

Aus der Klinik für Schweine
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. habil. Karl Heinritzi)
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität München

Anwendbarkeit und Dosisfindung des Anästhetikums
Thiopental für die Narkose des Schweins
nach vorhergehender Neuroleptanalgesie
mit Ketamin und Azaperon

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

von
Angela Susanne Saers
aus Duisburg

München 2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. K. Heinritzi
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. H.-Ch. Siebert

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 2 | LITERATURÜBERSICHT | 3 |
| 2.1 | Allgemeines zur Narkose | 3 |
| 2.1.1 | Definition der Narkose | 3 |
| 2.1.2 | Narkosetheorien | 3 |
| 2.1.3 | Anästhesiestadien | 4 |
| 2.1.4 | Das Schwein als Narkosepatient | 5 |
| 2.1.5 | Beurteilung der Narkosetiefe beim Schwein | 7 |
| 2.1.6 | Rechtlicher Hintergrund | 7 |
| 2.1.7 | Physiologische Werte der zu untersuchenden Parameter | 10 |
| 2.2 | Thiopental | 11 |
| 2.2.1 | Stoffwechselverhalten | 11 |
| 2.2.2 | Chemisch-physikalische Eigenschaften | 13 |
| 2.2.3 | Wirkungsmechanismen | 13 |
| 2.2.4 | Anwendung beim Schwein | 15 |
| 2.3 | Azaperon | 16 |
| 2.3.1 | Stoffwechselverhalten | 16 |
| 2.3.2 | Chemisch-physikalische Eigenschaften | 16 |
| 2.3.3 | Wirkungsmechanismen | 17 |
| 2.3.4 | Anwendung beim Schwein | 19 |
| 2.4 | Ketamin | 21 |
| 2.4.1 | Stoffwechselverhalten | 21 |
| 2.4.2 | Chemisch-physikalische Eigenschaften | 22 |
| 2.4.3 | Wirkungsmechanismen | 23 |
| 2.4.4 | Anwendung beim Schwein | 26 |
| 2.5 | Atropin | 28 |
| 2.5.1 | Stoffwechselverhalten | 28 |
| 2.5.2 | Chemisch-physikalische Eigenschaften | 29 |
| 2.5.3 | Wirkungsmechanismen | 29 |
| 2.5.4 | Anwendung beim Schwein | 31 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.6 | Neuroleptanalgesie | 32 |
| 3 | ZIELSETZUNG | 33 |
| 4 | MATERIAL UND METHODEN | 34 |
| 4.1 | Versuchstiere und Haltungsbedingungen | 34 |
| 4.2 | Gruppeneinteilung | 35 |
| 4.3 | Verwendete Pharmaka | 35 |
| 4.4 | Versuchsdurchführung | 36 |
| 4.4.1 | Versuchsvorbereitung | 36 |
| 4.4.2 | Neuroleptanalgesie | 36 |
| 4.4.3 | Einleitung der Anästhesie | 37 |
| 4.4.4 | Narkosefortführung | 37 |
| 4.5 | Messgeräte und Messparameter | 38 |
| 4.6 | Rechnerische Auswertung und Ergebnisdokumentation | 40 |
| 5 | ERGEBNISSE | 41 |
| 5.1 | Neuroleptanalgesie | 41 |
| 5.2 | Narkoseeinleitung mit Thiopental (Trapanal®) | 45 |
| 5.4 | Atemfrequenz | 55 |
| 5.5 | Herzfrequenz | 62 |
| 5.6 | Periphere Sauerstoffsättigung | 69 |
| 5.7 | Reflexe, Muskelrelaxation, Bulbusrotation und Hautsensibilität | 71 |
| 5.7.1 | Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vordergliedmaße | 71 |
| 5.7.2 | Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Hintergliedmaße | 71 |
| 5.7.3 | Reflex der lateralen Lippenfalte | 71 |
| 5.7.4 | Nasenscheidewandreflex | 72 |
| 5.7.5 | Lidreflex | 72 |
| 5.7.6 | Analreflex | 72 |
| 5.7.7 | Muskelrelaxation | 72 |
| 5.7.8 | Bulbusrotation | 72 |
| 5.7.9 | Hautsensibilität | 73 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 5.8 | Hämatologie | 82 |
| 5.9 | Blutgasanalyse | 85 |
| 5.9.1 | pH _v -Wert | 85 |
| 5.9.2 | Arterielle Blutgase | 86 |
| 5.10 | Aufwachphase | 87 |
| 5.11 | Besonderheiten | 90 |
| 6 | DISKUSSION | 92 |
| 6.1 | Diskussion der Methode | 92 |
| 6.2 | Praktikabilität | 92 |
| 6.3 | Neuroleptanalgesie | 93 |
| 6.4 | Dosisfindung | 94 |
| 6.5 | Körpertemperatur | 96 |
| 6.6 | Atemfrequenz | 97 |
| 6.7 | Herzfrequenz | 98 |
| 6.8 | Periphere Sauerstoffsättigung | 100 |
| 6.9 | Reflexe, Muskelrelaxation, Bulbusrotation, Hautsensibilität | 101 |
| 6.10 | Hämatologie | 103 |
| 6.11 | Blutgas | 104 |
| 6.11.1 | pH-Wert (venös) | 104 |
| 6.11.2 | Arterielle Sauerstoffsättigung | 104 |
| 6.11.3 | Elektrolyte | 105 |
| 6.12 | Aufwachphase | 106 |
| 6.13 | Besonderheiten | 108 |
| 6.14 | Schlussbetrachtungen | 109 |
| 7 | ZUSAMMENFASSUNG | 111 |
| 8 | SUMMARY | 113 |

