				
1	90	50					90	60							90	50	90	50																				
2																			120	80	120	70			120	80	120	70	110	70	120	70	120	70				
3											130	90	120	90	110	90	110	80	110	70	100	70	110	60	100	70	100	70	100	60	100	60						
4																			120		110	120																
7															100	60	90	60				90	60	90	60					90	70	90	60	90	60			
9					110	80	110	70	100	70	110	60	110	60	110	70																						
10	120	70			110	70	110	60	100	60	100	60	100	60	100	60	100	60	100	50	90	50	90	50														
11																			110	70			100	80	120	90	100	90	110	80	100	70	100	80				
13											120	80	100	80	100	70	100	70	100	60	100	60			90	50	90	50	90	50	90	50	90	50				
14			100	70	100	70	100	70			110	70	110	70	110	70	110	60	100	70	110	70	100	70														
15	90	60	80	60	90	60			90	70	90	70	90	60																								
16			90	70	90	60	100	60																														
17	120	90			130	100	120	100	130	100	120	100	120	100	130	90																						
20							90	50	90	50	90	50	90	50	90	50	90	50	90	50	90	50																
21							90	70	90	70			90	70	90	60	90	60																				
22					80	60	80	60							80	60	80	60	80	60	80	60																
23					90	60	90	60	90	70	90	70	90	60			100	60	100	70	90	70																
24																																			90	80		
26					90	50	90	50	90	50	90	50	90	50	90	50	90	50																				
27					120	80	120	90	130	90	130	90	120	80	120	80	110	70																				
31									90	50	80	60	90	50	90	50	90	50																				
32														100	70	100	70	100	60	100	60	90	60															
33									90	50	90	50	90	50	80	50	80	50	80	50	80	50	80	50														
34					100	60	100	70	110	70	110	60	100	60	100	60	90	70	100	50	100	60	90	50	90	60	90	50	90	60	90	50						
35							90	50	90	50	90	50	90	50	90	50	80	50																				
36	100	50	100	50	110	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	
37							80	50	90	50	90	50	80																									
41			110	70	110	60	110	60	100	50	100	70	100	50																								
42					110	70	110	80	110	70	110	70	100	60	100	60	100	60																				
46			100	70	100	60	90	60			90	60	90	50	90	50	80	50																				
48																	80	50				80	50	70	50	70	50	70	50	80	50							
49			100	60	100	60	100	70	100	60	110	70	100	70																								
Mean	104	64	99	64	102	66	98	64	99	63	102	66	99	63	99	62	93	58	99	61	98	60	96	59	101	67	95	63	97	63	98	62	98	70				
±SD	15	17	10	7	13	12	12	14	13	15	14	15	11	14	12	13	10	9	11	10	13	9	12	11	20	16	16	16	12	12	12	8	17	10				
n	5	5	8	8	17	17	21	21	18	18	21	21	23	22	21	21	21	21	13	13	13	12	9	8	7	6	6	6	6	6	6	5	4	3				
±SEM	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	2	1

Durchschnittswerte der Seitenlage		
Mean sys 4-36'	±SD	±SEM
99	13	4
Mean dia 4-36'	±SD	±SEM
48	12	4

Mean = Durchschnitt
±SD = Standardabweichung

n = Anzahl der messbaren Tiere
±SEM = Standardfehler

□ Leere Kästen: Messwerte konnten zu diesen Zeitpunkten aufgrund verschiedener Besonderheiten nicht erhoben werden (s. Kapitel 4).

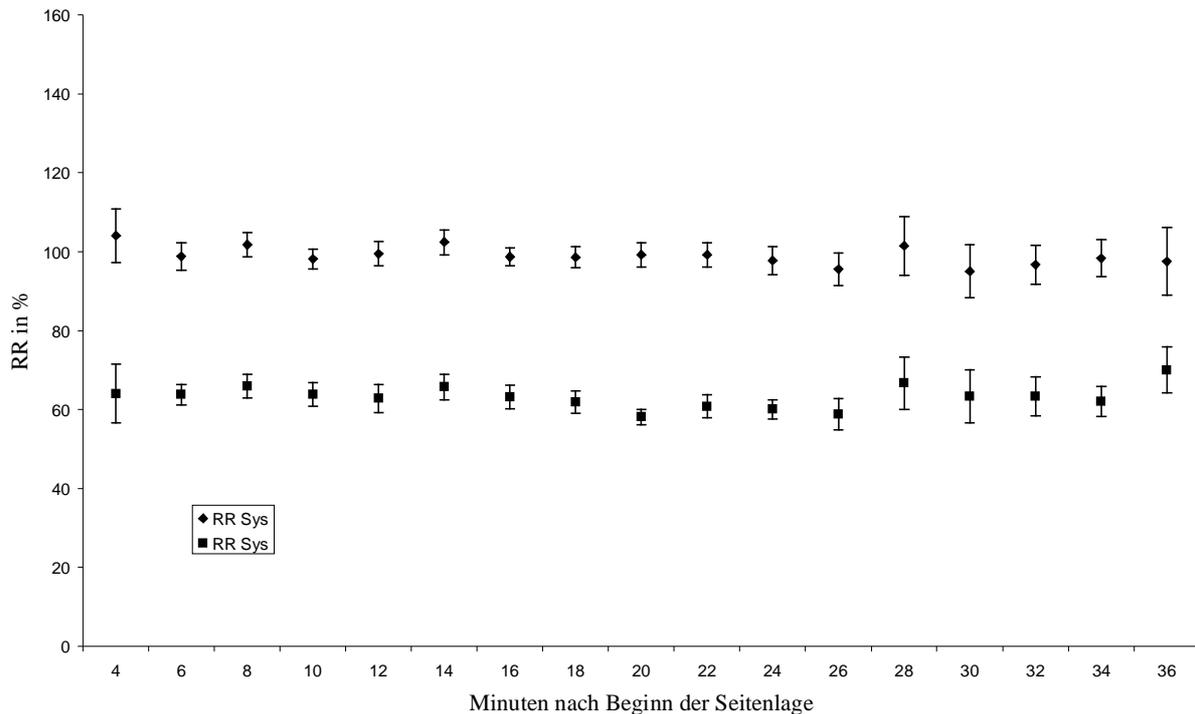


Abbildung 3.6: Durchschnittswerte von Systole und Diastole*♦

Schleimhäute und kapilläre Füllungszeit:

Bei 32 Mantelpavianen konnte die Farbe der Maulschleimhaut als blassrosa beurteilt werden. Nur ein Tier (Nr. 14) wies eine unphysiologisch weiße Maulschleimhaut auf. Die kapilläre Füllungszeit lag ohne Ausnahme unter 2 Sekunden.

3.4.3.2.3 Atmungssystem

Atemfrequenz:

Durchschnittlich lag die Atemfrequenz bei 40 ± 13 Atemzügen pro Minute ($n = 33$). Die mittlere Atemfrequenz nach 4 Minuten lag bei 49 ± 13 ($n = 6$) und nach 36 Minuten nur noch bei 33 ± 11 ($n = 6$) Zügen in der Minute. Es konnte allerdings nach Durchführung einer Varianzanalyse im Verlauf der Seitenlage keine signifikante Reduzierung der Atemfrequenz festgestellt werden.

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Zeitpunkt des Beginn der Seitenlage $t=0$

Tabelle 3.12: Atemfrequenz pro Minute während der Seitenlage[□]

Nr.	Minuten nach Beginn der Seitenlage																
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
1	64		48			56		52		52							
2											52	48	44	44	52	48	48
3						24	24	24	24	24	24	24	28	24	24	28	
4									33			32					
7								48				48		48			44
9	52	44	44	44	48	44	44										
10				52		52					52						
11										20	20	24	16	20	20	20	20
13							28	32	32	28	28	28	32	32	24	28	
14		32	32	32	32	28	28	28	32	28	28	28	28	28	28	28	28
15		36	40	32	32	40	44	36	36	40	36						
16		24	36	40	36	36	24	32									
17		32	28	28	28	28	28	28	28								
20			48	48	44	44	44	48		44	44	40					
21		24	24	28	28	24	24	24									
22			24	24	24	24	24	20	24								
23			44	40	36	36	32	40	36	36	40						
24					32		32	28					32		32	28	36
26	56	48	52	52	40	48	48	40	44	52	40						
27		36		32	28		24										
28					28	32	28	28	28								
31			16	20	16	20		20									
32							44	44	44	44	44	48					
33		60	56	64	60	68	60	60	64	60	60						
34	56	60	56	68	68	68	72	64	68	68	64	56	60	52	56	60	
35				56		64	60	60	64	64	60						
36		36	36	36	32	36	40	36	36	40	36	36	40	40	36		
37		32			36	40	40	36									
41		40	44	40	32	28	32										
42			64	60	56	64	64	52	56	60	56	52	48	52			
46		52	48	48	52	48	44	44	44	44	40	44	40	44			
48		68	64	64	60	60	60	56	60	52	52	52	52	44			
49	32	32	36	40	28	28	28	28	32	28	28	28	24	24	24		
Mean	49	41	42	43	38	42	39	39	41	44	42	39	37	37	32	34	33
±SD	13	13	13	14	13	15	14	13	14	14	13	11	13	12	13	14	11
n	6	16	20	23	23	25	26	26	19	18	19	15	12	13	10	7	6
±SEM	5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	3	4	5	5

Durchschnittswerte der Seitenlage		
Mean	±SD	±SEM
40	13	4

Mean = Durchschnitt
±SD = Standardabweichung

n = Anzahl der messbaren Tiere
±SEM = Standardfehler

[□] Leere Kästen: Messwerte konnten zu diesen Zeitpunkten aufgrund verschiedener Besonderheiten nicht erhoben werden (s. Kapitel 4).

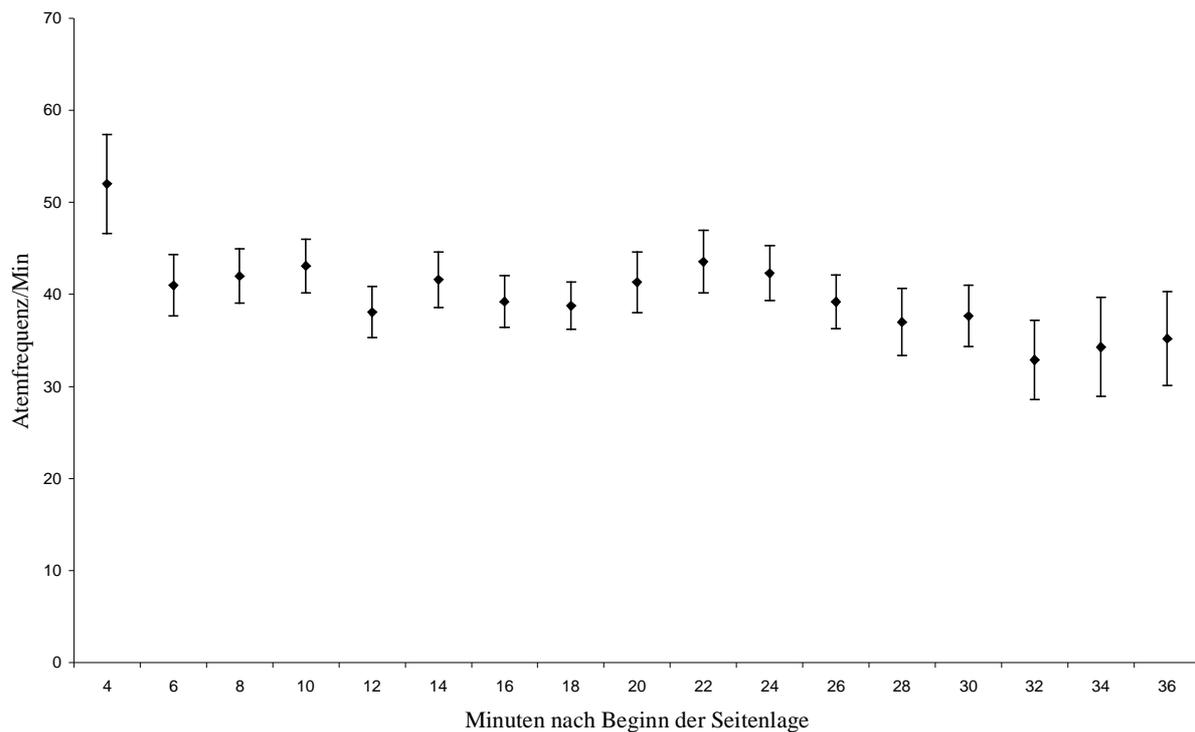


Abbildung 3.7: Atemfrequenz im Verlauf der Seitenlage* ♦

Arterielle Sauerstoffsättigung:

Die arterielle Sauerstoffsättigung lag bei allen messbaren Tieren in einem Bereich zwischen $85 \pm 6 \%$ ($n = 11$) nach 4 Minuten und $89 \pm 4 \%$ ($n = 8$) nach 36 Minuten. Durchschnittlich lag eine arterielle Sauerstoffsättigung von $87 \pm 7 \%$ ($n = 33$) vor. Es waren keine signifikanten Schwankungen erkennbar.

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Zeitpunkt des Beginn der Seitenlage $t=0$

Tabelle 3.13: Arterielle Sauerstoffsättigung während der Seitenlage in %[□]

Nr.	Minuten nach Beginn der Seitenlage																
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
1	73		60		59		62	70		67				69			
2											89	89	89	89	89	89	89
3							95	95	93	92	92	92	92	92	93	93	93
4				91					95			99					
7							83	87	87	87	87	87			89	89	
9			76	77	77	77	78	77									
10	77	82	84	86		90	90	91		92							
11										77	78	77	79	81	80	83	84
13							87	86	88	87	86	86	86	87	87	82	88
14		66	96	100	100	77	76	78	79	81	82	83	84	84	84	84	
15	85	85	87	87	86	87	87	87	87	87	87						
16	90	91	90	90	92	92	92										
17	94	88	87	87	86	87	86										
20	88		88	87	87	88	88	89	90	90	90						
21				87	77	91	91	96	93								
22		93	93	93	82	75	83	82									
23				64	61	58	74	72	74	64	71						
24				94	93	92	92	92	92		95			94		90	
26		75	77	82	84	85	87	88	87	88	88	88					
27		97	96		94	93	92	93	92								
28						94	93	87	91	91							
31	83	82	82	84	87		92	93									
32							87		87	87	88	89	89				
33	88	88	85	87	91	93	94	95	95	95	95						
34	80	81	82	84	85	88	88	89	90	90	91	91	91	92	91	92	92
35		87		89	92	93	94	94	94								
36			70	77	76	86	84	86	86	84	86	87	87	87	88	87	87
37		85	91		93	90		93									
41		86	86	87	88	88	88										
42			94	93	92	91	90	89	89	89	89	88	88	88			
46			92	93	91	90	90	90	90	90	91	91	91	91	92		
48	90	91	88	93	90	93	94	95	93	94	93	89	96	96	96	97	96
49	88	88	89	89	88	90	90	90	92	93	93	92	93	93			
Mean	85	85	85	87	85	87	87	88	89	86	87	89	89	87	88	88	89
±SD	6	7	9	7	10	8	7	7	5	8	7	5	4	7	5	5	4
n	11	16	21	23	24	24	30	27	23	21	20	15	12	14	11	11	8
±SEM	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	2

Durchschnittswerte der Seitenlage		
Mean	±SD	±SEM
87	7	2

Mean = Durchschnitt
±SD = Standardabweichung

n = Anzahl der messbaren Tiere
±SEM = Standardfehler

[□] Leere Kästen: Messwerte konnten zu diesen Zeitpunkten aufgrund verschiedener Besonderheiten nicht erhoben werden (s. Kapitel 4).

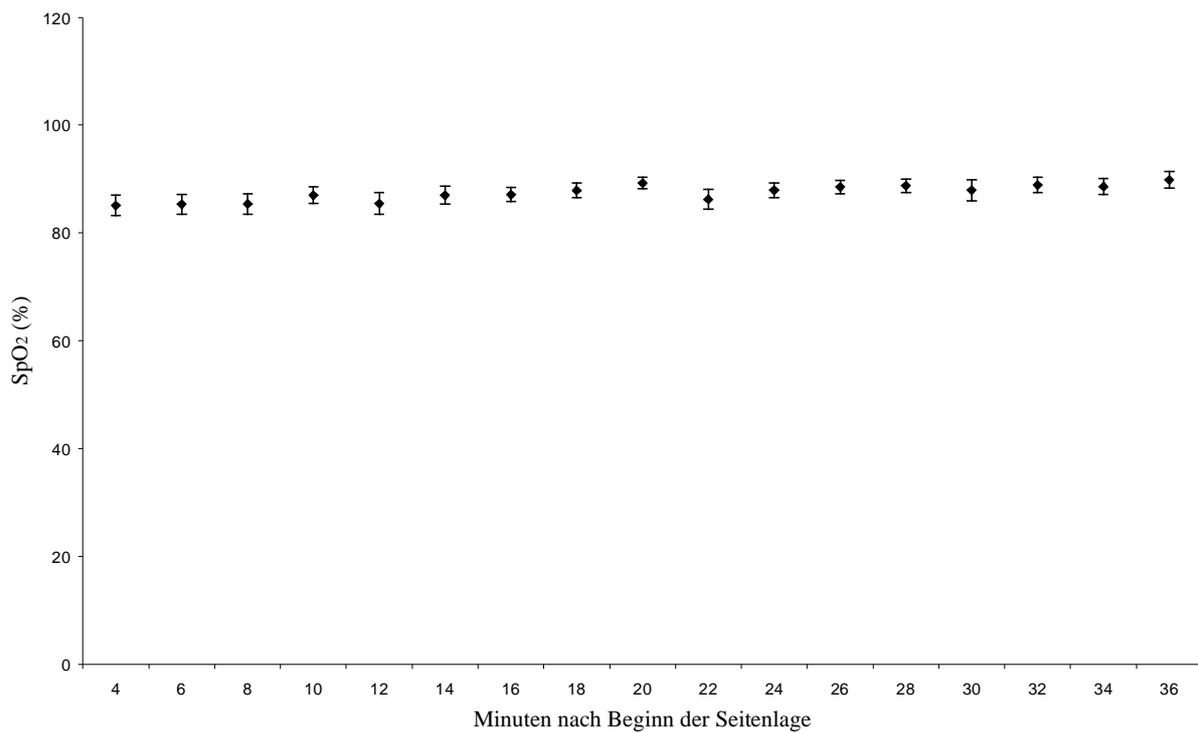


Abbildung 3.8: Sauerstoffsättigung im Verlauf der Seitenlage*♦

3.4.3.2.4 Körpertemperatur

Die mittlere Körpertemperatur lag bei $36,80 \pm 1,38$ °C ($n = 33$). Es konnte eine geringe Absenkung der Körpertemperatur von $38 \pm 1,13$ °C ($n = 7$) nach 4 Minuten bis auf $36 \pm 1,73$ °C ($n = 8$) nach 36 Minuten festgestellt werden, die allerdings als nicht signifikant bewertet wurde.

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Zeitpunkt des Beginn der Seitenlage $t=0$

Tabelle 3.14: Körpertemperatur in °C während der Seitenlage[□]

Nr.	Minuten nach Beginn der Seitenlage																
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
1		38,4		38,9		38,7	38,7	38,4	38,3								
2													37,6	37,1	37,3	37,2	37,0
3						37,9	38,1	38,1	37,8	37,8	37,6	37,6	37,5	37,5	37,4		
4					39,2												
7								37,9	36,9	36,7			36,2			36,2	35,7
9		38,0	38,0	37,9	37,8	37,7											
10		38,1	38,2						37,8		37,2						
11										36,2	35,9	35,6	35,4	35,4	35,4	35,4	35,2
13						36,3	35,4				35,9	35,6	35,3	35,1	34,9	34,8	
14		38,9	38,6	38,5	38,5	38,5	38,5	38,0	38,0	37,9	37,8	37,8	37,6	37,5	37,5	37,5	37,3
15		37,3	37,8	37,7	37,5	37,8	37,4	37,5	37,3	37,3	37,2	37,1					
16		35,5		35,9	35,9	36,1	36,2	36,2									
17		37,7		35,0	34,9		36,2	34,6	34,1	35,7							
20		37,0		38,0	37,8	36,8	37,0	36,8	37,3	37,2	37,1						
21		32,9	33,1	32,6	32,4	32,5	32,3	32,5									
22		34,1	32,7				36,6	35,0	34,8	34,5							
23			35,3	34,6	36,1	36,3	36,5	36,3	36,4	36,3	36,5						
24				38,0		37,3	37,5			36,8			36,3			36,3	
26		34,9	36,6	35,9	36,2	34,5	38,0	37,2	36,1	36,2	36,2						
27			38,2	37,4		37,8	37,7	37,7	37,5								
28					37,0	35,5		36,2	36,0	36,3							
31	36,4	36,8		36,8	36,2	36,2	36,0										
32									36,7	36,7	36,7	36,6					
33	37,2		36,4				36,4	36,1	35,8								
34	39,6	39,5	39,4	39,4	39,0	39,0	39,0	38,8	38,7	38,6	38,4	38,3	38,1	37,9	37,8	37,7	37,5
35			35,8		35,5	35,7	35,5	35,6	35,3	35,3							
36	38,2	37,9	37,9	37,8	37,8	37,4	37,3	37,2	37,2	37,1	37,0	37,0	36,9	36,8	36,8	36,7	36,6
37	38,9		38,6	37,6	36,7	35,6											
41	39,1		39,0	38,9	38,9	38,8	38,6	38,5									
42		38,5	38,5	38,5	38,4	38,3	38,3	38,1	38,1	38,1	38,0	37,9	37,9				
46		38,1	38,1	38,0	38,0	37,9	37,7	37,8	37,7	37,6	37,5	37,5	37,3	37,2	37,0		
48		36,9	37,1	36,8	36,6	36,6	36,4	35,9	35,8	35,7	35,6	35,5	35,5	35,4	35,3	35,2	34,9
49	37,7	37,6	36,9	36,1	36,0	35,9	35,7	35,6	35,6	35,3		35,0	35,0				
Mean	38	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	36	36	36	36
±SD	1,13	1,70	1,86	1,64	1,60	1,53	1,46	1,51	1,23	1,06	0,83	1,11	1,10	1,40	1,56	1,03	1,73
n	7	19	19	22	21	24	24	23	22	20	15	12	13	10	10	9	8
±SEM	0,43	0,39	0,43	0,35	0,35	0,31	0,30	0,32	0,26	0,24	0,22	0,32	0,31	0,44	0,49	0,34	0,61

Durchschnittswerte der Seitenlage		
Mean	±SD	±SEM
36,80	1,38	0,36

Mean = Durchschnitt
±SD = Standardabweichung

n = Anzahl der messbaren Tiere
±SEM = Standardfehler

[□] Leere Kästen: Messwerte konnten zu diesen Zeitpunkten aufgrund verschiedener Besonderheiten nicht erhoben werden (s. Kapitel 4).