| | | |
|-----------|------------------------------|------------|
| 9 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 115 |
| 10 | TABELLENVERZEICHNIS | 116 |
| 11 | LITERATURVERZEICHNIS | 117 |
| | DANKSAGUNG | 131 |
| | LEBENS LAUF | 132 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--------------------------------|
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| GABA | γ -Aminobuttersäure |
| Ca | Calcium |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| DE | Deutsches Edelschwein |
| DL | Deutsche Landrasse |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| KGW | Körpergewicht |
| M. | Musculus |
| MAC | Minimum Alveolar Concentration |
| max. | Maximum |
| mg | Milligramm |
| Min. | Minute |
| min. | Minimum |
| Mm. | Musculi |
| MRL | Maximum Residue Limits |
| Na | Natrium |
| pCO ₂ | Kohlendioxidpartialdruck |
| pH _v | venöser pH-Wert |
| p.inj. | post injectionem |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| SD | Standardabweichung |
| SpO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| t | Zeit |
| ZNS | Zentralnervensystem |

1 EINLEITUNG

Das Schwein zeichnet sich durch die Charaktereigenschaft aus, in Zwangslagen oder auf zugefügten Schmerz mit Widersetzlichkeit und starken Abwehrbewegungen zu reagieren (HEINRITZI und KÖNIG 1988). Daher ist eine praktisch durchführbare Allgemeinanästhesie nicht nur für operative Eingriffe notwendig, sondern auch bei vielen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen unerlässlich (PLONAIT 2004).

Unter Allgemeinanästhesie versteht man einen durch Anästhetika hervorgerufenen reversiblen Zustand der Hypnose, Analgesie und Relaxation bzw. Immobilisation (ERHARDT et al. 2004 a).

Da der Praktiker häufig gleichzeitig die Aufgaben des Chirurgen und des Anästhesisten übernimmt, muss die Handhabung einfach sein. Daher sollte auch der apparative Aufwand möglichst auf ein Minimum beschränkt bleiben.

Obwohl die Veterinäranästhesie in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht hat, profitiert die Spezies Schwein als Lebensmittellieferant nicht davon. Der überwiegende Anteil der Wirkstoffe besitzt nur eine Zulassung für die Anwendung bei Mensch und Kleintieren.

Durch die Einstellung der Produktion von Surital[®] (Thiamylal) im Jahr 2002 kam es zu einem Therapienotstand für die Anästhesie des Schweins. Zurzeit sind nur noch Stresnil[®] (Azaperon) und Ursotamin[®] (Ketamin) für die Allgemeinanästhesie beim Schwein zugelassen, die allerdings weder allein noch in Kombination eine zufrieden stellende chirurgische Toleranz bewirken. Die so entstandene Therapielücke kann seit Umsetzung der 11. AMG-Novelle am 1. November 2002 durch Umwidmung nach § 56a Abs. 2 AMG geschlossen werden. Somit ist es seit diesem Datum möglich, das Thiobarbiturat Thiopental umzuwidmen (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

Thiopental wurde etwa 1930 entwickelt (BALL und WESTHORPE 2001) und wird bereits seit 1934 für die Narkoseeinleitung in der Humanmedizin verwendet (DUNDEE 1984). Dennoch sind Dosierungsempfehlungen für die Anwendung beim Schwein sehr selten und weisen zudem außerordentliche Diskrepanzen (zwischen 5 und 30 mg/kg KGW) auf (BRANSON 2001, LÖSCHER 2002 a, WALDMANN et al. 1994).