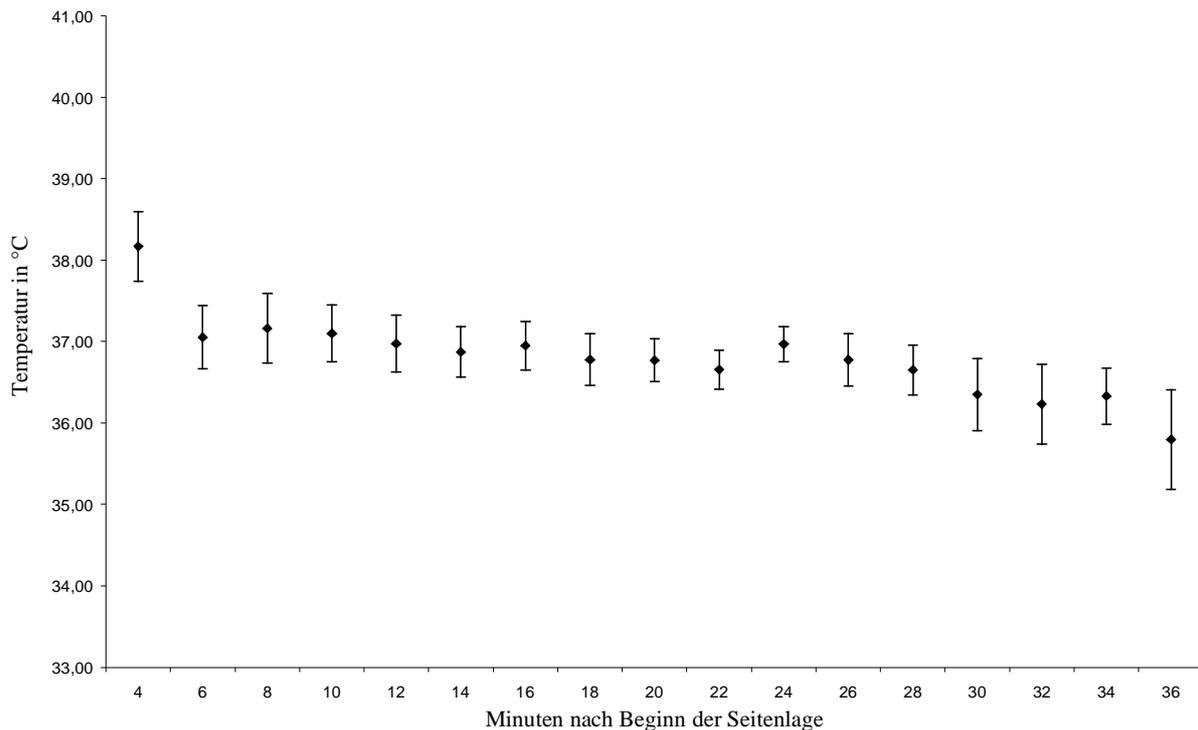


Abbildung 3.9: Körpertemperatur in °C im Verlauf der Seitenlage* ♦

3.4.3.2.5 Berührungsreflexe

Zu Beginn der Seitenlage, nach 15 Minuten, sowie erneut nach 30 Minuten versuchte man jeweils 6 Reflexe (Pupillar-, Droh-, Lid-, Korneal-, Anal- und Flexorreflex) auszulösen.

In den Tabellen 3.15 bis 3.17 sind die einzelnen Ergebnisse dieser Reflexprüfung ersichtlich.

Es stellte sich heraus, dass zu Beginn der Untersuchung bei 22 von 33 Tieren (67 %) die geprüften Reflexe nicht mehr auslösbar waren. Bei 10 Pavianen (n = 33) waren einzelne Reflexe wie der Pupillar-, Droh-, Lid- und Kornealreflex noch vorhanden (30 %). Ein Tier (Nr. 11) reagierte nur schwach auf die versuchte Reflexauslösung (3 %).

Nach 15 Minuten kam es bei 25 Tieren (76 %) (n = 33) zu einem vollständigen Ausfall aller reflektorischen Reaktionen. Dazu zählten auch 5 Tiere (Nr. 14, 17, 24, 31, 32), bei denen einzelne Berührungsreflexe zu Beginn noch auslösbar waren. Bei 8 Tieren (24 %) (n = 33) konnten einzelne Reflexe noch schwach nachgewiesen werden, unter ihnen waren auch 2 Mantelpaviane (Nr. 1, 2), bei denen bereits anfangs das Bewusstsein vollständig ausgeschaltet war, welche aber nach 15 Minuten wieder andeutungsweise reflektorische Reaktionen zeigten.

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt ± Standardfehler (mean ± SEM)

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Zeitpunkt des Beginn der Seitenlage t=0

Gegen Ende der Untersuchungen, also nach ca. 30 Minuten Seitenlage, war bei 24 Mantelpavianen (73 %) (n = 33) das Bewusstsein vollständig ausgefallen, und es waren keine Reflexe mehr nachweisbar, dazu gehörten auch 3 Paviane, die 15 Minuten zuvor noch reflektorische Reaktionen zeigten (Nr. 2, 15, 26). Bei 9 Tieren (27 %)(n = 33) waren einzelne Reflexe immer noch auslösbar, beziehungsweise wieder auslösbar (Nr. 20, 24, 31, 32). Es zeigt sich somit, dass während der gesamten Dauer der Seitenlage bei über 66 % der Tiere das Bewusstsein vollständig ausgeschaltet war. Mit Hilfe des Cochrans-Q-Testes konnte bewiesen werden, dass es keine signifikanten Veränderungen der Anteilsverhältnisse zwischen den Tieren mit „nicht auslösbar“ und solchen mit „auslösbar“ bzw. „nur schwach auslösbar“ Reflexen über die 3 Messtermine hinweg gab. D.h. zu allen drei Messzeitpunkten war der Anteil der Paviane mit nicht auslösbar Reflexen, dem Anteil der Paviane bei denen noch einzelne Reflexe auslösbar waren, überlegen.

Die Abbildung 3.10 zeigt einen Überblick über alle Reflexe im Gesamteindruck.

Tabelle 3.15: Alle Reflexe in der Übersicht (zu Beginn)

Reflexbewertung	Anzahl der Tiere					
	Pupillar	Droh	Lid	Korneal	Anal	Flexor
nicht auslösbar	22	26	22	22	32	32
auslösbar	10	6	10	10	0	0
schwach auslösbar	1	1	1	1	1	1

Tabelle 3.16: Alle Reflexe in der Übersicht (nach 15 Minuten)

Reflexbewertung	Anzahl der Tiere					
	Pupillar	Droh	Lid	Korneal	Anal	Flexor
nicht auslösbar	25	27	25	25	31	31
auslösbar	5	0	1	4	0	0
schwach auslösbar	3	6	7	4	2	2

Tabelle 3.17: Alle Reflexe in der Übersicht (nach 30 Minuten)

Reflexbewertung	Anzahl der Tiere					
	Pupillar	Droh	Lid	Korneal	Anal	Flexor
nicht auslösbar	24	26	23	23	31	31
auslösbar	4	3	5	5	0	0
schwach auslösbar	4	3	4	4	1	1

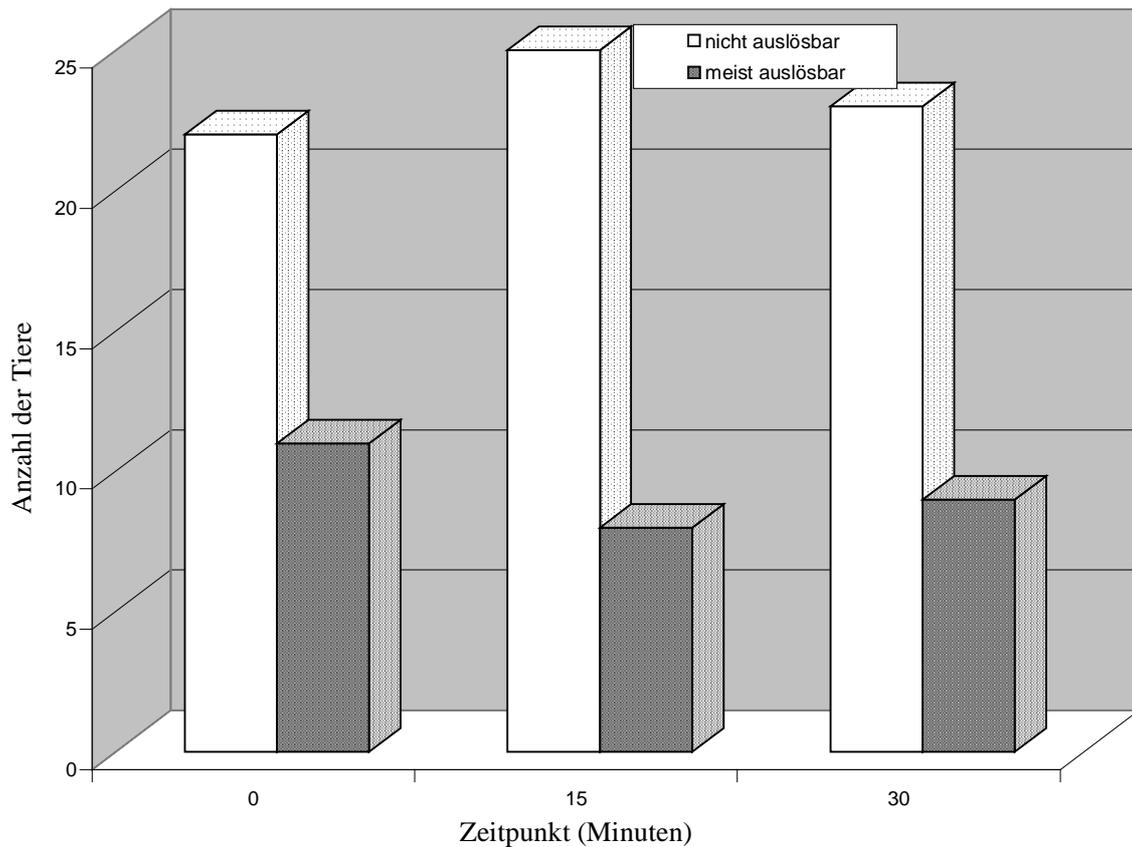


Abbildung 3.10: Alle Reflexe im Gesamteindruck

3.4.3.2.6 Analgesie

Bei allen Tieren ($n = 33$) war bei Eintritt der Seitenlage und 30 Minuten danach eine vollständige Analgesie vorhanden.

3.4.3.2.7 Muskelrelaxation

Die Muskulatur von 31 Mantelpavianen ($n = 33$) war während der gesamten Dauer der Seitenlage vollständig relaxiert (93 %).

Ein Pavian (Nr. 4) zeigte keine Relaxation und bei einem anderen (Nr. 17) entspannte sich die Muskulatur erst 15 Minuten nach dem Niedergehen.

Somit waren keine signifikanten Veränderungen der Anteile „relaxiert“ zu „nicht relaxiert“ über die 3 Messtermine nachweisbar.

Tabelle 3.18: Muskelrelaxation während der Seitenlage[□]

Nr.	Minuten nach Beginn der Seitenlage		
	0	15	30
1	relaxiert	relaxiert	relaxiert
2	relaxiert	relaxiert	relaxiert
3	relaxiert	relaxiert	relaxiert
4	nicht relaxiert.	nicht relaxiert.	nicht relaxiert.
7	relaxiert	relaxiert	relaxiert
9	relaxiert	relaxiert	relaxiert
10	relaxiert	relaxiert	relaxiert
11	relaxiert	relaxiert	relaxiert
13	relaxiert	relaxiert	relaxiert
14	relaxiert	relaxiert	relaxiert
15	relaxiert	relaxiert	relaxiert
16	relaxiert	relaxiert	relaxiert
17	nicht relaxiert.	relaxiert	relaxiert
20	relaxiert	relaxiert	relaxiert
21	relaxiert	relaxiert	relaxiert
22	relaxiert	relaxiert	relaxiert
23	relaxiert	relaxiert	
24	relaxiert	relaxiert	relaxiert
26	relaxiert	relaxiert	relaxiert
27	relaxiert	relaxiert	relaxiert
28	relaxiert	relaxiert	relaxiert
31	relaxiert	relaxiert	relaxiert
32	relaxiert	relaxiert	relaxiert
33	relaxiert	relaxiert	relaxiert
34	relaxiert	relaxiert	relaxiert
35	relaxiert	relaxiert	relaxiert
36	relaxiert	relaxiert	relaxiert
37	relaxiert	relaxiert	relaxiert
41	relaxiert	relaxiert	relaxiert
42	relaxiert	relaxiert	relaxiert
46	relaxiert	relaxiert	relaxiert
48	relaxiert	relaxiert	relaxiert
49	relaxiert	relaxiert	relaxiert

[□] Leere Kästen: Messwerte konnten zu diesen Zeitpunkten aufgrund verschiedener Besonderheiten nicht erhoben werden (s. Kapitel 4).

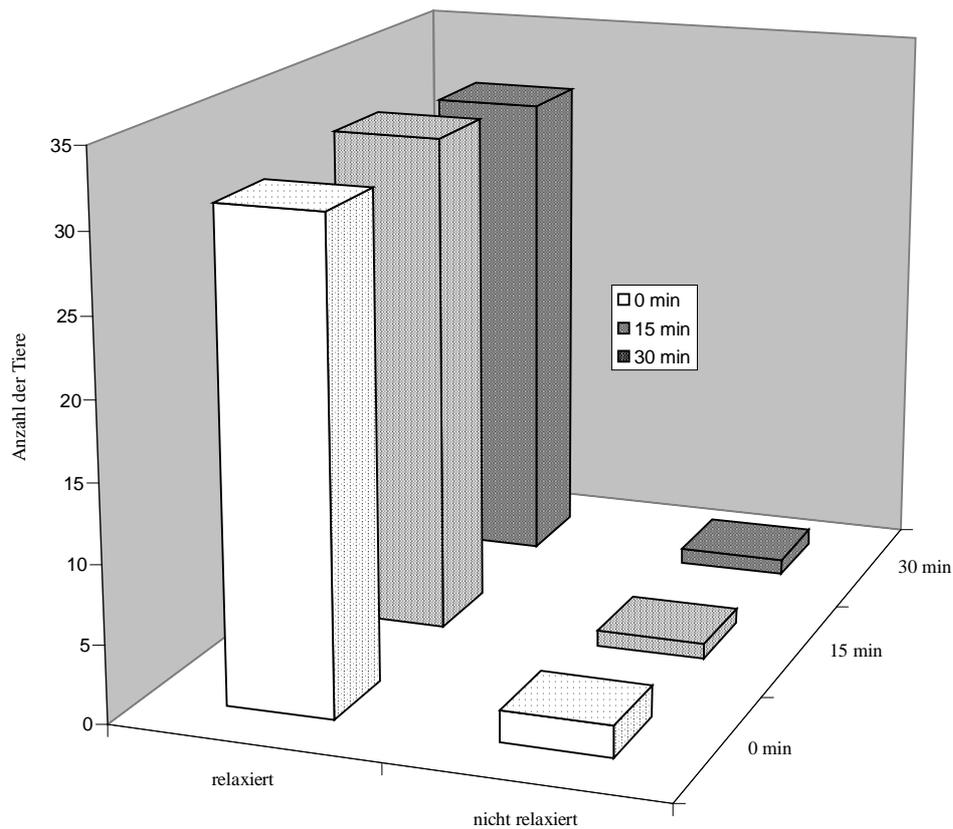


Abbildung 3.11: Muskelrelaxation während der Seitenlage

3.4.3.2.8 Laborergebnisse

Aufgrund der verschiedensten Untersuchungen, Besonderheiten (z.B. Transporttiere) und Zwischenfälle war eine Blutabnahme nur bei 17 Tieren möglich. Bei 14 von diesen 17 Pavianen war ausreichend geeignetes Probenmaterial vorhanden, um auch eine virologische Untersuchung auf Herpes-, Hepatitis- und SI-Viren-Antikörper durchzuführen.

Die Laborergebnisse zeigten, dass 13 Tiere (76 %) deutlich über die Norm höhere Glucosewerte aufwiesen (Diabetes?). Bei einem Tier (Nr. 14) lagen der Hämatokrit, das mittlere Zellvolumen der Erythrozyten (MCV) sowie das Hämoglobin deutlich unter den zu erwartenden Referenzwerten. Bei 9 Tieren war der Entzündungsindikator CRP (Faktor in der Transkription bei Bakterien) über die Norm erhöht, (>50 % der Untersuchten). Hepatitis B, C sowie SIV-Antikörper waren bei keinem Tier nachweisbar. Bei den Pavianen 22, 28 und 29 wurden IgG-Antikörper auf Hepatitis-A-Viren nachgewiesen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass diese Tiere schon einmal mit dem Hepatitis-A-Virus infiziert waren oder mit diesem in Berührung gekommen sind. Bei 5 Mantelpavianen (Nr. 26, 27, 28, 29, 31) lag eine latente Herpes-simplex-Infektion vor.

Tabelle 3.19: Laborergebnisse

Nr.	Ery	Hb	MCV	Hkt	RDW	Thr	Leu	GPT	GGT	K	Glucos	Chol	Tri	CRP	Krea
	10 ⁶ /µl	g/dl	fl	%	%	10 ³ /µ	10 ³ /µ	U/l	U/l	mmol/l	mg/dl	mg/dl	mg/dl		mg/dl
1	5,29	12,6	72,4	38,3	14,7	432	10	13	29	4	182	99	48	negativ	0,58
4	5,58	14,2	71,8	40,1	13,7	184	18,2	35	18	3,5	77	68	69	-----	1,37
9	5,36	12,9	72,6	39	13,7	367	12	20	32	3,3	68	82	<35	positiv	0,54
10	5,66	13,2	70,4	39,9	15	309	16,5	21	38	4	78	104	<35	positiv	0,9
14	4,92	7,5	49,1	24,2	20,9	160	17,8	12	24	4,1	244	66	<35	positiv	1,02
15	4,86	12,2	73,7	35,8	13,3	183	13,2	13	14	3,3	260	58	< 35	negativ	0,76
16	5,5	13,1	74	40,7	14,3	334	14,8	14	14	3,4	242	52	< 35	positiv	0,57
20	5,41	13,4	74,2	40,2	11,7	321	13,8	16	14	3,5	274	92		negativ	0,85
21	5,33	13,1	74,3	39,6	14,8	463	8,8	13	17	3,6	196	102	48	positiv	0,75
22	6,79	16,4	75,4	51,3	13,3	224	6,4	49	24	3,8	200	126	47	positiv	0,96
24	6,27	14,9	73,5	46,1	14,4	242	10,4	44	16	4,9	351	94	44	-----	1
26	5,14	13	75,4	38,8	12,7	308	18,8	23	17	3,8	220	97	37	negativ	0,87
27	5,25	12,9	74,1	38,9	13,6	283	13,4	31	14	3,7	99	55	< 35	positiv	0,84
28	5,32	12,7	71,4	38	14,1	385	7,2	11	15	4,6	268	117	112	positiv	0,62
29	5,04	12,2	72,2	36,4	13,5	467	5,6	12	16	3,3	174	124	100	positiv	0,81
31	5,72	13,8	74,7	42,8	14,5	156	10	30	19	3,8	154	94	60	negativ	0,69
35	5,01	12,6	71,9	36	14,1	340	14,2	17	30	4,1	215	74	< 35	negativ	0,49

Nr.	Hep A	Hep B	Hep C	SIV	Herp
1	neg	neg	neg	neg	neg
4	neg	neg	neg	neg	neg
9	neg	neg	neg	neg	neg
10	neg	neg	neg	neg	
14	neg	neg	neg	neg	neg
15			neg	neg	
21	neg	neg	neg	neg	
22	pos	neg	neg	neg	
26	neg	neg	neg	neg	pos
27	neg	neg	neg	neg	pos
28	pos	neg	neg	neg	pos
29	pos	neg	neg	neg	pos
31	neg	neg	neg	neg	pos
35	neg	neg	neg	neg	neg

Tabelle 3.20: Hämatologische Referenzwerte verschiedener Papio-Spezies (Hainsey et al. 1993, Dixon 1993, Deutsches Primatenzentrum 2003)

Ery	4,2 – 6,0	10 ⁶ /µl
Hb	10 – 16	g/dl
MCV	71,7 – 82,1	fl %
Hkt	35 – 40	%
RDW	11,0 – 14,4	%
Thr	135 – 451	10 ³ /µ
Leu	4 – 10	10 ³ /µ

GPT	14	U/l
GGT	23 – 63	U/l
K	3,8	mmol/l
Glucose	95,9	mg/dl
Chol	52 – 150	mg/dl
Tri	36 – 94	mg/dl
Krea	1,28	mg/dl

3.4.4 Beobachtungsparameter und Messparameter Abschnitt B-

„Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten u. des Kreislaufstimulans“

Der nachfolgende Studienabschnitt gliedert sich in vier Untersuchungsreihen.

In der ersten Untersuchungsreihe blieben die Tiere bis zum Erwachen unbehandelt (Kontrollgruppe).

In der zweiten Untersuchungsreihe wurde den Tieren eine dem Körpergewicht entsprechende Menge an Yohimbin i.m. verabreicht.

Gleiches galt für die Untersuchungsgruppe 3, allerdings wurde hier als Antidot Atipamezol eingesetzt.

Die vierte Untersuchungsgruppe bekam das Kreislaufstimulans Etilefrin zur Beschleunigung der Aufwachphase.

Zuerst werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsreihen beschrieben und anschließend die drei angewendeten Medikamente verglichen.

3.4.4.1 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste insgesamt 13 Tiere. Von diesen wurden 3 Tiere (Nr. 4, 18, 19) aufgrund verschiedener Besonderheiten und technischer Fehler (erhebliche Störungen während der Immobilisation, mangelhafte Injektionen) nicht in die Auswertungen miteinbezogen. Von den noch verbleibenden 10 Pavianen waren 5 juvenil und 5 adult, 6 Tiere waren männlich und 4 Tiere weiblich. In der Kontrollgruppe betrug der Zeitraum zwischen dem Niedergehen (Eintritt der Seitenlage) und der ersten Bewegung $49,54 \pm 20,22$ Minuten ($n = 10$). Eine Brustlage nahmen die Tiere nach $61,54 \pm 39,19$ Minuten ($n = 10$) ein. Kurz darauf nach $72,36 \pm 56,40$ Minuten ($n = 10$) setzten sie sich. Ein sicheres Stehen konnte $82,51 \pm 57,01$ Minuten nach dem Niedergehen protokolliert werden und ein sicheres Laufen war nach $91,15 \pm 54,49$ Minuten ($n = 10$) möglich.

Nach $134,12 \pm 79,06$ Minuten ($n = 10$) waren alle Paviane aufmerksam und zeigten ein vollständiges Reaktionsvermögen.

Zur Beurteilung der Korrelation zwischen der Dosierung der „HM“ und der Aufwachzeit wurde ein Streudiagramm erstellt, welches in Abbildung 3.12 ersichtlich ist. Der errechnete Korrelationskoeffizient nach Spearman (nichtparametrisch) von $+ 0,479$ deutet tendenziell darauf hin, dass die Aufwachzeit sich mit zunehmender Dosierung verlängert. Allerdings ist trotz des relativ hohen Korrelationskoeffizienten der Befund nicht signifikant und lässt sich statistisch auch nicht absichern ($p \geq 0,05$). Ursache hierfür könnte die geringe

Tierzahl (n = 10) sein. Denn kleine Stichproben sind besonders empfindlich gegenüber „Ausreißern“ (Tier Nr. 2 und 20).

Tabelle 3.21: Aufwachphase ohne Antagonisierung oder Kreislaufstimulierung

Nr.	Zeit nach Eintritt der Seitenlage							
	1. Bewegung	Brustlage	Sitzen	Sicher stehen	Sicher laufen	Voll aufmerksam	HM pro kg	%
2	1:05:10	1:30:05	1:35:00	1:47:00	1:58:00	2:00:00	0,067	224%
3	1:30:00	2:40:00	3:42:00	3:45:00	3:47:00	4:27:00	0,061	203%
10	0:41:30	0:50:00	0:55:55	1:10:00	1:22:00	2:20:33	0,037	125%
20	1:10:30	1:10:41	1:29:02	2:03:12	2:03:39	4:36:12	0,063	211%
32	0:28:32	0:31:03	0:38:15	0:53:10	1:00:00	1:10:02	0,045	150%
33	0:33:00	0:38:59	0:42:30	0:47:11	0:54:30	0:30:23	0,033	109%
34	0:38:47	0:39:37	0:39:47	0:40:00	0:40:49	1:45:47	0,025	83%
35	0:35:00	0:36:00	0:38:54	0:45:00	0:56:05	1:53:42	0,028	94%
48	0:36:00	0:37:00	0:38:00	0:51:20	1:23:34	1:28:00	0,040	132%
49	1:00:34	1:05:34	1:06:34	1:06:40	1:06:50	2:10:22	0,043	143%
Mean (alle)	0:49:54	1:01:54	1:12:36	1:22:51	1:31:15	2:14:12		
±SD	00:20:22	00:39:19	00:56:40	00:57:01	00:54:49	01:19:06		
n	10	10	10	10	10	10		
±SEM	00:06:26	00:12:26	00:17:55	00:18:02	00:17:20	00:25:01		

Mean = Durchschnitt

±SD = Standardabweichung

% = Dosierung der „HM“ in % (100 % = 0,03ml/kg)

n = Anzahl der messbaren Tiere

±SEM = Standardfehler

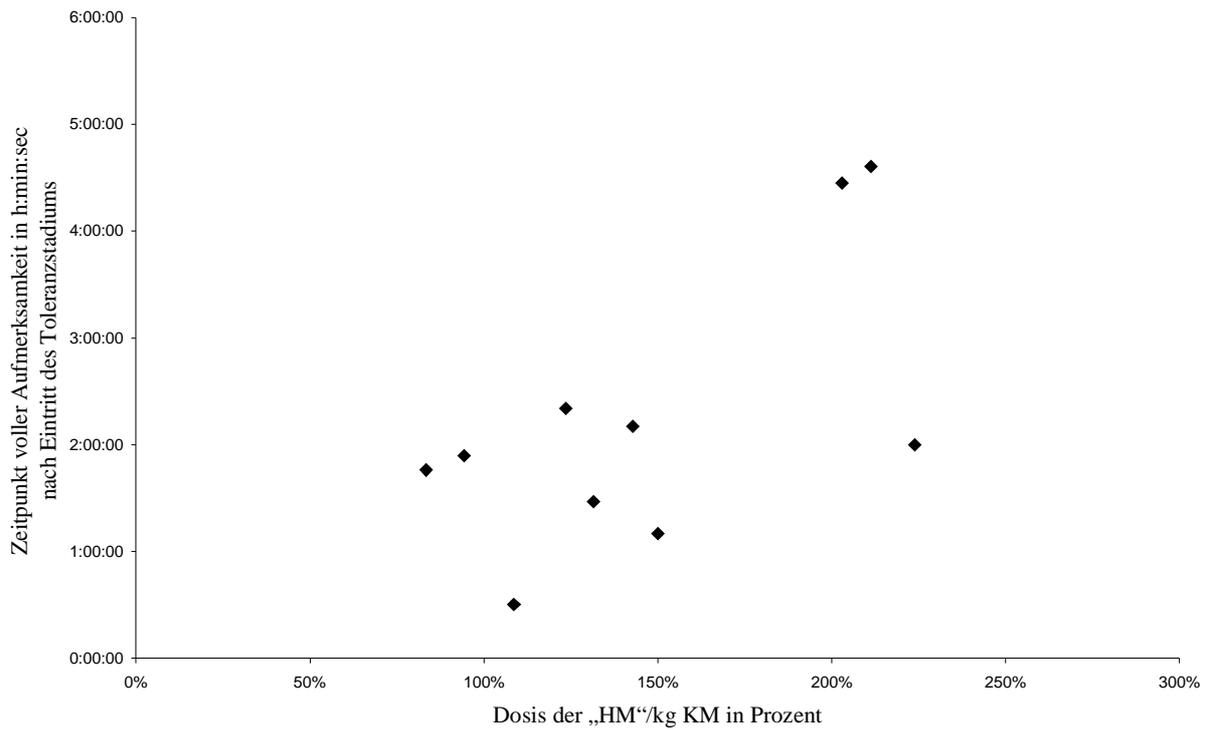


Abbildung 3.12: Abhängigkeit der vollen Aufmerksamkeit von der Menge der „HM“- Gabe (ohne Antidot) ♦

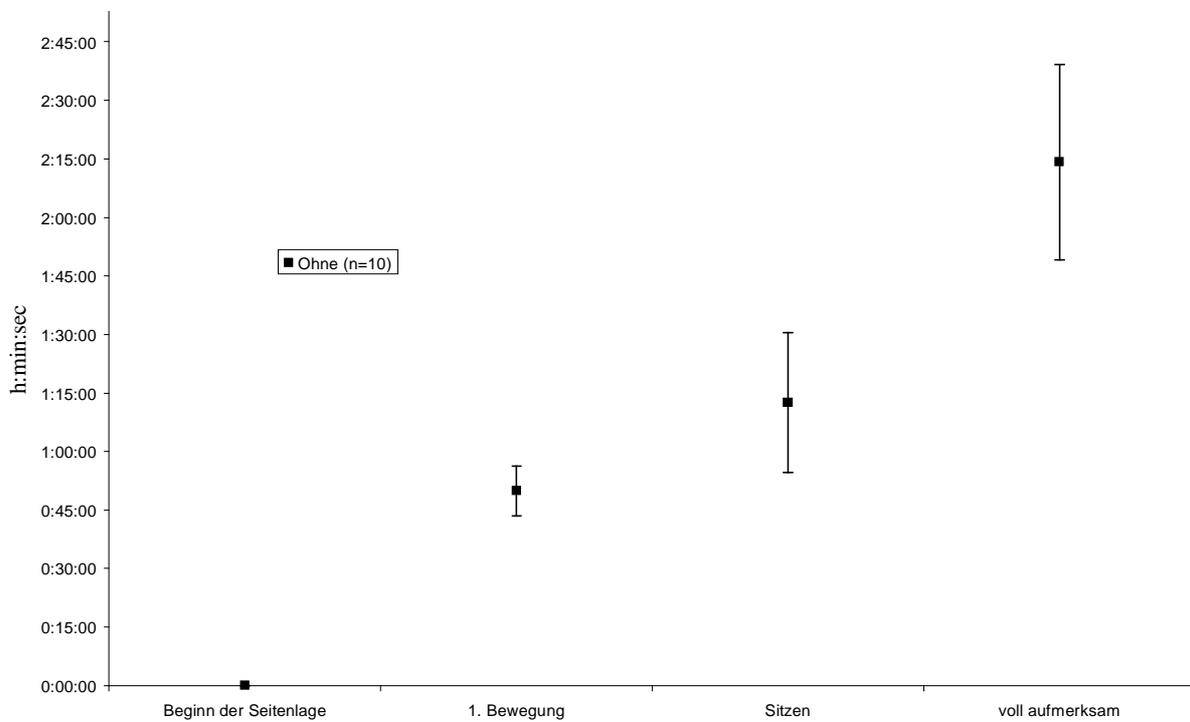


Abbildung 3.13: Aufwachphase ohne Antagonisierung*

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Beginn der Seitenlage t=0

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

3.4.4.1.1 Besonderheiten

Wesentliche zu berücksichtigende Besonderheiten lagen keine vor.

3.4.4.2 Yohimbin

Der Antagonist Yohimbin wurde 13 Pavianen verabreicht. Ein Tier (Nr. 12) war nicht für die Untersuchungen verwertbar, da hier eine Vertiefung der Sedation notwendig war. Das Streudiagramm (Abbildung 3.14) deutete auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosierung der „HM“ und der Aufwachzeit auch nach Verabreichung von Yohimbin hin. Der Spearman-Korrelationskoeffizient betrug + 0,301.

Darum war es möglich, alle 12 untersuchten Tiere, auch solche, die erheblich überdosiert wurden, in die Auswertungen mit einzubeziehen. Durchschnittlich kam es 28,03 ± 20,59 Minuten nach Verabreichung von Yohimbin zu einer ersten Bewegung (n = 12). Nach 33,29 ± 22,01 Minuten drehten sie sich in Brustlage (n = 12), und nach 38,28 ± 23,06 Minuten setzten sie sich (n = 12). Ein sicheres Stehen war nach 46,44 ± 27,55 Minuten und ein sicheres Laufen am Boden bzw. Hochklettern am Gitter konnte nach 62,28 ± 33,06 Minuten beobachtet werden (n = 12). Nach 94,15 ± 46,48 Minuten (n = 12) war ein wacher Zustand erreicht, und es war nicht mehr möglich sich den Tieren ohne Gefahr anzunähern.

Tabelle 3.22: Aufwachphase nach Verabreichung von Yohimbin

Nr.	Zeit nach Verabreichung von Yohimbin								%	Bes.
	AD nach Tolst	1.Bewegung	Brustlage	Sitzen	Sicher stehen	Sicher laufen	Voll aufmerksam	HM pro kg		
1	0:35:26	0:00:48	0:01:49	0:07:34	0:10:00	0:18:10	0:46:17	0,038	125%	✓
11	0:51:28	1:00:24	1:05:44	1:18:57	1:41:20	1:55:42	2:13:42	0,079	263%	✓
13	0:53:42	0:12:27	0:15:57	0:27:06	0:40:22	0:48:22	0:53:35	0,042	141%	
14	0:37:00	0:45:37	1:00:47	1:01:00	0:22:22	1:35:40	2:10:00	0,039	129%	✓
15	0:29:00	0:16:00	0:16:10	0:16:30	0:50:00	1:02:00	2:28:48	0,050	168%	✓
16	0:30:00	0:29:55	0:29:57	0:30:00	0:48:12	0:48:57	1:50:34	0,032	106%	
17	0:50:49	0:54:12	1:03:00	1:05:14	0:31:16	1:51:23	2:25:37	0,054	180%	
36	0:43:00	0:08:00	0:08:17	0:09:18	0:15:16	0:27:14	0:58:00	0,036	121%	
37	0:45:22	0:20:58	0:21:00	0:22:44	0:25:52	0:28:32	0:35:46	0,036	120%	✓
38	0:11:50	0:44:25	0:45:25	0:47:00	0:49:12	0:53:00	0:57:00	0,055	182%	
43	0:12:00	0:42:49	0:43:48	0:45:49	0:47:00	0:50:30	0:55:40	0,045	150%	
50	0:18:26	0:01:00	0:30:00	0:50:20	0:00:00	1:30:00	2:36:00	0,051	169%	
Mean		0:28:03	0:33:29	0:38:28	0:46:44	1:02:28	1:34:15			
±SD		0:20:59	0:22:01	0:23:06	0:27:55	0:33:06	0:46:48			
n		12	12	12	12	12	12			
±SEM		0:06:03	0:06:21	0:06:40	00:08:03	0:09:33	0:13:31			

Mean = Durchschnitt

±SD = Standardabweichung

✓ = Besonderheiten

n = Anzahl der messbaren Tiere

±SEM = Standardfehler

% = Dosierung der „HM“ in % (100 % = 0,03ml/kg)

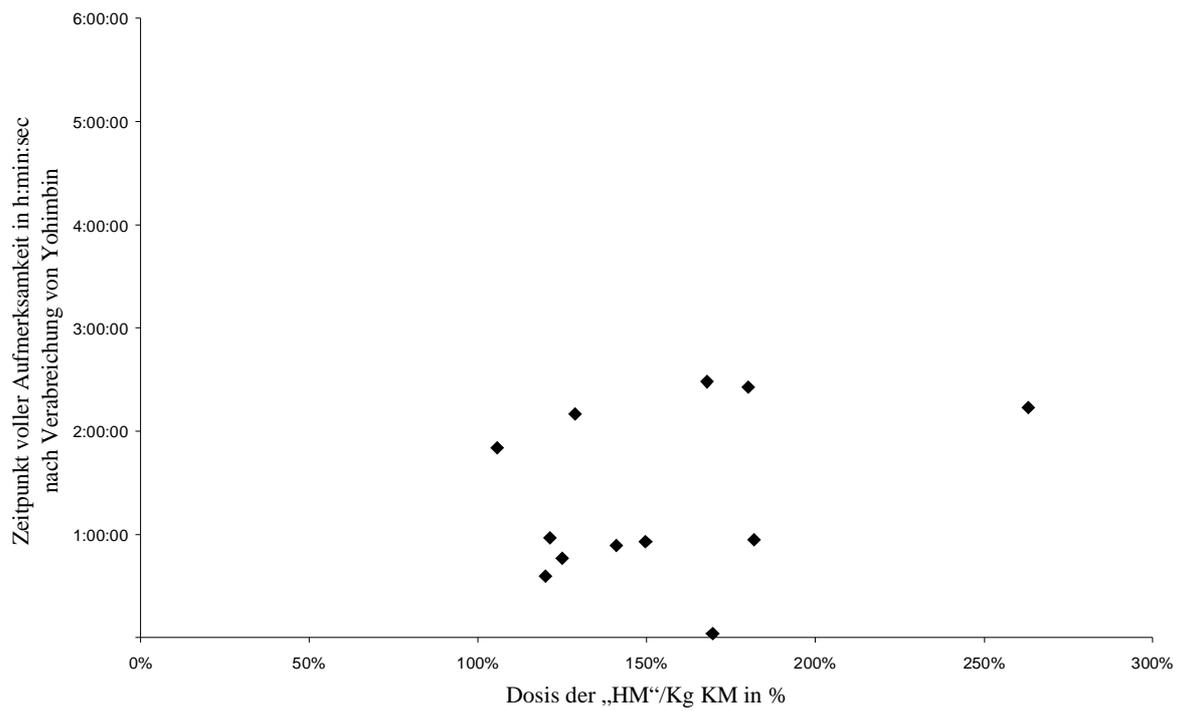


Abbildung 3.14: Abhängigkeit der vollen Aufmerksamkeit von der Menge der „HM“- Gabe (Yohimbin) ♦

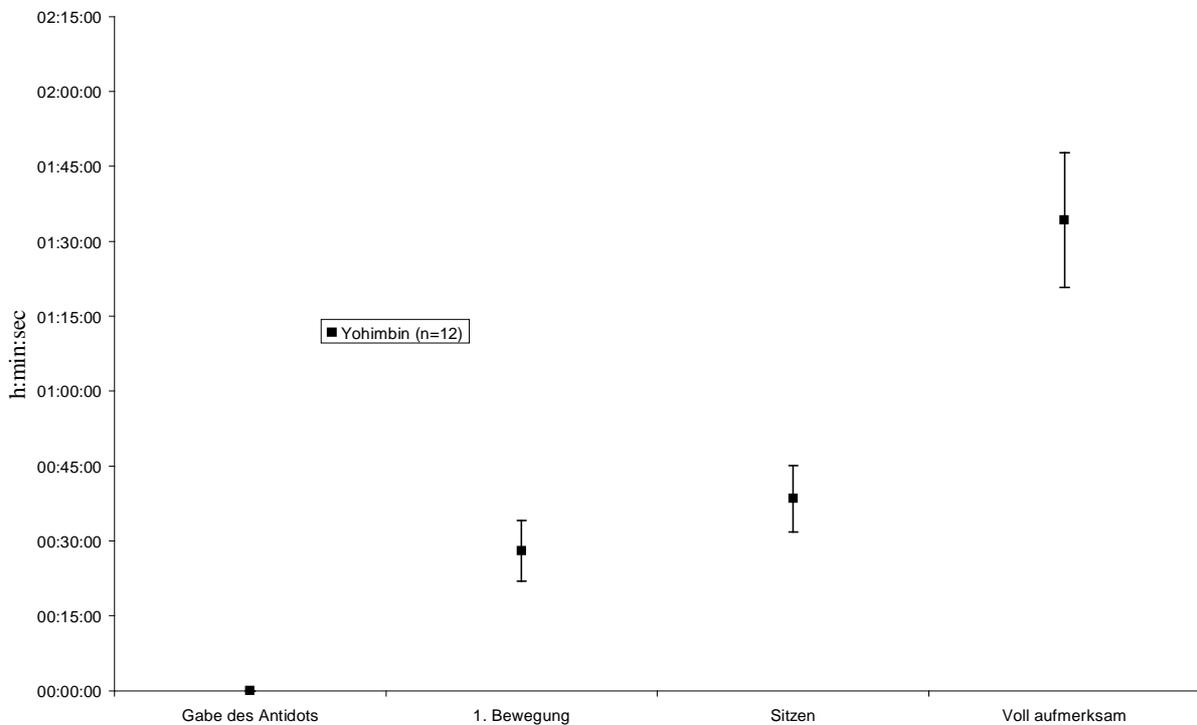


Abbildung 3.15: Aufwachphase nach Gabe von Yohimbin*

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Gabe des Antidots t=0

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt ± Standardfehler (mean ± SEM)

3.4.4.2.1 Besonderheiten

Bei 5 Pavianen fiel während der Aufwachphase ein besonderes Verhalten auf.

Pavian Nr. 1:

Er zeigte verstärkt ataktische Bewegungen und lief koordinationslos vorwärts sowie rückwärts.

Pavian Nr. 11:

Bei diesem Tier wurde die „HM“ überdosiert (263 %). Während des Erwachens erfolgten immer wieder Zuckungen und Muskelkrämpfe.

Pavian Nr. 14:

Die Muskulatur dieses Pavianes war sehr steif.

Pavian Nr. 15:

Das Maul des Tieres war bis zu dem Zeitpunkt, an dem ein sicheres Laufen möglich war, weit geöffnet.

Pavian Nr. 37:

Ständige Aufstehversuche schlugen fehl, es lag eine erhebliche Ataxie vor.

3.4.4.3 Atipamezol

Der spezifische α_2 -Antagonist Atipamezol wurde 13 Tieren zur Beschleunigung der Aufwachphase verabreicht. Ein Tier (Nr. 24) war ein sogenanntes Transporttier, es wurde in eine Transportkiste verladen, in der man das Erwachen nicht ausreichend beobachten konnte. Somit lieferte dieses Tier keine auswertbaren Daten. Nach Erstellung eines Streudiagrammes (Abbildung 3.16) wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Dieser lag bei + 0,239. Somit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosierung der „HM“ und der Aufwachzeit festgestellt werden. Zudem bestätigt es die Annahme, dass der spezifische α_2 -Antagonist Atipamezol auch bei einer Über- oder Unterdosierung der „HM“ zu einer schnellen Wiedererlangung des Bewusstseins führt. Darum wurden alle 12 Mantelpaviane in die statistischen Berechnungen mit einbezogen. Eine erste Bewegung war $7,10 \pm 7,07$ Minuten nach Injektion des Antidots sichtbar ($n = 12$). Auf die Brust drehten sie sich durchschnittlich nach $10,34 \pm 9,20$ Minuten ($n = 12$). $12,50 \pm 11,06$ Minuten benötigten die 12 Paviane, um sich zu setzen und nach $18,28 \pm 13,22$ Minuten konnten sie durchschnittlich stehen. Sicher am Boden laufen oder am Gitter hochklettern war $26,56 \pm 22,25$ Minuten nach Atipamezol-Gabe möglich ($n = 12$). Voll aufmerksam waren die Tiere nach $41,18 \pm 37,14$ Minuten ($n = 12$).

Tabelle 3.23: Aufwachphase nach Verabreichung von Atipamezol

Nr.	Zeit nach Verabreichung von Atipamezol									
	AD nach Tol.st	1.Bewegung	Brustlage	Sitzen	Sicher stehen	Sicher laufen	Voll aufmerksam	HM pro kg	%	Bes.
5	0:08:47	0:00:43	0:09:20	0:11:48	0:12:32	0:13:44	0:16:24	0,030	101%	✓
6	0:08:15	0:05:45	0:08:25	0:10:25	0:13:00	0:17:45	0:18:45	0,042	139%	
7	0:52:28	0:02:55	0:03:39	0:04:37	0:25:12	0:39:16	0:43:00	0,050	167%	
21	0:35:38	0:02:59	0:08:51	0:10:09	0:12:34	0:15:40	1:27:38	0,047	157%	✓
22	0:41:23	0:18:13	0:23:18	0:23:59	0:40:00	1:20:15	2:12:05	0,044	146%	
23	0:25:00	0:02:00	0:04:00	0:06:27	0:15:23	0:24:10	0:48:00	0,041	122%	
25	0:04:13	0:04:59	0:05:20	0:07:25	0:10:40	0:16:00	0:17:47	0,031	104%	
39	0:06:38	0:10:17	0:24:42	0:37:09	0:38:00	0:39:20	0:40:00	0,039	131%	
40	0:14:03	0:02:56	0:03:00	0:03:54	0:04:00	0:06:32	0:07:57	0,038	126%	
41	0:50:23	0:27:00	0:28:22	0:29:05	0:38:07	0:54:15	0:59:26	0,017	57%	
42	0:32:19	0:05:27	0:05:50	0:06:00	0:07:00	0:08:08	0:14:38	0,018	59%	
51	0:25:10	0:01:00	0:02:00	0:03:00	0:05:04	0:08:12	0:10:00	0,044	147%	
Mean		0:07:10	0:10:34	0:12:50	0:18:28	0:26:56	0:41:18			
±SD		0:07:07	0:09:20	0:11:06	0:13:22	0:22:25	0:37:14			
n		12	12	12	12	12	12			
±SEM		0:02:18	0:02:42	0:03:12	0:03:52	0:06:28	0:10:45			

Mean = Durchschnitt

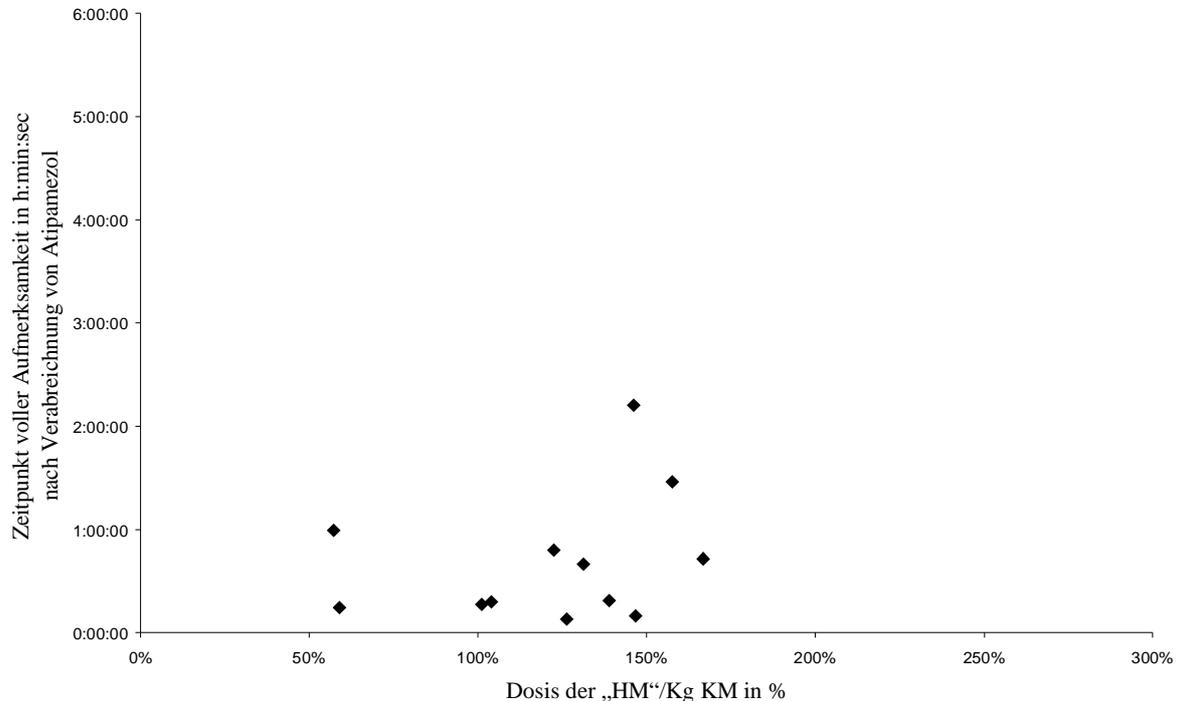
n = Anzahl der messbaren Tiere

±SD = Standardabweichung

±SEM = Standardfehler

✓ = Besonderheiten

% = Dosierung der „HM“ in % (100 % = 0,03ml/kg)

**Abbildung 3.16:** Abhängigkeit der vollen Aufmerksamheit von der Menge der „HM“-Gabe (Atipamezol) ♦

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Gabe des Antidots t=0

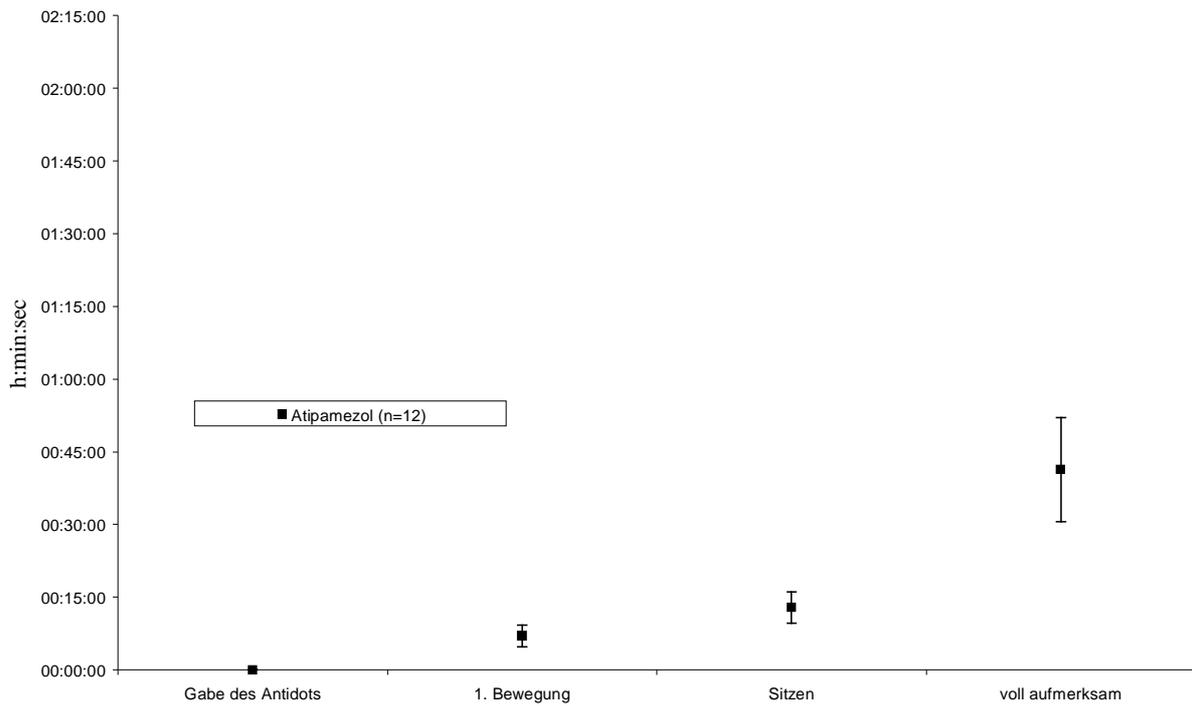


Abbildung 3.17: Aufwachphase nach Gabe von Atipamezol*

3.4.4.3.1 Besonderheiten

Pavian Nr. 5:

Zitterte während des Erwachens.

Pavian Nr. 21:

Zeigte unkoordinierte Bewegungen und Ataxie. Diesem Tier wurde eine zu hohe Dosis der „HM“ verabreicht.

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

3.4.4.4 Etilefrin

Um zu beurteilen, ob es möglich ist, anstatt der zwei Antagonisten ein kreislaufstimulierendes Mittel anzuwenden, wurde 13 Pavianen zur Beschleunigung der Aufwachzeit Etilefrin injiziert. Allerdings lagen bei den Pavianen Nr. 29 und Nr. 30 Besonderheiten sowie technische Untersuchungsfehler (Nachdosierung der „HM“, mangelhafte Dosierung der „HM“) vor, die eine statistische Auswertung verhinderten. Auch für die Etilefrin Gruppe konnte keine signifikante Beziehung ($p \geq 0,05$) zwischen einer Über- bzw. Unterdosierung der „HM“ und der Verlängerung bzw. Verkürzung der Immobilisationsdauer festgestellt werden. Darum konnten auch in diesem Fall alle übrigen 11 Paviane berücksichtigt werden. Der Spearman- Korrelationskoeffizient lag bei $-0,401$. Dieses Ergebnis kann aufgrund der geringen Fallzahl rein zufallsbedingt sein. $24,08 \pm 15,28$ Minuten ($n = 11$) nach Gabe des Kreislaufmedikamentes zeigten die Tiere die ersten Reaktionen. Eine Brustlage wurde nach $30,12 \pm 18,28$ Minuten eingenommen ($n = 11$).

Das Sitzen auf dem Boden war $40,08 \pm 19,47$ Minuten nach Injektion von Etilefrin möglich ($n = 11$). Sicher stehen konnten sie nach $45,19 \pm 22,39$ Minuten und sicher laufen nach $48,52 \pm 23,23$ Minuten ($n = 11$). Ein vollständiges Reaktionsvermögen erlangten die Paviane nach $61,04 \pm 29,12$ Minuten ($n = 11$).

Tabelle 3.24: Aufwachphase nach Verabreichung von Etilefrin

Nr.	Zeit nach Verabreichung von Etilefrin								%	Bes.
	AD nach Tol.st	1.Bewegung	Brustlage	Sitzen	Sicher stehen	Sicher laufen	Voll aufmerksam	HM pro kg		
8	0:12:15	0:17:45	0:19:00	0:20:00	0:26:20	0:29:30	0:30:45	0,032	106%	
9	0:33:19	0:28:00	0:28:00	0:30:00	0:33:00	0:34:00	1:06:00	0,038	125%	
26	0:30:57	0:43:03	0:45:08	0:46:00	1:19:46	1:24:00	1:28:20	0,040	132%	
27	0:32:19	0:19:00	0:57:47	1:15:51	1:17:00	1:18:00	1:33:00	0,041	137%	
28	0:37:12	0:42:40	0:48:41	0:49:16	0:49:55	0:51:24	1:22:00	0,038	127%	
31	0:31:42	0:44:14	0:48:08	0:53:25	0:58:25	1:12:38	1:39:24	0,033	111%	
44	0:23:55	0:00:05	0:03:00	0:05:14	0:06:04	0:09:04	0:10:05	0,044	145%	
45	0:12:18	0:16:53	0:18:00	0:21:00	0:23:03	0:26:40	0:26:42	0,042	140%	
46	0:32:00	0:01:00	0:03:00	0:46:13	0:46:50	0:47:03	1:02:15	0,038	125%	
47	0:10:35	0:22:45	0:29:09	0:54:48	0:58:10	1:00:00	1:03:25	0,032	107%	
52	0:18:17	0:30:00	0:32:20	0:39:44	0:40:00	0:45:12	0:49:43	0,065	216%	
Mean		0:24:08	0:30:12	0:40:08	0:45:19	0:48:52	1:01:04			
±SD		0:15:28	0:18:28	0:19:47	0:22:39	0:23:23	0:29:12			
n		11	11	11	11	11	11			
±SEM		0:04:40	0:05:34	0:05:58	0:06:50	0:07:03	0:08:48			

Mean = Durchschnitt
 ±SD = Standardabweichung
 Bes. = Besonderheiten

n = Anzahl der messbaren Tiere
 ±SEM = Standardfehler
 % = Dosierung der „HM“ in % (100% = 0,03ml/kg)

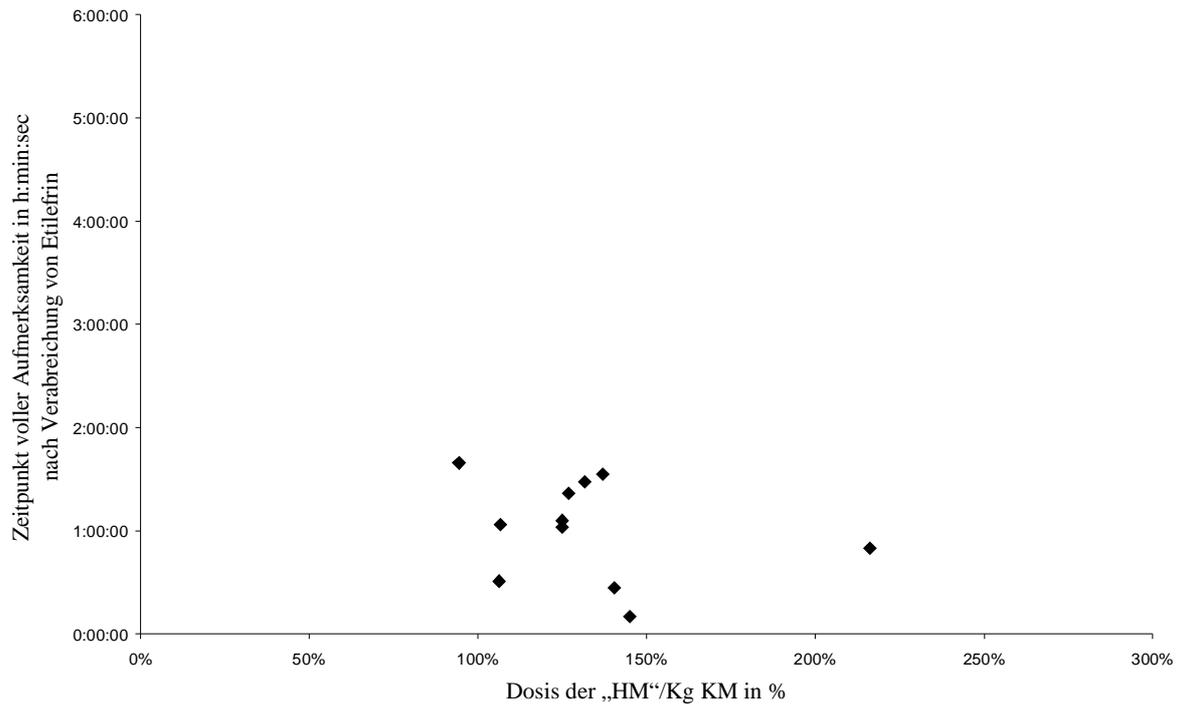


Abbildung 3.18: Abhängigkeit der vollen Aufmerksamkeit von der Menge der „HM“-Gabe (Etilefrin) ♦

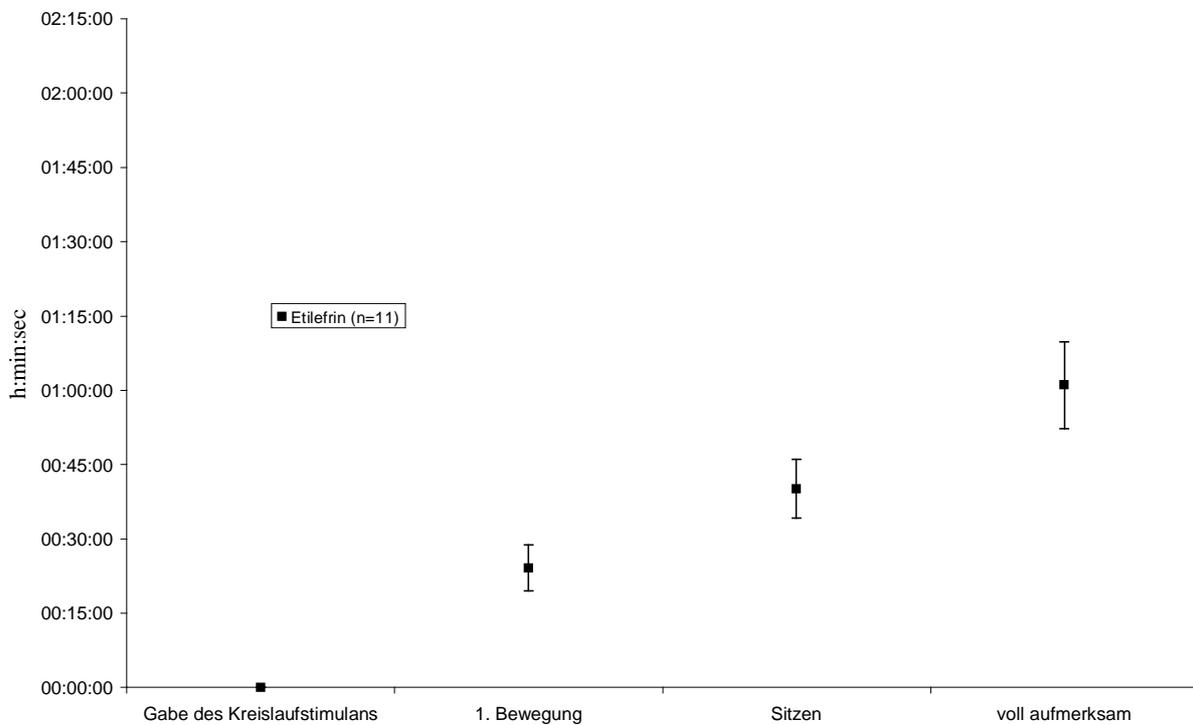


Abbildung 3.19: Aufwachphase nach Gabe von Etilefrin *

♦ Bezugspunkt für die Zeitangabe = Gabe des Kreislaufstimulans t=0

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt ± Standardfehler (mean ± SEM)

3.4.4.4.1 Besonderheiten

Es lagen keine erwähnenswerte Besonderheiten während des Erwachens bei der Etilefrin-Gruppe vor.

3.4.4.5 Vergleich der erhaltenen Ergebnisse

Vergleicht man die drei eingesetzten Medikamente Yohimbin, Atipamezol und Etilefrin miteinander, so kann gesagt werden, dass Atipamezol (i.m.) mit nur $7,10 \pm 7,07$ Minuten ($n = 12$) für die erste Bewegung, $12,50 \pm 11,06$ Minuten ($n = 12$) für das erste Sitzen sowie $41,18 \pm 37,14$ Minuten ($n = 12$) bis zum vollständigen Erwachen deutlich schneller ist als die beiden anderen Pharmaka. Außerdem konnte keine Korrelation zwischen der „HM“-Dosis und der Aufwachzeit festgestellt werden. Man kann daraus schließen, dass Atipamezol auch bei sehr hohen Dosen der „HM“ ein schnelles Erwachen bewirkt. Zu erwähnen ist, dass man nach Gabe von Atipamezol bei einem Tier (Nr. 21) erhebliche Koordinationsstörungen feststellen konnte und ein anderes (Nr. 5) Muskelzittern zeigte. Die Wirkung des kreislaufstimulierenden Medikamentes Etilefrin (i.m.) setzte deutlich später ein. Erst $24,08 \pm 15,28$ Minuten ($n = 11$) nach Verabreichung bewegten sich die Tiere erstmals, sitzen konnten sie nach $40,08 \pm 19,47$ Minuten ($n = 11$) und die volle Reaktionsfähigkeit wurde nach $61,04 \pm 29,12$ Minuten ($n = 11$) erlangt. Auffallend war, dass auch Etilefrin völlig unabhängig von der verabreichten Menge der „HM“ wirkte. Ein weiterer Vorteil des Kreislaufmedikamentes war, dass kaum Nebenwirkungen während des Erwachens zu beobachten waren, die Tiere waren ruhig und, sobald sie ihre Augen öffneten, auch fähig, sich normal und sicher fortzubewegen. Das Verletzungsrisiko der postnarkotischen Phase konnte durch Etilefrin (i.m.) deutlich reduziert werden. Der α_2 -Antagonist Yohimbin, i.m. verabreicht, zeigte den geringsten Effekt bezüglich der Aufwachgeschwindigkeit. Erst nach durchschnittlich $94,15 \pm 46,48$ Minuten waren die Paviane wieder voll aufmerksam ($n = 12$). Zudem kam es nach der Verabreichung von Yohimbin bei einigen Tieren zu Nebenwirkungen wie erhebliche Koordinationsstörungen, Ataxie sowie eine Steifheit der Gliedmaßen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosierung des Narkotikums und der Aufwachzeit nach Yohimbininjektion bestand nicht.

Nach Durchführung des Kruskal-Wallis-H-Testes konnten bzgl. den Zeitpunkten „erste Bewegung“, „Sitzen“ und „voll aufmerksam“ bei einem definierten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ deutlich signifikante Unterschiede zwischen Atipamezol, Yohimbin und Etilefrin festgestellt werden (Tabelle 3.25). Auf die Durchführung von paarweisen multiplen

Vergleichen wurde aufgrund der unterschiedlichen Fallzahl pro Antidot bzw. Kreislaufstimulans verzichtet. Zumal solche Mehrfachvergleiche im Rahmen der nichtparametrischen Varianzanalyse von der aktuellen SPSS-Version 11.5 nicht angeboten werden.

Die Kontrollgruppe bzw. die Untersuchungsgruppe, bei der kein Medikament zur Aufwachbeschleunigung verabreicht wurde, musste getrennt behandelt werden, da man nur den Zeitraum zwischen dem Eintritt der Seitenlage und den spezifischen Aufwachparametern bestimmen konnte. Die Kontrollgruppe war somit in dieser Hinsicht nicht mit den drei anderen Untersuchungsreihen vergleichbar. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe sind in Tabelle 3.26 zusammengefasst.

Tabelle 3.25: Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-H-Test) für die Aufwachunterschiede

	Zeitpunkt: 1. Bewegung	Zeitpunkt: Sitzen	Zeitpunkt: VolleAufmerksamkeit
Asymptotische Signifikanz	0,020	0,002	0,012

Bemerkung zu Tabelle 3.25:

Die Signifikanzniveaus, zeigen zu allen 3 Zeitpunkten hochsignifikante Unterschiede bezüglich der Wirkung der Antidots bzw. des Kreislaufstimulans ($p < 0,05$). Insbesondere beim durchschnittlichen Zeitpunkt des beobachteten ersten Sitzens ist die unterschiedliche Wirkung der 3 Gegenmittel in sehr hohem Maße zu erkennen ($p = 0,002$).

Tabelle 3.26: Vergleich der erhaltenen Ergebnisse

		Zeit nach Verabreichung des Antidots/Kreislaufstimulans		
		1. Bewegung	Sitzen	Voll aufmerksam
Yohimbin (Y)	Mean _Y	00:28:03	00:38:28	01:34:15
	±SD _Y	00:20:59	00:23:06	00:46:48
	±SEM _Y	00:06:03	00:06:40	00:13:31
Atipamezol (A)	Mean _A	00:07:10	00:12:50	00:41:18
	±SD _A	00:07:07	00:11:06	00:37:14
	±SEM _A	00:02:18	00:03:12	00:10:45
Etilefrin (E)	Mean _E	00:24:08	00:40:08	01:01:04
	±SD _E	00:15:28	00:19:47	00:29:12
	±SEM _E	00:04:40	00:05:58	00:08:48

		Zeit nach Eintritt der Seitenlage		
		1. Bewegung	Sitzen	Voll aufmerksam
Ohne Antagonisierung/ Kreislaufstim.	Mean _O	0:49:54	1:12:36	2:14:12
	±SD _O	00:20:22	00:56:40	01:19:06
	±SEM _O	00:06:26	00:17:55	00:25:01

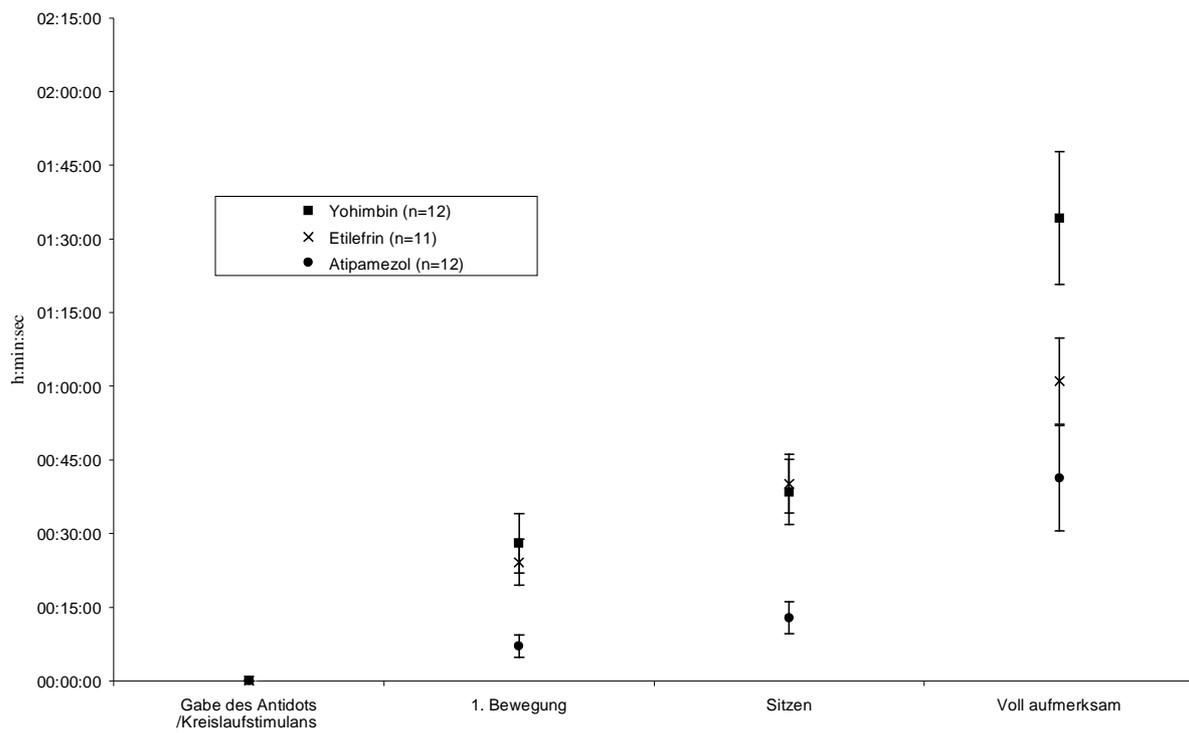


Abbildung 3.20: Vergleich der erhaltenen Ergebnisse*

* Die Darstellung der Werte erfolgt als Durchschnitt \pm Standardfehler (mean \pm SEM)

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte die „Hellabrunner Mischung“ („HM“), eine Kombination aus Ketamin und Xylazin, die sich in der Wildtiermedizin bisher bestens bewährt hat (Wiesner und v. Hegel 1985, Wiesner 1998), an Mantelpavianen untersucht werden. Zusätzlich wurde der Effekt der drei verschiedenen Präparate Atipamezol, Yohimbin sowie Etilefrin bezüglich der Verkürzung der Immobilisationsdauer ermittelt. Yohimbin, das bereits 1896 von Spiegel isoliert wurde, bindet an α_2 -Rezeptoren und wirkt somit als kompetitiver Antagonist dem Xylazin entgegen (Schmidt-Oechtering und Alef 1993). Meist wird Yohimbin i.v. appliziert, kann aber auch i.m. oder s.c. verabreicht werden (Lambert et al. 1978, Swan 1993, Kreeger 1996). In diesem Falle sollte die i.m. Gabe untersucht werden.

Vergleichend zu Yohimbin wurde Atipamezol i.m. eingesetzt, das noch selektiver an α_2 -Rezeptoren bindet als Yohimbin und somit ebenso die verschiedenen α_2 -Agonisten wie Medetomidin oder Xylazin kompetitiv von den Rezeptoren verdrängt (Jalanka 1991, Vähä-Vahe 1991, Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Swan 1993, Cullen 1996, Kreeger 1996).

Letztendlich wurde noch das zur Kreislaufstimulierung entwickelte Präparat Etilefrin i.m. eingesetzt, welches zu der Gruppe der sympathikomimetischen Phenyläthylamine gehört. Seine Grundstruktur findet sich auch in den physiologisch vorkommenden Transmittern und Hormonen Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin, es bindet also auch an adrenerge α - und β -Rezeptoren (Häusler 1994). Hierbei sollte die Annahme bestätigt werden, dass es durch Stimulierung des Körperkreislaufes zu einer beschleunigten Elimination der „HM“ kommt, und somit die Mantelpaviane schneller ihr volles Bewusstsein wiedererlangen. Auch Etilefrin sollte im Hinblick auf die Aufwachzeit der Tiere mit den beiden anderen Antidota verglichen werden. Es wurde i.m. verabreicht.

4.1 Versuchsaufbau, Planung und Durchführung

52 Mantelpaviane (*Papio hamadryas*) unterschiedlichen Alters und Geschlechtes standen zur Verfügung. Eine gleichmäßige Einteilung der Paviane nach Alter, Geschlecht oder sogar Gewichtsklassen war im Tierpark nicht möglich. Außerdem ist zu erwähnen, dass eine Trennung der Tiere über mehrere Tage oder sogar Wochen absolut nicht tierartgerecht wäre. Somit stand nur ein sehr inhomogenes Patientengut zur Verfügung. Dies verhinderte die Möglichkeit einer exakten experimentellen Untersuchung, ermöglichte aber eine Beobachtungsstudie, die den klinischen Verhältnissen in der täglichen Zootierpraxis gleich kommt.

Es wurden 0,03 ml/kg Schätzwicht „HM“ i.m. verabreicht. Hierbei ist zu erwähnen, dass Wiesner (1998) eine Dosierung von nur 0,02 ml/kg Schätzwicht für Primaten empfiehlt. Da allerdings durch langjährige Erfahrungen und zahlreiche Voruntersuchungen bekannt war, dass diese Dosierung im Fall von Mantelpavianen oftmals nicht ausreichend ist, wurde diese empfohlene Dosisangabe um 0,01 ml/kg Schätzwicht erhöht.

Da das genaue Gewicht der einzelnen Tiere nicht bekannt war, und es unter den gegebenen Bedingungen auch nicht möglich war, dieses vor der Immobilisation zu ermitteln, musste das Gewicht geschätzt werden. Dabei kam es leider meist zu erheblichen Fehleinschätzungen und dadurch zu einer relativen Über- oder Unterdosierung der „HM“. Da allerdings die „HM“ über einen sehr hohen therapeutischen Index verfügt, also ein großer Sicherheitsabstand zwischen der effektiven und der toxischen Dosis besteht, stellten diese Fehleinschätzungen keine Gefahr für das Tierleben dar (Wiesner und v. Hegel 1985). Auch das Verhalten der Tiere vor Untersuchungsbeginn war ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Dosierungsüberlegungen. Da sie sich bereits vor Beginn der Untersuchung separiert in einem Käfig befanden, war davon auszugehen, dass dies für die Zootiere eine besondere Aufregung und erhöhten Stress bedeutete, und dies nach Wiesner (1990) häufig dazu führt, dass die verabreichte Dosierung nicht die gewünschte Wirkung erzielt. Um sicher zu gehen, dass es zu einer ausreichenden Anflutung kommt, war es meist notwendig, etwas mehr „HM“ zu verabreichen als empfohlen. Zudem wurde die Dosierung auch den entsprechenden Untersuchungen und Indikationen angepasst. Standen längere Eingriffe an, war es wichtig, eine besonders tiefe sowie verlängerte Sedation zu erreichen.

Die Applikation der „HM“ erfolgte durch Distanzinjektion in die Beschusszone der Oberschenkelmuskulatur, obwohl bekannt ist, dass kopfnaher Treffer in die Halsmuskulatur zu schnelleren und tieferen Immobilisationszuständen führen (Wiesner 1988). Da aber eine

Distanzinjektion in die Halsmuskulatur der Paviane äußerst riskant ist, weil nur eine sehr geringe Injektionsfläche zur Verfügung steht, hätte ein Fehlschuss fatale Folgen haben können.

Die Antagonisten Yohimbin und Atipamezol sowie das Kreislaufmedikament Etilefrin konnten im Gegensatz zur „HM“ exakt dosiert verabreicht werden, da man im Verlauf der Seitenlage die Paviane wiegen konnte. Diese 3 Pharmaka wurden ausnahmslos i.m. in die Halsmuskulatur injiziert.

Nach Verabreichung der „HM“ erfolgte die Beobachtung der Einleitungsphase, hier konnte das Auftreten der Ataxie, der Brustlage und der Seitenlage bei allen 52 Tieren zeitlich erfasst werden. Erst nachdem die Mantelpaviane vollständig immobilisiert waren, konnte man sich ihnen annähern, und erst ab diesem Zeitpunkt wurden erste Messungen vorgenommen. Aus diesem Grunde war der zeitliche Beginn der Messdaten nicht voraus zu sehen und auch bei jedem Pavian individuell verschieden.

Solange eine Palpation möglich war, wurden sämtliche physiologischen Parameter regelmäßig protokolliert. Es ist zu erwähnen, dass dies nicht immer ohne Zwischenfälle von statten ging. Sei es, dass die Tiere verfrüht Symptome der Bewusstseinswiedererlangung zeigten (Pavian Nr.4), oder dass es vereinzelt zu kurzzeitigen Geräteausfällen (Blutdruckmessgerät bei Pavian Nr.28) kam oder nicht mehrere physiologische Parameter unter den gegebenen Umständen gleichzeitig erfasst werden konnten. Da zusätzlich die Dauer der Immobilisation (Beginn der Seitenlage bis Verabreichung des Antagonisten bzw. des Kreislaufstimulans oder 1.Bewegung) dem benötigten Untersuchungszeitraum angepasst wurde, hing auch der Umfang der Messaufzeichnungen von dieser Dauer ab und konnte somit nicht standardisiert werden.

Für die statistischen Auswertungen wurden somit im nachhinein gezielt Messzeitpunkte gewählt, die einen ausreichenden Datenumfang boten. Alle Paviane, bei denen es zu Besonderheiten, technischen Fehlern oder Nachdosierungen kam, wurden separat besprochen und konnten nicht statistisch evaluiert werden. Zur Erfassung des hämatologischen Gesundheitsstatus wurde eine Blutabnahme bei 17 Tieren durchgeführt. Bei den übrigen 35 Pavianen war dies leider nicht möglich, da sie verfrüht erwachten, oder es entsprechend des anstehenden Eingriffes, aus zeitlichen Gründen, nicht möglich war.

Die Datenerfassung in Abschnitt B (Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislaufstimulans) erfolgte ausschließlich adspektorisch nach Verlassen des Käfigs. Dies war ungehindert möglich.

4.2 Statistische Aussagemöglichkeit unter den gegebenen Bedingungen

Kein Problem stellte die Validierung bei der Untersuchungsreihe zur Einleitungs- und Immobilisationsphase (Abschnitt A) dar. Hier lag die zur Auswertung stehende Anzahl der Tiere zwischen 32 und 52 Tieren. Also eine relativ hohe Zahl. Problematischer war jedoch die Validierung der Ergebnisse der Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislaufstimulans (Abschnitt B).

Es wurde versucht, möglichst gleichmäßig die Gesamtzahl in 4 Gruppen (ohne/Atipamezol/Yohimbin/Etilefrin) mit je 13 Tieren einzuteilen. Von den jeweils 13 Tieren mussten dann vor Beginn der statistischen Berechnungen alle Tiere, bei denen Zwischenfälle oder Besonderheiten auftraten, ausgeschlossen werden. Darum standen für einen direkten Vergleich nur jeweils 11 (Etilefrin) bis 12 (Yohimbin, Atipamezol) Tiere zur Verfügung. Bei der Tiergruppe, denen kein Antagonist verabreicht wurde, konnten nur 10 Tiere verwertet werden. Eine hiermit zu erstellende Statistik ist naturgemäß sehr problematisch. Aus diesem Grunde wurden ausschließlich nichtparametrische Testverfahren speziell für kleine Stichprobenumfänge angewendet. Da durch die geringe Tierzahl jedoch die Aussagefähigkeit mit einer erheblichen Fehlerquote behaftet sein kann und eine hohe Ausreißeranfälligkeit bestand, sind die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig. Allerdings sind eindeutige Trends im Vergleich der 3 Pharmaka zu erkennen. Die Untermauerung der Ergebnisse erfolgte zudem durch deskriptive statistische Kennzahlen.

4.3 Untersuchungsreihe zur Wirkung der „HM“ (Abschnitt A)

Die Dosierung der „HM“ wurde nach dem Schätzwert berechnet. Aus diesem Grunde wurde jedem Tier eine sehr unterschiedliche Menge der Mischung injiziert. Trotz der erheblichen Dosierungsbreite, die angewendet wurde (0,017 – 0,079 ml/kg tatsächliches Gewicht), kam es bei keinem der 52 Tiere zu einem lebensbedrohlichen Zwischenfall. Dies bestätigt die Aussage von Wiesner und v. Hegel (1985), dass die „HM“ aufgrund seines hohen therapeutischen Index einen großen Sicherheitsabstand zwischen der effektiven und der toxischen Dosis bietet.

Durchschnittlich 7 Minuten nach Applikation der „HM“ erfolgte der Wirkungseintritt und die Tiere befanden sich in Seitenlage. Auch Hafner und Mitarbeiter (1989) beschrieben eine Anflutung nach 5 – 20 Minuten.

Die Dauer der Immobilisation konnte nur anhand der Kontrollgruppe (Gruppe ohne Antagonist/Kreislaufstimulans, n = 10) ermittelt werden, da bei allen übrigen Tieren ein Antagonist verabreicht, und somit die Untersuchung vom Operateur selbst unterbrochen wurde. Der Zeitraum von Beginn der Seitenlage an bis zur ersten Bewegung (Immobilisationsdauer) deckt sich mit der in der Literatur angegebenen Dauer von 45 – 60 Minuten (Hafner et al. 1989).

75 % der Mantelpaviane befanden sich in einem tiefen Stadium der Immobilisation (Stadium 3), das heißt, chirurgischen Massnahmen waren möglich und 19 % erreichten das Stadium 2 für kleinere Eingriffe. Zudem konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Dosierung der „HM“ und der Immobilisationstiefe festgestellt werden. Allerdings sei zu erwähnen, dass die Beurteilung der Immobilisationsstadien rein subjektiv erfolgte. Eine Vertiefung der Sedation durch Ketamin i.m. war nur bei einem Tier (Nr. 12) notwendig (Wiesner und v.Hegel 1985). 3 Mantelpaviane (Nr. 18, 19, 30) waren unzureichend sediert (Stadium 1). Da es bei diesen Tieren nicht möglich war, das Körpergewicht zu bestimmen, konnte die tatsächliche Dosierung der „HM“ pro Kilogramm Körpergewicht nicht ermittelt werden. Möglicherweise lag dies an einer Unterschätzung des Körpergewichtes und somit an einer zu geringen Anfangsdosierung der „HM“. Es handelte sich bei diesen Tieren um sehr große weibliche Mantelpaviane, die zudem vor Beginn der Untersuchung sehr aufgeregt waren.

Herz-Kreislauf-System

Während der Seitenlage kam es zu einer geringen, nicht signifikanten Absenkung der Pulsfrequenz von durchschnittlich 104 auf 83 Schläge pro Minute. Nach Dixon (1993) liegt die physiologische Pulsfrequenz eines Pavians bei 115 Pulsschlägen pro Minute. In dieser Untersuchung wurde aber ein durchschnittlicher Puls von 89 Schlägen pro Minute gemessen. Da es nicht möglich war, bei den Mantelpavianen im wachen Zustand den Pulsfrequenzwert zu bestimmen, kann man nur annehmen, dass es zu einer Reduzierung dieses Parameters gekommen ist. Diese Reduzierung könnte auf den hohen Xylazinanteil der Narkosemischung zurück zu führen sein. Denn Xylazin führt in der Regel zu einer Bradykardie (Sanford und Colby 1980, Wagner et al. 1991, Tendillo et al. 1996).

Bei 70 % der Tiere lag eine schwache Pulsintensität vor, allerdings verlief die Pulswelle ausnahmslos regelmäßig und gleichmäßig. Die beschriebenen Herzrhythmusstörungen, die durch den Xylazinanteil ausgelöst werden können, waren nicht nachweisbar (Aziz u. Carlyle 1978, Knight 1980, Hsu et al. 1985, Tabaru et al. 1987). Möglicherweise erfolgte ein Ausgleich durch die antiarrhythmischen Eigenschaften des Ketamins (Wright 1982, Paddleford und Erhardt 1992b, Larsen 1995).

Der durchschnittliche Blutdruck lag bei 99 mmHg (systolisch) zu 48 mmHg (diastolisch). Es waren keine signifikanten Blutdruckschwankungen ermittelbar. Nach Turkkan (1989) liegt der physiologische Blutdruck eines adulten wachen Pavianes bei 116,2 mmHg (systolisch) zu 59,9 mmHg (diastolisch). Auch hier ist wieder zu betonen, dass in dieser Arbeit die Wachwerte der Tiere nicht ermittelt wurden. Es bleibt also nur die Annahme, dass es während der Seitenlage zu einer geringen Blutdrucksenkung kam. Ursache könnte hier wieder der hohe Xylazinanteil der „HM“ sein (Wiesner 1988). Im weiteren Verlauf jedoch blieb der Blutdruck auf einem Level konstant. Dies könnte darauf hin deuten, dass es durch die bereits in der Literatur beschriebene blutdrucksteigernde Wirkung des Ketamins (Wright 1982, Paddleford und Erhardt 1992b, Larsen 1995) zu einem Ausgleich der Xylazinwirkung kam.

Die Schleimhautfarbe war bei fast allen Tieren physiologisch blassrosa und die kapilläre Füllungszeit lag unter 2 Sekunden.

Generell ist zu sagen, dass die Aussage von Wiesner (1988) bestätigt wurde, und es hauptsächlich durch den Xylazinanteil zu einer geringen Herz-Kreislauf-Depression gekommen ist, die aber durch die positiven Nebenwirkungen des Ketamins aufgefangen wurde.

Atmungssystem

Allgemein lässt sich sagen, dass die „HM“ nur einen äußerst geringen und nicht signifikanten Einfluss auf das respiratorische System ausübte. Die mittlere Atemfrequenz lag bei 40 Atemzügen pro Minute und damit höher als der in der Literatur angegebene Referenzwert von 29 Atemzügen pro Minute (University of Michigan, Unit for Laboratory Animal Medicine 2001). Eine beschriebene Depression des respiratorischen Zentrums, (Becker et al. 1978) durch den Xylazinanteil konnte nicht nachgewiesen werden. Auch waren keine durch Ketamin bedingten Atempausen (Wright 1982, Paddleford und Erhardt 1992b) zu verzeichnen.

Die arterielle Sauerstoffsättigung betrug durchschnittlich 87 % und wies keine signifikanten Schwankungen auf. Sie lag somit in dem von Hainsey (1993) beschriebenen physiologischen Referenzbereich von 55 – 99 %.

Körpertemperatur

Eine Absenkung der Körpertemperatur von 38 °C auf 36 °C war zu verzeichnen, welche aber noch in dem physiologischen Bereich von 36 – 39 °C lag (Canadian Council on Animal Care 1993). Weder eine Hypo- noch eine Hyperthermie waren nachzuweisen. Beide Phänomene konnten nach Verabreichung von Xylazin oder Ketamin bereits beobachtet werden (Ponder und Clark 1980, Roming 1983, Haskins et al. 1985, Wiesner 1988, Paddleford und Erhardt 1992b).

Berührungsreflexe

Bei über 66 % der Paviane waren die geprüften Reflexe nicht auslösbar. D.h., die Tiere befanden sich in einem ausreichend tiefen Sedationsstadium, um alle notwendigen Behandlungen durchzuführen. Dies ist auf die Kombination des α_2 -Adrenozeptoragonisten Xylazin mit dem dissoziativen Anästhetikum Ketamin zurückzuführen, wodurch es nach Hafner und Mitarbeitern (1989) zu einer ausgeprägten Sedation kommt.

Analgesie

Alle 33 Paviane, bei denen Eingriffe vorgenommen wurden, wiesen eine vollständige Analgesie auf, welche auf die ausgeprägten analgetischen Eigenschaften sowohl des Xylazins als auch des Ketamins zurückzuführen ist (Jacksch 1982, Greene und Thurmon 1988, Hafner et al. 1989).

Muskelrelaxation

Da Ketamin einen enthemmenden Effekt auf das extrapyramidale System ausübt, kommt es bei alleiniger Anwendung zu einer motorischen Starre der Muskulatur (Mc Carthy 1971, Höhne 1974). Diese Katatonie kann durch das muskelrelaxierende Xylazin aufgehoben werden (Schmid 1980, Hatlapa und Wiesner 1982, Hapke 1983, Hall und Clarke 1991). Dies wurde auch in dieser Untersuchungsreihe bestätigt, da 93 % der Tiere während der Seitenlage vollständig relaxiert waren

Laborergebnisse

Bei 17 Pavianen wurde der hämatologische Gesundheitsstatus überprüft. 13 Tiere zeigten eine deutliche Hyperglykämie. Es bleibt zu diskutieren, ob dieser erhöhte Blutzuckerspiegel durch den Xylazinanteil ausgelöst wurde. Da Xylazin durch Stimulation der β -Zellen des Pankreas, bei der Katze, dem Pferd sowie dem Rind die Insulinfreisetzung hemmt (Hsu 1980, Thurmon et al. 1982, Short 1992). Allerdings wurde dieses Phänomen bei anderen Primaten noch nie beschrieben und auch im Münchener Tierpark Hellabrunn konnte man dies bei anderen Affenarten bisher nicht nachweisen. Die zweite Theorie ist, dass schon vor der Anästhesie eine Diabetes-mellitus-Grunderkrankung vorlag. Zudem stellt sich die Frage, ob der erhöhte Blutzuckerspiegel eventuell speziesbedingt sein könnte. Um abzuklären, ob bereits über längere Zeit diese Hyperglykämie besteht, wäre die Anwendung der in der Humanmedizin üblichen HbA-1c-Diagnose sinnvoll.

Ein Pavian wies ein anämisches Blutbild auf, und 9 Tiere hatten einen positiven Entzündungsindikator (CRP). 3 Tiere kamen schon einmal in Kontakt mit Hepatitis-A-Viren und 5 Tiere waren latent mit einem Herpes-simplex-Virus infiziert.

Trotz dieser Erkrankungen verlief die „HM“-Immobilisation bei allen Tieren komplikationslos.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anwendung der „HM“ eine äußerst sichere Methode zur Immobilisation von Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) darstellt. Alle physiologischen Parameter blieben ohne signifikante Schwankungen in einem tolerierbaren Bereich, und durch die besonders hohe therapeutische Breite der Mischung wurde das Risiko eines lebensbedrohlichen Zwischenfalles auf ein Minimum reduziert. Außerdem erleichtert die Sedation, die ausgeprägte Analgesie sowie die sehr gute Muskelrelaxation das Durchführen chirurgischer Eingriffe und Untersuchungen.

4.4 Untersuchungsreihen zur Beurteilung der Antagonisten und des Kreislaufstimulans (Abschnitt B)

In diesem Untersuchungsabschnitt sollten die Pharmaka Yohimbin, Atipamezol und Etilefrin bezüglich der Verkürzung der Immobilisationsdauer untersucht werden. Man berechnete zu Beginn den Spearman-Korrelationskoeffizienten (nichtparametrisch), um einen eventuellen statistischen Zusammenhang zwischen der Dosierung der „HM“ und dem Zeitpunkt der vollen Aufmerksamkeit darzustellen. Da alle Korrelationskoeffizienten unterhalb eines Betrages von 0,5 lagen, verdeutlichten sie damit eine sehr schwache Korrelation zwischen der „HM“ Dosis und dem jeweiligen Zeitpunkt des Erwachens. Auch statistisch ließ sich über die Signifikanzprüfung der Koeffizienten in allen Fällen kein bedeutsamer Zusammenhang nachweisen ($p \geq 0,05$). Aus diesem Grunde war es möglich, fast alle Tiere unabhängig von der Über- oder Unterdosierung statistisch zu evaluieren. Einzelne Tiere, bei denen es schon im Verlauf der Seitenlage zu Zwischenfällen kam, mussten jedoch ausgeklammert werden. So standen in der Yohimbingruppe 12, in der Atipamezolgruppe ebenso 12 und in der Etilefringruppe nur 11 Tiere zur Verfügung.

Durch den Kruskal-Wallis-Test (nichtparametrisch), der für kleine Fallzahlen geeignet ist, konnten signifikante Unterschiede zwischen den drei Pharmaka nachgewiesen werden.

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste 10 Tiere. Durchschnittlich 134 Minuten nach Beginn der Seitenlage waren alle Paviane aufmerksam und zeigten ein vollständiges Reaktionsvermögen. Diese verlängerte Nachschlafphase bedeutet ein erhöhtes Gesundheitsrisiko. Zudem konnte nach Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der „HM“-Dosis und der Aufwachzeit festgestellt werden. D.h. die Dauer der Immobilisation war auch tendenziell von der Dosierung der „HM“ abhängig. Eine Überdosierung führte also zu einer verlängerten Immobilisation.

Bemerkenswert war, dass die Tiere äußerst sanft und ohne Nebenwirkungen erwachten.

Bezüglich der Aufwachzeit konnte die Kontrollgruppe nicht mit den anderen Untersuchungsgruppen verglichen werden, da in der Kontrollgruppe nur die Zeit zwischen dem Beginn der Seitenlage und dem vollständigen Reaktionsvermögen bestimmt wurde, in den anderen Untersuchungsgruppen aber der Zeitraum zwischen der Verabreichung des Gegenmittels und der vollen Aufmerksamkeit protokolliert wurde.

Yohimbin

Yohimbin wurde i.m. verabreicht, obwohl bekannt ist, dass nach i.m. Gabe der Effekt etwas verzögert eintritt (Lambert et al. 1978, Swan 1993, Kreeger 1996). Trotzdem wählte man diese i.m. Applikationsform, da sie bei Zootieren meist schneller und einfacher durchzuführen ist.

Im Mittel waren die Tiere 94 Minuten nach der Injektion wieder voll aufmerksam und konnten freigelassen werden. Man kann aufgrund dieses Ergebnisses nicht von einer deutlichen Abkürzung der Immobilisation sprechen, obwohl dies von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (Hafner 1988, Gölthenboth und Klös 1989, Mora 1991). Die Ursache dafür könnte die i.m. Injektion sein.

In der Aufwachphase kam es bei 5 Tieren (Nr. 1, 11, 14, 15, 37) zu Besonderheiten (42 %). Alle auffälligen Tiere zeigten Symptome eines Ketaminüberhanges mit Krämpfen, Steifheit der Gliedmaßen und anderer Muskelpartien. Kreeger und Mitarbeiter (1990) empfehlen, Yohimbin zur Antagonisierung einer Ketamin-Xylazin-Immobilisation frühestens 30 Minuten nach Injektion der Medikamente einzusetzen, da es durch Yohimbin nur zu einer Aufhebung der Xylazinwirkungen kommt, und ein noch hoher Ketaminspiegel im Serum zu unkontrollierten Körperbewegungen und einer Hyperthermie während des Erwachens führen kann. Allerdings ist anzumerken, dass allen 5 Tieren das Antidot deutlich später als 30 Minuten nach Beginn der Seitenlage injiziert wurde. Dies wirft die Frage auf, ob diese Nebenwirkungen durch die zum Teil erheblichen Überdosierungen der „HM“ ausgelöst wurden.

Atipamezol

Atipamezol, welches ein hochpotenter und selektiver spezifischer α_2 -Adrenozeptor Agonist ist (Jalanka 1991, Vähä-Vahe 1991, Swan 1993), verkürzte am deutlichsten die Immobilisationsdauer. Im Gegensatz zu der in der Literatur angegebenen Zeit von 3 Minuten (Vainio und Vähä-Vahe 1990, Plump 1999) konnten erste Reaktionen auf Atipamezol nach durchschnittlich 7 Minuten verzeichnet werden. Trotzdem widerlegt dies nicht die Aussage von Swan (1993), der von einer maximalen Serumkonzentration nach ca. 10 Minuten spricht. 41 Minuten nach Atipamezolinjektion waren die Paviane wach und konnten bedenkenlos zu den übrigen Tieren in das Gehege freigelassen werden. Der erhebliche Effekt, nach i.m. Gabe, ist auf die besonders hohe Selektivität (8526) für den α_2 -Adrenozeptor zurückzuführen, da dadurch gezielt der Xylazinanteil von den Rezeptoren verdrängt wird (Schmidt-Oechtering und Alef 1993, Swan 1993, Cullen 1996, Kreeger 1996).

Bei 2 Tieren (Nr. 5, 21) kam es zu Nebenwirkungen in der Aufwachphase. Ein Pavian zeigte eine erhöhte Anspannung der Muskulatur sowie vermehrtes Zittern. Auch Jalanka (1991) und Kreeger (1996) beschrieben dieses Phänomen nach Atipamezolinjektion. Bei dem zweiten Mantelpavian kam es während des Erwachens zu einer ausgeprägten Katatonie, welche vermutlich durch den noch vorhandenen Ketaminspiegel ausgelöst wurde. Auch Schmidt-Oechtering und Alef (1993) wiesen auf die Gefahr des Ketaminüberhanges hin, da Atipamezol ausschließlich der Xylazinkomponente entgegenwirkt.

Etilefrin

Unter Einfluss des Kreislauftherapeutikums Etilefrin erlangten die Tiere nach 61 Minuten ihr volles Bewusstsein. Adspektorisch waren nach i.m. Verabreichung keine Nebenwirkungen erfassbar. Dies könnte eine Bestätigung der Annahme sein, dass Etilefrin durch seine kreislauffördernde Wirkung zu einer beschleunigten Metabolisierung und Elimination beider Mischungskomponenten (Ketamin und Xylazin) führt, und es nicht zu einer Teilantagonisierung wie bei den beiden anderen angewendeten Antidota kommt. Da es in der Aufwachphase aus Sicherheitsgründen nicht möglich war, den Kreislaufstatus der Paviane zu erheben, bleibt die Frage offen, ob es zu den beschriebenen Effekten wie Blutdrucksteigerung und positiver Inotropie sowie Chronotropie gekommen ist (Offermeyer und Dreyer 1971, Echt und Lange 1972).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der α_2 -selektive Antagonist Atipamezol (i.m.) den beiden anderen Pharmaka deutlich überlegen ist. Besonders als Aufwachbeschleuniger in freier Wildbahn wäre Atipamezol sehr zu empfehlen. Jedoch sollte unbedingt bedacht werden, dass ausschließlich die Xylazinkomponente antagonisiert wird, und Ketamin noch seine unerwünschten Nebenwirkungen wie Katalepsie, Katatonie, Krämpfe oder vermehrtes Zittern, entfalten kann.

Im Gegensatz zu Atipamezol waren im Fall von Etilefrin (i.m.) keinerlei Nebenwirkungen erkennbar. Allerdings benötigten die Tiere dieser Untersuchungsgruppe 20 Minuten länger, um vollständig zu erwachen. Trotzdem kann gesagt werden, dass Etilefrin offensichtlich eine sinnvolle Alternative zu Atipamezol ist, da die Tiere besonders sanft und nebenwirkungsfrei remobilisiert werden. Zudem konnte der nach Atipamezolgabe bereits häufig beobachtete „hang over“-Effekt, bei dem es in einem Zeitraum von ein bis zwei Stunden nach Injektion zu einer erneuten Ataxie kommen kann, bei Etilefrin nicht nachgewiesen werden.

Der α_2 -Antagonist Yohimbin (i.m. verabreicht!), war nicht überzeugend. Es kam zu keiner deutlichen Abkürzung der Aufwachzeit, zusätzlich jedoch zu erheblichen Nebenwirkungen. Bleibt die Frage offen, ob die i.v. Injektion dieses Antagonisten ein besseres Ergebnis erzielt hätte.

Zu der Kontrollgruppe lässt sich sagen, dass aufgrund der erheblich verlängerten Nachschlafphase die Gabe eines Medikamentes zur Aufwachbeschleunigung unbedingt zu empfehlen ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit der „Hellabrunner Mischung“ („HM“ = ca. 125 mg Xylazin/ml und 100 mg Ketamin/ml) sowie die Verkürzung der Aufwachphase durch verschiedene Medikamente unter Praxisbedingungen an Mantelpavianen (*Papio hamadryas*) untersucht.

Zur Remobilisierung der Paviane wurden die α_2 -spezifischen Antagonisten Atipamezol und Yohimbin, sowie das kreislaufstimulierende Medikament Etilefrin eingesetzt und vergleichende Untersuchungen durchgeführt.

Die „HM“ erwies sich selbst in hoher Über- und Unterdosierung als eine äußerst sichere und wirksame Mischung zur Immobilisation von Mantelpavianen. Bei keinem der untersuchten Tiere kam es zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen. Alle gemessenen physiologischen Parameter blieben während der Seitenlage stabil und bewegten sich im physiologischen Bereich.

Die drei untersuchten „Aufwachbeschleuniger“ (Atipamezol, Yohimbin, Etilefrin) zeigten erhebliche Unterschiede.

Atipamezol führte zu einer signifikanten und sehr schnellen Wiedererlangung des Bewusstseins. Allerdings traten nach Verabreichung von Atipamezol bei einigen Tieren in der Aufwachphase Krämpfe oder eine motorische Starre der Muskulatur auf. Diese Nebenwirkungen erklären sich wahrscheinlich dadurch, dass Atipamezol nur die Xylazinkomponente der „HM“ antagonisiert, wodurch es dann zu einem relativen Ketaminüberhang kommt.

Yohimbin verursachte i.m. gegeben (im Gegensatz zu der üblichen i.v. Gabe) keine klar nachweisbare Aufwachbeschleunigung. Zusätzlich traten die gleichen Nebenwirkungen auf wie nach der Gabe von Atipamezol.

Etilefrin führte wie Atipamezol zu einer Verkürzung der Aufwachphase.

Diese war allerdings etwas geringer. Im Gegensatz zu Atipamezol und Yohimbin kam es nach Einsatz von Etilefrin zu keinen Nebenwirkungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach Einsatz der „HM“ an Mantelpavianen, sich Atipamezol und Etilefrin (i.m. gegeben) als geeignet erwiesen haben, die Aufwachphase zu verkürzen. Yohimbin ist hingegen nicht empfehlenswert. Es kam zu keiner signifikanten Beschleunigung des Erwachens und zudem zu erheblichen Nebenwirkungen.

6 SUMMARY

Anesthesia of hamadryas baboons (*Papio hamadryas*). Clinical studies under the use of the “Hellabrunn mixture” and a comparison of the postnarcotic effects of Atipamezole and Yohimbine to Etilefrine as accelerators of remobilization.

The objective of the present study was to examine the effectiveness of the anesthetic combination “Hellabrunne mixture” (“HM” = approximately 125mg xylazine/ml and 100mg ketamine/ml) on hamadryas baboons, as well as the influence of various drugs over the time it took the baboons to wake up (their "waking up phase") under practical conditions.

In order to remobilize the baboons, comparative studies were conducted using:

α_2 -specific antagonists atipamezole and yohimbine as well as the circulation stimulating drug etilefrine.

The “HM” proved to be a very safe and effective anesthetic, even when given in doses that were too low or when overdosed. None of the examined animals had any life threatening incidents. All of the measured physiological parameters were normal and remained stable during anesthesia.

The three assayed accelerators used to remobilize the baboons (atipamezole, yohimbine, etilefrine) showed substantial differences in their effects.

Atipamezole caused the baboons to regain consciousness significantly faster than the other drugs. However, some of the animals that were administered atipamezole had cataleptic cramps during their waking up phase. These side effects can be explained most likely, by the fact that atipamezole only antagonizes the xylazine component of the “HM” which causes a relative overdose of ketamine.

Examining the effects of yohimbine administered i.m. (in contrast to the usual i.v. administration) yielded no substantial acceleration of remobilization. The same side effects were observed after administering atipamezole.

Similar to atipamezole, etilefrine also shortened the waking up phase significantly, but to a lesser extent than atipamezole. In contrast to atipamezole and yohimbine, no side effects were observed after administering etilefrine.

In summary, the i.m. administration of atipamezole and etilefrine proved to be suitable to shorten the waking up phase of hamadryas baboons after using “HM”.

In contrast, yohimbine cannot be recommended, as noticeable side effects were evident and no significant acceleration of remobilization was observed.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Aantaa R., M. Scheinin:

Alpha₂-adrenergic Agents in anaesthesia.

Acta Anaesth. Scand. 37, S. 433 – 448 (1993)

Adams H.A., C. Werner:

Vom Razemat zum Enantiomer: (S)-Ketamin; Renaissance einer Substanz?

Anaesthesist 46, S.1026 – 1042 (1997)

Ahlers D., H. Frerking, H. Treu:

Prüfung des neuen Anästhetikums Rompun® in der Gynäkologie und Euterchirurgie beim Rind.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75, S. 578 – 582 (1968)

Ahlquist R.P.:

A study of adrenotropic receptors.

Am. J. Physiol. 153, S. 586 (1948)

Andrejak M., M. Ward, H. Schmitt:

Cardiovascular effects of yohimbine in anaesthetized dogs.

Eur. J. Pharmacol. 9, S. 219 – 228 (1983)

Arbeiter K.:

Über die Ergebnisse einer 5 jährigen Prüfung von Bay-Va 1470 (Rompun) an Hund und Katze.

Vet. Med. Nachr. 3, S. 252 – 262 (1972)

Astner S.:

Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen – Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/Midazolam.

Vet. med. Diss. München (1998)

Aziz M.A., S.S. Carlyle:

Cardiovascular and respiratory effects of Xylazine in sheep.

Zbl. Vet. Med. A. 25, S.173 – 180 (1978)

Aziz M.A., R.J. Martin:

Alpha-agonist and lokal anaesthetic properties of xylazine.

Zbl. Vet. Med. A. 25, S. 181 – 188 (1978)

Bayer Vital GmbH:

Gebrauchsinformation zu Rompun® TS.

Bayer Vital GmbH & Co. Kg, Leverkusen

Becker M., H. Immoos, R. Beglinger:

Rompun bei der Ziege. Einfluss auf Kreislauf, Säure-Basen-Haushalt und Sauerstoffpartialdruck bei unterschiedlicher Dosierung.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 120, S. 309 – 317 (1978)

Becker K.:

Eine antagonistisierbare Sedation mit Medetomidin, 1-Methadon und Diazepam vor der Epiduralanästhesie beim Hund.

Vet. Med. Diss., Gießen (1995)

Behner O., H. Hennecka, F. Hoffmeister, H. Kreiskott, W. Meister, H.W. Schubert, W. Wirth:

Deutsche Patentanmeldung der Farbenfabriken Bayer AG vom 5.07.1962, Nr. 1174375 (1962)

Bergström K.:

Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgetic (medetomidine) as a preanesthetic drug in the dog.

Acta Vet. Scand. 29, S. 109 – 116 (1988)

Boehringer Ingelheim:

Gebrauchsinformation zu Effortil®.

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim

Bolme P., H. Corrodi, K. Fuxe, T. Hökfelt, P. Lidbrink, M. Goldstein:

Possible involvement of central adrenaline neurons in vasomotor and respiratory control. Studies with clonidine and its interactions with piperoxane and yohimbine.

Eur. J. Pharmacol. 28, S. 89 – 94 (1974)

Brack M., R. Göltenboth, W. Rietschel:

Primaten.

In: R. Göltenboth, Klös H.G. (Hrsg.): Krankheiten der Zoo- und Wildtiere.

1. Auflage. Berlin, Oxford: Blackwell Wissenschafts- Verlag, S.25 – 31 (1995)

Büch H.P., U. Büch:

Narkose.

In: W. Forth, Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

7. Auflage. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, S. 236 – 249 (1996)

Büning H., G. Trenkler:

Nichtparametrische statistische Methoden.

2. Auflage. Berlin, New York: De Gruyter, S.184 (1994)

Charney D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg:

Assessment of alpha₂-adrenergic autoreceptor function in humans: Effects of oral yohimbine.

Life Sci. 30, S.2033 – 2041 (1982)

Coleman A.J., W.P. Leary, A.C. Asmal:

The cardiovascular effects of Etilefrine.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, S. 41 (1975)

Corsen G.:

Historical aspects of ketamine-first clinical experience.

In: Domino E.F. (Hrsg.): Status of Ketamine in Anesthesiology.

Ann Arbor: NPP Books, S.541 – 547 (1990)

Cullen L.K., J.A. Reynoldson:

Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia.

Vet. Rec. 132, S. 378 – 383 (1993)

Cullen L.K.:

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

Br. Vet. J. 152, S. 519 – 535 (1996)

Danneberg P., E. Haase, R. Hahn, R. Salb:

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsdauer von d,1-1-(3Hydroxy-phenyl)-1-hydroxy-2-aethylamino-aethan-Präparaten.

Arzneim. Forsch. 15, S.207 (1965)

Deutsches Primatenzentrum:

Abteilung Tiermedizin und Primatenhaltung, Bereich Pathologie.

Persönliche Mitteilungen (2003)

Dhasmana K.M., P.R. Saxena, O. Prakash, H.T. Van Der Zee:

A study on the influence of ketamine on systemic and haemodynamics in conscious rabbits.

Arch. int. Pharmacodyn. 269, S. 323 – 334 (1984)

Dixon R.S.:

Guide to the Care and Use of Experimental Animals.

2nd Edition, Canadian Council on Animal Care (1993)

Doherty T.:

Idazoxan a novel xylazine antagonist.

Vet. Rec. 117, S. 135 (1985)

Doxey J.C., A.C. Lane, A.G. Roach, N.K. Virdee:

Comparison of α -adrenoceptor antagonist profiles of idazoxan (Rx 781091), yohimbine, rauwolfscine and corynanthine.

Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 325, S. 136 – 144 (1984)

Drew G.:

Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located α -adrenoceptors.

Br. J. Pharmacol. 36, S. 313 – 320 (1976)

Duhm B., W. Maul, H. Medenwald, K. Patzschke, L.A. Wegener:

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Bay Va 1470 an Ratten.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 6: S. 104 – 109 (1969)

Duke T., G.J. Hale, R.S. Jones:

Clinical observations on the simultaneous administration of xylazine and ketamine for anesthesia in the cat.

Comp. Anim. Pract. 8, S. 3 – 6 (1988)

Dunkle N., S. Moise, B. Scarlett-Kranz, C.E. Short :

Cardiac performance in cats after administration of xylazine and glycopyrrolate: Echocardiographic evaluations.

Am. J. Vet. Res. 10, S. 2212 – 2216 (1986)

Echt M., L. Lange:

Die Beeinflussung des venösen Gefäßtonus durch Effortil.

Münch. Med. Wschr. 114, S. 1418 (1972)

Erhardt W.:

Anästhesie beim Versuchstier.

In: Heinecke H. (Hrsg.): Angewandte Versuchstierkunde.

Jena: VEB Gustav Fischer, S. 218 – 224 (1989)

Ewers H.R.:

Zur Vermeidung von intra- und postoperativen Kollapszuständen in der Chirurgie.

Chir. 36, S. 433 (1965)

Exton J.H.:

Mechanism involved in alpha-adrenergic phenomena.

Am. J. Physiol. 248, S. 633 – 647 (1985)

Flecknell P.A.:

Laboratory Animal Anaesthesia.

2. Auflage. Academic Press, London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto, S.39 – 40, 56 – 58, 76 – 78, 160 – 190 (1996)

Frey H.H., W. Löscher:

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Stuttgart: Enke, S. 33 – 44 / 83 – 88 / 111 – 115 / 122 – 126 / 139 – 203 (1996)

Frimmer M.:

Pharmakologie und Toxikologie.

Stuttgart, New York: Schattauer, S. 94 – 98 (1986)

Fritsch R., M.L. Nagel:

Narkose der Katze mit Ketamin – Xylazin.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 88, S. 284 – 286 (1975)

Gadermann E.:

Über die orthostatische Regulationsstörung des Kreislaufs und ihre medikamentöse Behandlung.

Wien Med. Wschr. S. 911 – 915 (1953)

Garcia-Villar R., P.L. Toutain, M. Alvinerie, Y. Ruckebusch :

The pharmacology of xylazine-HCL: An interspecific study

J. Vet. Pharmacol. Ther. 4, S. 87 – 92 (1981)

Göltenboth R.:

Yohimbin als Antidot für Rompun® (Xylazin).

XXIV. Int. Symp. Erkr. Zootiere, Innsbruck, S.294 – 298 (1989)

Göltenboth R., H.G. Klös:

Die Immobilisation und Narkose von Zootieren im Zoo Berlin.

XXIV. Int. Symp. Erkr. Zootiere, Innsbruck, S. 287 – 293 (1989)

Göltenboth R., H.G. Klös:

Krankheiten der Zoo- und Wildtiere.

Berlin, Blackwell-Wiss.- Verl., S. 3 – 8 (1995)

Goldberg M.R., D. Robertson:

Yohimbine: a pharmacological probe for study of the α_2 -adrenoceptor.

Pharmacol Rev. 35, S.143 – 180 (1983)

Goodman L.S., A. Gilman:

In: Goodmans und Gilmans: The pharmacological Basis of Therapeutics.

6 th Edition. New York, Collier Macmillan Canada Ltd, Toronto, Balliere Tindall, London: Maxmillian Publ. Co. Inc., S. 583 – 587 (1985)

Greene S.A., J.C. Thurmon:

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

J. Vet. Pharmacol. Therap. 11, S. 295 – 313 (1988)

Greiner C.:

Langzeitanästhesiemethoden bei der Ratte .

Vet. Med. Diss., München (1985)

Guerrero-Figueroa R., P.M. Gallant, R.F. Gallates, M.M. Rye:

Effects of yohimbine on CNS structures.

Neurophysiological and behavioral correlations.

Psychopharmacol. 25, S. 133 – 145 (1972)

Häusler G.:

Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem.

in: Estler C.J. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie.

Stuttgart, New York: Schattauer, S. 60 – 68 (1994)

Hafner S.K.:

Zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie „Hellabrunner Mischung“ mit Tolazolin, Yohimbin und der Kombination 4-Aminopyridin:

Klinische und experimentelle Untersuchungen an im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern.

Vet. med. Diss., München (1988)

Hafner S.K., H. Wiesner, G. v. Hegel, S. Halm, W. Erhardt:

Untersuchungen zur Antagonisierung der Ketamin/Xylazin- Anästhesie („Hellabrunner Mischung“) bei im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern.

Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 102, S.181 – 184 (1989)

Hainsey B.M.,G.B. Hubbard, M.M. Leland, K.M. Brasky:

Clinical Parameters of the Normal Baboons (*Papio species*) and Chimpanzees (*Pan troglodytes*).

Lab. Anim. Science 43, S. 236 – 243 (1993)

Hall L.W., K.W. Clarke:

Veterinary Anaesthesia.

8. Auflage. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio: Saunders, S. 356 – 363 (1983)

Hall L.W., K.W. Clarke:

Veterinary Anaesthesia.

9. Auflage. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio: Saunders, S. 51 – 79, 80 – 97, 339 – 344 (1991)

Halm S.:

Experimentelle Untersuchung zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie beim Kaninchen durch Tolazolin, Yohimbin, 4-Aminopyridin und die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin.

Vet. med. Diss., München (1987)

Hapke H.J.:

Narkose ohne Narkotika.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 83, S. 206 – 207 (1976)

Hapke H.J.:

Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis.

2. Auflage. Stuttgart: Enke, S. 151, 154, 158, 167, 175, 181 (1983)

Harabacz I.:

Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin-Xylazin i.m. beim Kaninchen.

Vet. Med. Diss., München (1981)

Harms V.:

Biomathematik, Statistik und Dokumentation

Kiel-Mönkeberg: Harms, S. 126 (1998)

Haskins S.C., T.B. Farver, J.D. Patz:

Ketamine in dogs.

Am. J. Vet. Res. 46, S.1855 – 1860 (1985)

Haskins S.C., A.M. Klide:

Precautions when using ketamine for induction of anesthesia.

Vet. Clin. North Am.: Opinions in small animal anesthesia 22, S. 267 – 268 (1992)

Haskins S.C.:

Die Überwachung des anästhesierten Patienten.

In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Stuttgart, New York: Schattauer, S.157 – 161 (1992)

Hatch R.R., T. Ruch:

Experiments of antagonism of ketamine anesthesia in cats given adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants alone and in combination.

Am. J. Vet. Res. 35, S. 35 – 39 (1974)

Hatlapa H.M., H. Wiesner:

Die Praxis der Wildtierimmobilisation.

Berlin: Parey, S. 16, 20 – 21, 23 – 28, 57 – 58 (1982)

Havdala H.S., R.L. Borison, B.I. Diamond:

Ketamine anesthesia and analgesia: Neurochemical differentiation.

Anesthesiology 53, S. 57 (1980)

Heim K.E., J.S. Morrell, A.M. Ronan, A.R. Tagliaferro:

Effects of ketamine-xylazine and isoflurane on insulin sensitivity in dehydroepiandrosterone sulfate- treated minipigs (*Sus scrofa domestica*).

Comp Med, S. 233 – 237 (2002)

Heise A., G. Kroneberg:

Periphere und zentrale Kreislaufwirkung des α -Sympathicomimeticums 2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-thiazin-hydrochlorid (Bay 1470).

Arch. Pharmacol. 266, S. 350 – 351 (1970)

Hepp A.:

Untersuchungen zur Antagonisierung der Ketamin-Xylazin-Anästhesie durch Tolazolin oder Yohimbin/4-Aminopyridin bei der Ratte.

Vet. Med. Diss., München (1990)

Ho A.K.S., D.B. Hoffmann, G. Gershon, H.H. Lo:

Distribution and metabolism of tritiated yohimbine in mice.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 194, S.304 – 315 (1971)

Höhne E.:

Moderne Narkose mit dem Allgemeinanästhetikum Ketanest® (Vetalar®) in der Kleintierpraxis.

Tierärztl. Praxis 2, S. 445 – 452 (1974)

Hoffmeister F.:

On the possible relations between postganglionic adrenergic and cholinergic neurone blockade demonstrable in the peripheral autonomous nervous system and central analgesia (the analgetic activity of Bay 1470 and its relations to Morphine analgesia).

In: Soulairac A., Charpentier J., Cahn J. (Hrsg.): London, New York: Pain Academic Press, S. 281 – 295 (1968)

Holmberg G., S. Gershon:

Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride.

Psychopharmacol. 2, S.93 – 106 (1961)

Hsu W.H.:

Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents.

J. Pharmacol. Exp. Therap. 218, S. 188 – 192 (1981)

Hsu W.H., S.K. Hummel:

Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: A possible involvement of α -adrenergic receptors regulating insulin release.

Endocrinology 109, S.825 (1981)

Hsu W.H.:

Xylazine-induced delay of small intestinal transit in mice.

Eur. J. Pharmacol. 83, S. 55 – 60 (1982)

Hsu W.H.:

Antagonism of xylazine-induced CNS depression by yohimbine in cats.

California Veterinarian 7, S. 19 – 21 (1983)

Hsu W.H., W.P. Shulaw:

Effect of yohimbine on xylazine-induced immobilisation in white-tailed deer.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, S. 1301 – 1303 (1984)

Hsu W.H., Z.X. Lu, F.B. Hembrough:

Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine.

J. Am. Vet. Med. Ass. 186, S. 153 – 156 (1985)

Hsu W.H., D.D. Schaffer, C. Hanson:

Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia and tachypnea in sheep.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 190, S.423 – 426 (1987)

Hu C., P.A. Flecknell, J.H. Liles:

Fentanyl and Medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamezole and either nalbuphine or butorphanol.

Lab. Anim. 26, S. 15 – 22 (1992)

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie.

Winterthurerstr. 260

8057 Zürich, Schweiz

Veröffentlichungen im Internet (2001)

Jaksch W.:

Pharmakologie der zur Immobilisation von Wildtieren verwendeten Wirkstoffe.

Wien. Tierärztl. Wschr. 69, S. 102 – 111 (1982)

Jalanka H.:

The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole at Helsinki Zoo—a review of 240 cases.

Acta Vet. Scand. 85, S. 193 – 197 (1989)

Jalanka H.:

Medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole in nondomestic mammals: A clinical, physiological and comparative study.

Academic dissertation, Department of Clinical sciences, College of Veterinary Medicine, Helsinki, Finland (1991)

Jöchle W.:

Medetomidine symposium: summary and epilogue.

Acta Vet. Scand. 85, S.199 – 202 (1989)

Jones D.M.:

An assessment of weapons and projectile syringes used for capturing mammals.

Vet. Rec. 99, S. 250 – 253 (1976)

Kaden F., W. Maurer, A. Schönig, U. Spohr:

Wirkung von Etilefrin und Dihydroergotamin auf die Sympathikusaktivität bei Orthostase.

Dtsch. Med. Wschr. 103, S. 1513 – 1517 (1978)

Kali Chemie:

Gebrauchsinformation zu Yohimbin < Spiegel >®

Hannover: Kali Chemie Pharma GmbH

Kaump D.H., S.M. Kurtz, R.A. Fiskin, J.L. Schardein, D.E. Roll, D.F. Reutner:

Toxicology of ketamine

in: Gemperle, Kreuzsch, Langrehr (Hrsg.): "Ketamin"

Springer Verlag, Berlin, S. 11 – 18 (1973)

Keegan R.D., S.A. Greene, R.S. Bagley, M.P. Moore, A.B. Weil, C.E. Short:

Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane- anesthetized dogs.

Am. J. Vet. Res. 56, S. 193 – 198 (1995)

Kirsch K.:

Leistungsphysiologie

In: Klinker R. u. Silbernagel S.(Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie.

2. Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 521 (1996)

Kitzman J.V., R.C. Booth, R.C. Hatch, B. Wallner:

Antagonism of xylazine sedation by 4-Aminopyridine and yohimbine in cattle.

Am. J. Vet. Res. 43, S.2165 – 2169 (1982)

Klide A.M.:

Precautions when using alpha₂-agonists as anesthetics or anesthetic adjuvants.

Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract. 22, S. 294 – 296 (1992)

Klöppel G.:

Immobilisation und Narkose bei Zoo- und Wildtieren.

Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 88, S. 295 –298 (1975)

Knight A.P.:

Xylazine.

J. Am. Vet. Med. Ass. 176, S.454 – 455 (1980)

Ko J.C., C.J. Mc Grath, C.F. Nicklin:

Answers to your questions about medetomidine and atipamezole.

Vet. Med. 5, S. 415 – 425 (1997)

Koch M.:

Untersuchungen zur Induktionszeitverkürzung von intramuskulär verabreichten Injektionsanästhetika durch Hyaluronidase oder Urapidil bei Zoo-, Wild- und Labortieren.

Vet. med. Diss., München (1993)

Kolata R.J., C.A. Rawlings:

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

Am. J. Vet. Res. 43, S. 2196 – 2198 (1982)

Kreeger T.J., G.D. Del Giudice, U.S. Seal, P.D. Karns:

Immobilisation of white-tailed deer with xylazine hydrochloride and ketamine hydrochloride and antagonism by tolazoline hydrochloride.

J. Wildl. Dis. 22, S. 407 – 412 (1986)

Kreeger T.J., U.S. Seal, J.R. Tester:

Chemical immobilisation of red foxes (*Vulpes vulpes*).

J. Wildl. Dis. 26, S.95 – 98 (1990)

Kreeger T. J.:

Handbook of Wildlife Chemical Immobilization.

International Wildlife Veterinary Services, S. 32 – 38 (1996)

Kroneberg G., A. Obersdorf, F. Hoffmeister, W. Wirth:

Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 256, S. 257 – 280 (1967)

Küter B.:

Katecholamine und adrenerge beta-Rezeptoren-Blocker

Med. Diss., Würzburg (1972)

Kuschinsky G., H. Lüllmann:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.

Stuttgart, New York: Thieme, S. 83 – 89 (1984)

Lambert G.A., W.J. Lang, E. Friedman, E. Meller, S. Gershon:

Pharmacological and biochemical properties of isomeric yohimbine alkaloids.

Eur. J. Pharmacol. 19, S. 39 – 40 (1978)

Lang W.J., G.A. Lambert, M.L. Rush:

The role of the central nervous system in the cardiovascular responses to yohimbine.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 217, S.57 – 67 (1975)

Larsen R.:

Inhalationsanästhesie.

in: Larsen R. (Hrsg.): Anästhesie.

3. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, S. 190 – 219 (1990)

Larsen R.:

Anästhesie.

5. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban Schwarzenberg, S. 209 – 245, 270 – 329 (1995)

Lattimer N., R.P. Mc Adams, K.F. Rhodes, S.J. Turner, J.F. Waterfall:

Alpha₂-adrenoceptor antagonism and other pharmacological antagonist properties of some substituted benzoquinolizines and yohimbine in vitro.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.327, S.312 – 318 (1984)

Legerlotz H.:

In Kleemann A. (Hrsg.): Pharmazeutische Wirkstoffe.

Stuttgart: Thieme, S.79 – 84 (1978)

Lendl C.:

Zur nichtinvasiven perioperativen Patientenüberwachung anhand von Pulsfrequenz und arterieller Sauerstoffsättigung mit der Pulsoximetrie.

Vet. Med. Diss., München (1991)

Livingston A., J. Low, B. Morris:

Effects of clonidine and xylazine on body temperature in the rat.

Br. J. Pharmacol. 81, S.189 – 193 (1984)

Livingston A., A. Nolan, A. Waterman:

The Pharmacology of α_2 -adrenergic agonist drugs.

J. of Ass. Vet. An. 14, S. 3 – 10 (1986, 1987)

Löscher W., F.R. Ungemach, R. Kroker:

Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

Berlin, Hamburg: Parey, S. 48, 82, 86, 92, 93, 96 – 97 (1991)

Löscher W.:

Pharmaka mit Wirkung auf das ZNS: Narkotika, Hypnotika und Sedativa, Analgetika.

In: Löscher W., F.R. Ungemach (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

2. Auflage. Berlin, Hamburg: Parey, S. 92 – 102 (1994a)

Löschner W.:

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem.

in: Löschner W., Ungemach F.R. (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

2. Auflage. Berlin und Hamburg: Parey, S. 50 – 53 (1994b)

Lumb W., E.W. Jones:

Other methods for producing general anesthesia: Ketaminehydrochlorid.

In: Lumb W., E.W. Jones E.W.(Hrsg.)

Veterinary Anesthesia.

2nd Edition. Philadelphia: Lea Felbinger, S. 307 – 331 (1984)

Mahmoodi V., A.J. Byrne, T.E.J. Healy, S.Z. Hussain:

Effect of ketamine on transmission in sympathetic ganglia.

Br. J. Anaesth. 52, S.371 – 375 (1980)

Maugeri S., J.P. Ferre, L. Intorre, G. Soldani:

Effects of medetomidine an intestinal and colonic motility in the dog.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 17, S. 146 – 154 (1994)

Mc Carthy D.A.:

The pharmacology of ketalar.

A review of laboratory studies.

Ketalar (Ketamine hydrochloride PD & Co.)

1. Auflage. Montreal: Parke Davis, S. 1 – 23 (1971)

Mc Donnell W., J. Gorder:

Cardiopulmonary Effects of Xylazine and Ketamine in Dogs.

Proc. Am. Coll. Vet. Anesthesiol. 28, S. 301 – 312 (1982)

Mc Kenzie A. A.:

The Capture and Care Manual.

Wildlife Decision Support Services CC.

South African Vet. Foundation, S. 47 –48, 328 – 331 (1993)

Mc Neel S.V., W.H. Hsu:

Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs: reversal by yohimbine and potentiation by doxapram.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, S. 878 – 881 (1984)

Mc Phee M.H., A. Stein:

Effect of Effortil on postoperative course.

S. Afr. Med. J. 44, S. 822 (1970)

Mellander S.:

Comperative effects of acetylcholine, butylnor-syneprine (Vasculat), noradrenaline, and ethyladrianol (Effortil®) on resistance, capacitance, and precapillary sphincter vessels and capillaryfiltration in cat skeletal muscle.

Angiologica 3, 77 (1966)

Mohammad F.K. :

Xylazin-Antagonisten bei Tieren: Ein Überblick über die pharmakologischen Aspekte.

Vet. Med. Nachr. 1, S. 3 – 8 (1987)

Mora G., J. Messen, J. Cox:

Reversal of Xylazine-Thiopental Anaesthesia by Yohimbine in Atropinized Goats.

4. International Congress of Veterinary Anaesthesia, Utrecht, S. 13 (1991)

Morales A., D.H. Surr ridge, P.G. Marshall:

Yohimbine for treatment of impotence in diabetes .

N. Engl. J. Med. 305, S.1221 (1981)

Mortelmans J.:

L` anesthesie des animaux sauvages.

An. Med. Vet. 115, S. 317 – 332 (1971)

Moye R.J., A. Paillet, M.W. Smith :

Clinical use of xylazine in dogs and cats.

Vet. Med., Small Anim. Clin. 68, S. 238 – 241 (1973)

Muir M.M., J.A.E. Hubbell:

Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs.

Am. J. Vet. Res. 49, S. 530 – 534 (1988)

Muir W.W.:

Anästhetika mit dissoziativer Wirkung.

In: Muir W.W., Scarda R.T., Hubbell J.A.E.(Hrsg.): Veterinärnästhesie.

Stuttgart, New York: Schattauer, S. 69 – 70 (1993)

Mutschler E. :

Arzneimittelwirkungen.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.

5. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, S. 116 – 123 / 167 / 210 (1986)

Naccarato E.F., W.S. Hunter:

Aesthetic effects of various ratios of ketamine and xylazine in rhesus monkeys.

Laboratory Animals 13, 4, S. 317 – 319 (1979)

Neff U. :

Vergleichende Untersuchungen zu subcutan verabreichten Kombinationsnästhesien beim syrischen Goldhamster mit Medetomidin / Midazolam / Fentanyl, Medetomidin / Ketamin und Xylazin / Ketamin

Vet. med. Diss., München (2000)

Nowrouzian I., H.F. Schels, I. Ghodsian, H. Karimi:

Evaluation of the anaesthetic properties of ketamine and a Ketamine / Xylazine / Atropine combination in sheep.

Vet. Rec. 108, S. 354 – 356 (1981)

Offermeier J., A.C. Dreyer:

A comparison of the effect of noradrenaline, adrenaline and some phenylephrine derivatives on α -, β_1 - and β_2 -adrenergic receptors.

S. Afr. Med. J. 45, S. 265 (1971)

Oku S., K.T. Benson, M. Hirakawa, H. Goto:

Renal sympathetic nerve activity after dexmedetomidine in nerve- intact and baroreceptor-denervated rabbits.

Anesth. Analg. 83, S. 477 – 481 (1996)

Onrot J., M.R. Goldberg, I. Biaggioni, R.G. Wiley, A.S. Hollister, D. Robertson:

Oral yohimbine in human autonomic failure.

Neurology 37, S. 215 – 220 (1987)

Paddleford R.R., W. Erhardt:

Anticholinergica und Anästhetika zur Prämedikation von Allgemeinanästhesien.

In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Stuttgart, New York: Schattauer, S. 19 – 33 (1992a)

Paddleford R.R., W. Erhardt:

Allgemeinanästhesie.

In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Stuttgart, New York: Schattauer, S. 53 – 63 (1992b)

Palm D., K. Quiring:

Pharmakologie des noradrenergen und adrenergen Systems.

in: Forth W., Henschler D., Rummel W. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie.

5. Auflage. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut (1987)

Palm D., D. Hellenbrecht, K. Quiring:

Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme

in: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.):

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

6. Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: BI Wissenschaftsverlag, S. 148 - 199 (1992)

Pascoe P.J.:

Premedication and Perioperative Analgesia.

Fachtagung Anästhesie und Intensivmedizin, Rauischholzhausen, S. 35 – 42 (1991)

Penzold F.:

Quebracho und sein günstiger Einfluss auf verschiedene Formen von Dyspnoe.

Berl. Klein. Wschr. 39, S. 269 – 271 (1879)

Pfizer:

Gebrauchsinformation zu Antisedan®.

Karlsruhe: Pfizer GmbH, Direktionsbereich Tiergesundheit

Plumb D.C.:

Veterinary Drug Handbook:

3rd ed. Pharm D, S.420 – 424 (1999)

Ponder S.W., W.G. Clark:

Prolonged depression of thermoregulation after xylazine administration to cats.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 3, S. 203 – 207 (1980)

Pongs A.:

Yohimbin-Spiegel als Blutdruckmittel verglichen mit Nitroglycerin.

Z. exper. Path. Ther. 10, S.479 – 521 (1912)

Post C., M.L. Persson, T. Archer, B.G. Minor, W. Danysz, E. Sundström:

Increased antinociception by alpha-adrenoceptor drugs after spinal cord noradrenalin depletion.

Eur. J. Pharmacol. 137, S. 107 – 116 (1987)

Reid K., A. Morales, C. Harris, D.H.C. SurrIDGE, M. Condra, J. Owen:

Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence.

Lancet 2, S. 421 – 423 (1987)

Roming L.G.P.:

Klinische Prüfung von Tolazolin als Xylazinantagonist beim Rind.

Vet. Med. Diss., Hannover (1983)

Rosenberger G., H. Hempel, M. Baumeister:

Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des Präparates Rompun® beim Rind.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75, S. 572 – 578 (1968)

Ruckebusch Y., P.L. Toutain:

Spezifischer Antagonismus der Xylazin-Wirkungen auf die Netzmagen- und Pansenmotorik beim Rind.

Vet. Med. Nachr. 55, S. 3 – 12 (1984)

Ruskoaho H. :

Subtypes and functions of alpha-adrenoceptors.

Acta Vet. Scand. Suppl. 82, S. 17 – 28 (1986)

Sanford T.D., E.D. Colby:

Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits.

Lab. Anim. Sci. 30, S. 519 – 523 (1980)

Sanofi Ceva:

Gebrauchsinformation zu Ketamin 10 %.

Düsseldorf: Sanofi Ceva GmbH (1997)

Savola J.M.:

Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85, S. 39 – 47 (1989)

Schaffer D.D., W.H. Hsu, D.L. Hopper:

Antagonism of xylazine – induced depression of shuttle – avoidance responses in dogs by administration of 4- aminopyridine, doxapram or yohimbine.

Am. J. Vet. Res. 47, . 2116 – 2121 (1986)

Scheinin M., E. MacDonald:

An introduction to the pharmacology of α_2 -adrenoceptors in the central nervous system.

Acta Vet. Scand. Suppl. 85, S. 11 – 19 (1989)

Scheinin M., D.A. Schwinn:

The locus coeruleus-site of hypnotic actions of α_2 -adrenoceptor-agonists ?

Anesthesiology 76, S. 873 – 875 (1992)

Schmid A.:

Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid.

Tierärztl. Praxis 8, S. 5 – 12 (1980)

Schmidt-Oechtering G.U., M. Alef:

Antagonisierbare Anästhesie.

In: Schmidt-Oechtering G., Alef M.(Hrsg.): Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie und Intensivtherapie.

Berlin, Hamburg: Parey, S. 75 – 82 (1993)

Schmidt-Oechtering G., K. Becker:

Alte und neue α_2 -Adrenoceptor-Agonisten. Teil 1: Xylazin und Medetomidin.

Tierärztl. Praxis 20, S. 447 – 458 (1992)

Schmitt H., J.C. LeDouarec, N. Petillot:

Antagonism of the antinoceptive action of xylazine, an alpha sympathicomimetic agent, by adrenoceptor and cholinoceptor blocking agents.

Neuropharmacol. 13, S. 295 – 303 (1974)

Short C.E.:

The Effects of Selective α_2 -Adrenoceptor Agonists on Cardiovascular and Pulmonary Functions and Brain Wave Activity in Horses and Dogs.

Santa Barbara, USA: Veterinary Practice Publishing Company, (1991)

Short C.E.:

Alpha₂-agents in Animals-sedation, Analgesia and Anaesthesia.

Santa Barbara, USA: Vet. Practice Publishing Company, (1992)

Siemon A.:

Zum Einsatz von Pulsoximetrie und elektronischer Pulsfrequenzmessung bei Zoo- und Wildtieren unter Anästhesie mit Ketamin-Xylazin oder Etorphin-Azepromazin-Xylazin oder Tiletamin-Zolazepam-Romifidine und teilweiser Antagonisierung dieser Anästhesiemethoden.

Vet. Med. Diss., München (1991)

Silbernagl S., A. Despopoulos:

Vegetatives Nervensystem.

Taschenatlas der Physiologie.

Stuttgart: Thieme, S. 56 (1991)

Spiegel L.:

Untersuchungen einiger neuer Drogen.

Chemiker Zeitung Nr 97, S. 970 – 971 (1896)

Starke K.:

Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems.

In: W. Forth, Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

7. Auflage. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, S.121 (1996)

Starke K., D. Palm:

Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme.

In: W. Forth, Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

7. Auflage. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, S.166 – 172 (1996)

Stauffer J.L., H. Steger, G. Walter, C. Gaillard, U. Schatzmann:

Reversal of Medetomidine Sedation-Analgesia by Atipamezole or Yohimbine in Dogs.

Proceedings of the 4th International Congress of Vet. Anaesthesia, Utrecht, S. 75 – 77 (1991)

Steinegger E., R. Hänsel:

Lehrbuch der allgemeinen Pharmakologie.

Berlin: Springer, S. 309 – 311 (1963)

Steiner S.:

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Xylazin (Rompun®)

Vet. Med. Diss., Berlin (1980)

Stenberg D.:

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

Acta Vet. Scand. Suppl. 82, S. 29 – 34 (1986)

Stenberg D.:

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

Acta Vet. Scand. Suppl. 85, S.21 – 28 (1989)

Swan G.E.:

Drugs used for the immobilisation, capture, and translocation of wild animals.

In: Mc Kenzie A. (Hrsg.): The Capture and Care Manual.

Wildlife Decision Support Services CC and South African Veterinary Foundation,
S.2 – 64 (1993)

Tabaru H., H. Ogawa, H. Otsuka, K. Ito:

Effects of Xylazine on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Elektrocardiogram in Spinal Dogs.

Jpn. J. Vet. 49, S.391 - 394 (1987)

Tarnow J., J.B. Brückner, H.J. Eberlein, D. Patschke, P. Schmicke, A. Weymar:

Haemodynamic responses to ethylphenylephrine (Effortil) during halothane-induced myocardial depression in the dog.

Acta Anaesth. scand. 17, S. 184 (1973)

Tarnow J., J.B. Brückner, J.W. Gethmann, D. Patschke, A. Steiner:

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Aethyl-Phenylephrin (Effortil) auf Coronar-, Nieren- und Muskeldurchblutung bei Halothan-induzierter Kreislaufdepression.

Kongressbericht der Dtsch. Ges. f. Anaesthesie u. Wiederbel., Hamburg, Berlin, Heidelberg, New York, S.381 (1974)

Tendillo F.J., A. Mascias, M. Santos, I.A.G. Segura, F. San Roman, J.L. Castillo-Olivares:

Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, detomidine, medetomidine and the antagonist atipamezole in isoflurane- anesthetized swine

Lab. Anim. Sci. 46, S. 215 – 219 (1996)

Thurmon J.C., C. Neff- Davis, L.E. Davis, R.A. Stroker, G.J. Benson, T.F. Lock:

Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 5, S. 241 – 245 (1982)

Timmermans P.B., A. Schoop, H.Y. Kwa:

Characterization of alpha-adrenoceptors participating in the central hypotensive and sedative effects of clonidine, using yohimbine, rauwolfscine and corynathine.

Eur. J. Pharmacol. 70, S. 7 – 15 (1982)

Tranquilli W.J., J.C. Thurmon:

Alpha adrenoceptor pharmacology.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 184, S. 1400 – 1402 (1984)

Tranquilli W.J., G.J. Benson:

Advantages and guidelines for using alpha₂-agonists as anesthetic adjuvants

Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract. 22, S. 289 – 293 (1992)

Treese N., H. Niemczyk, P. Reuther:

Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System.

Anaesthesist 22, S. 117 – 120 (1973)

Tronicke R., G. Vocke:

Contribution to use of the preparation Rompun® as a sedative and for anesthetic premedication in the horse.

Vet. med. Rev. S. 247 – 255 (1970)

Tsoucaris – Kupfer D., H. Schmitt:

Hypothermic effects of sympathomimetic agents and their antagonism by adrenergic and cholinergic drugs.

Neuropharmacology 11, S.625 – 628 (1972)

Tung A.S., B.W. Broman, E.M. Figallo:

4-aminopyridine reversal of ketamine anesthesia and morphine analgesia.

Anesthesiology 55, S. 240 (1981)

Turkkan J.S.:

New Methodology for Measuring Blood Pressure in Awake Baboons With Use of Behavioral Training Techniques.

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Division of Behavioral Biology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore (1989)

Uchida W., T. Kimura, S. Satch:

Presence of presynaptic inhibitory α_1 -adrenoceptors in the cardiac sympathetic nerves of the dog: Effects of Prazosin and Yohimbine on sympathetic neurotransmission to the heart.

J. Pharmacol. 103, S.51 – 56 (1984)

Uebe Medical GmbH:

Gebrauchsanweisung: Visomat® handy II

Wertheim

Unna K.:

Pharmakologische Untersuchungen über neue Sympathoabkömmlinge.

Naunyn Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmacol. 213, S. 207 (1951)

University of Michigan, Unit for Laboratory Animal Medicine:

Persönliche Mitteilungen (2001)

Vähä-Vahe T.:

The clinical efficacy of medetomidine.

Acta Vet. Scand. 85, S. 151 – 153 (1989)

Vähä-Vahe T.:

Pharmacological restraint-reversal in dogs and cats using medetomidine and atipamezole.

Academic dissertation, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Helsinki, Finland, S. 1 – 51 (1991)

Vainio O.:

Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine .

Acta Vet. Scand. 85, S. 85 – 88 (1989)

Vainio O.:

Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs.

Vet. Rec. 127, S. 447 – 450 (1990)

Vainio O., T. Vähä-Vahe:

Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 13, S. 15 – 22 (1990)

Virtanen R., E. Mac Donald:

Reversal of the sedative/analgesic and other effects of detomidine and medetomidine by MPV-1248, a novel α_2 -Antagonist.

Pharmacol. Toxicol. 60, (Suppl. III) S.73 (1987)

Virtanen R.:

Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist atipamezole

Acta Vet. Scand. Suppl. 85, S.29 – 37 (1989)

Virtue R.W.:

An anesthetic agent: 2-(chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon-HCL
Anesthesiology 28, S. 823 (1967)

Wagener Y.:

Resorptionsquote, Bioverfügbarkeit und interindividuelle Unterschiede nach oraler
Verabreichung von Etilefrin.
Med. Diss., Bonn (1982)

Wagner A. E., W.W. Muir, K.W. Hinchcliff:

Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.
Am. J. Vet. Res. 52, S. 651 – 657 (1991)

Weber S.:

Zur antagonistisierbaren intravenösen Langzeitanästhesie beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München (1998)

White P.F., W.L. Way, A.J. Trevor:

Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses.
Anesthesiology 56, S. 119 – 136 (1982)

White G.L., J.F. Cummings:

A comparison of ketamine and ketamine-xylazine in the baboon.
Veterinary Medicine and Small Animal Clinician 74, 3, S. 392 – 396 (1979)

Wiesner H.:

Zur Neuroleptanalgesie bei Zootieren und Gatterwild unter Anwendung des Telinject-
Systems.
Kleintierpraxis 20, S.18 –24 (1975)

Wiesner H.:

Zur Narkosepraxis mit dem „Blasrohrgewehr“.
Kleintierpraxis 22, S. 327 – 330 (1977)

Wiesner H., G. v. Hegel:

Praktische Hinweise zur Immobilisation von Wild- und Zootieren.

Tierärztl. Praxis 13, S.113 – 127 (1985)

Wiesner H.:

Anästhesie von Zoo- und Wildtieren.

Tierärztl. Umschau 43. Jahrgang, Nr. 1, S. 36 – 42 (1988)

Wiesner H.:

Zum aktuellen Stand der Distanzimmobilisation.

Deutsche veterinärmed. Gesellschaft e.V.

Tagung der Fachgruppe für Zootierkrankheiten, S.27 – 35 (1990)

Wiesner H.:

Tierschutzrelevante Neuentwicklung zur Optimierung der Distanzimmobilisation.

Tierärztl. Praxis 26, S. 225 – 233 (1998)

Wittker J.:

Antagonisation der Xylazin-Ketamin Neuroleptanalgesie und ihrer Nebenwirkungen durch Yohimbin und 4-Aminopyridin bei der Katze.

Vet. med. Diss. Giessen (1989)

Wixson S.K., W.J. White, H.C. Hughes, C.M. Lang, W.K. Marshall:

The effects of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on arterial blood-pH, bloodgases, mean arterial blood pressure and heart rate in adult male rats.

Lab. Anim. Sci., S. 736 – 742 (1987)

Wright M.:

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

J. Am. vet. med. Ass. 180, S. 1462 – 1471 (1982)

Young E.:

The capture and care of wild animals.

Cape Town and Pretoria: Human & Rousseau, S. 14-15 / 33 (1973)

Young E., J.C. Brearley, D.L.S. Richards, D.H. Bartram, R.S. Jones:

Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole.

J. Small Anim. Pract. 31, S. 554 – 559 (1990)

Zöfel P.:

Statistik verstehen.

München: Addison-Wesley, S. 111 (2001)

Zornow M.H.:

Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine.

Neuropharmacology 30, S. 1065 – 1071 (1991)

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CRP	cAMP Rezeptorprotein
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
et al.	und Mitarbeiter
Fa.	Firma
g	Gramm
GGT	Gammaglutamyltransferase
GPT	Glutamat-pyruvat-transaminase
h	Stunde
„HM“	„Hellabrunner Mischung“
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
MCH	Mean corpuscular haemoglobin
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	Mean cell volume
Mean	arithmetisches Mittel
mg	Milligramm
min.	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Anzahl untersuchter Individuen
nl	nanoliter
p	Signifikanz
s.c.	subkutan
± SD	Standardabweichung

sec	Sekunde
± SEM	Standardfehler
SIV	Simian-immune-deficiency-Virus
SpO ₂	Arterielle (periphere) Sauerstoffsättigung
U	Unit
z.B.	zum Beispiel
μl	Mikroliter
%	Prozent

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle besonders herzlich bei Frau Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil. Ulrike Matis, Chirurgische Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Übernahme des Themas und für die Durchsicht meiner Promotionsarbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Henning Wiesner, Direktor des Münchner Tierparks Hellabrunn, danke ich ganz besonders für die Stellung des Themas, die Ermöglichung die praktischen Arbeiten im Tierpark Hellabrunn durchführen zu können und für die große Unterstützung bei der Konzeption und Durchführung dieser Arbeit.

Ich danke Frau Dr. med. vet. Julia Gräfin von Maltzan, Tierpark Hellabrunn, für ihre ständige Hilfsbereitschaft und die vielen wertvollen praktischen Tipps.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. vet., Dr. med. habil. Claus Hammer, Institut für Experimentelle Chirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die wichtige Hilfe bei verschiedensten theoretischen Fragestellungen und den serologischen Untersuchungen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. vet. habil., Dr. oec. publ., Dipl. Math. Klaus Osterkorn für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und der kritischen Beurteilung.

Ich danke den Mitarbeitern der Firma SPSS, insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Matthias Glowatzki und Frau Valerie Böhme für ihre Beratung und Ermöglichung der statistischen Auswertung.

Großer Dank gebührt nicht zuletzt den Tierpflegern des Parkteils Afrika im Tierpark Hellabrunn für ihren zusätzlichen Zeitaufwand, den sie für meine Arbeiten erbringen mussten. Ohne deren Hilfestellungen wäre eine reibungslose Untersuchung der Tiere sicherlich nicht möglich gewesen.