In der vorliegenden Untersuchung wird daher die Eignung des ultrakurz wirkenden Thiobarbiturates Thiopental (Trapanal[®]) nach vorhergehender Neuroleptanalgesie

mit Ketamin (Ursotamin®) und Azaperon (Stresnil®) bei praxisrelevanten Narkoseindikationen beim Schwein geprüft. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei der Dosisfindung für Thiopental bei verschiedenen Gewichtsklassen und Nutzungsrichtungen geschenkt.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Allgemeines zur Narkose

2.1.1 Definition der Narkose

Klinisch versteht man unter dem Begriff Narkose einen durch Verabreichung von Narkotika hervorgerufenen reversiblen Zustand der allgemeinen Schmerzausschaltung bei einem Lebewesen, der durch eine Lähmung des zentralen Nervensystems bedingt wird (WESTHUES und FRITSCH 1961).

Die entscheidenden Kriterien einer Narkose sind die Erlangung der Bewusstlosigkeit (Hypnose), der Skelettmuskelentspannung (Relaxation, Immobilisation) und der Schmerzlinderung (Analgesie).

Je nach Art der Applikation unterscheidet man Injektions- und Inhalationsnarkotika. Inhalationsnarkotika sind gasförmig und werden über die Lunge aufgenommen. Injektionsnarkotika werden grundsätzlich parenteral verabreicht und werden klinisch in die Unterarten Hypnotika, Sedativa und Analgetika eingeteilt (ERHARDT 2004 a).

2.1.2 Narkosetheorien

In den letzten 100 Jahren wurden zahlreiche Narkosetheorien aufgestellt, doch ist es bis heute nicht gelungen, eine befriedigende Erklärung der eigentlichen Wirkungsweise der Narkotika zu finden.

WESTHUES und FRITSCH (1961) führen die Allgemeinwirkung der Narkotika auf eine Dämpfung der Funktion der Nervenzellen zurück, zu denen das Narkotikum auf dem Blutweg gelangt.

LÖSCHER (2002 a) hält es für die wahrscheinlichste Theorie, dass sich Narkotika in der Lipidmatrix neuronaler Membranen lösen und so die ursprünglichen Lipidstrukturen verändern. Dadurch kommt es zu Änderungen der Permeabilität der Membranen und zu einer verminderten Zellerregbarkeit.

Zahlreiche Narkotika beeinflussen wahrscheinlich direkt Neurotransmittersysteme durch Verstärkung inhibitorischer bzw. Hemmung exzitatorischer Transmitter.

Für Barbiturate wird eine Barbituratbindungsstelle am GABA-Rezeptor/Chlorid-Kanal-Komplex vermutet, über welche die Bindung von GABA verstärkt wird.

ERHARDT (2004 a) favorisiert die Hypothese, dass ladungssensitive Ca^{2+} -Kanäle den Angelpunkt jeglicher Anästhetikawirkung darstellen, da sich das Ca^{2+} -Kation an der Steuerung der neuronalen Erregung und an der Freisetzung von Neurotransmittern über mindestens drei Arten von Ca^{2+} -Kanälen beteiligt.

2.1.3 Anästhesiestadien

Das klassische Schema der Stadien der Narkosetiefe stammt von GUEDEL (1951). Dieser teilte die Phasen zwischen dem Beginn einer Narkose und dem finalen Atemstillstand in vier Stadien ein. Mit geringen Abweichungen lassen sich diese auf alle Narkotika und auf die verschiedenen Spezies anwenden. Die Möglichkeit der Einteilung der Narkose in verschiedene Stadien beruht darauf, dass die Funktionen des Zentralnervensystems in einer bestimmten Reihenfolge ausgeschaltet werden. So wird zuerst die Funktion der Großhirnrinde (Bewusstsein) gelähmt. Es folgen die Zentren des Mittelhirns (unbewusste Reflexe) und anschließend die spinalen motorischen Reflexe im Rückenmark. Die lebenswichtigen Zentren in der Medulla oblongata, das Atem- und Kreislaufzentrum fallen zuletzt aus (WESTHUES und FRITSCH 1961).

Dementsprechend unterscheidet man nach GUEDEL (1951) vier Narkosestadien:

Stadium I ist das so genannte Analgesiostadium oder Stadium der psychischen Dämpfung. Beim Menschen tritt in diesem Stadium bereits eine verminderte oder verzögerte Reaktion auf Schmerzreize auf, die bei Tieren nicht erkennbar ist (ERHARDT und HABERSTROH 2004).

Insgesamt ist das analgetische Stadium bei Tieren wenig ausgeprägt und lässt sich häufig nicht sicher konstatieren (WESTHUES und FRITSCH 1961).

Stadium II, auch Exzitationsstadium oder Stadium der unwillkürlichen Erregung genannt, ist durch erhöhte Reaktion auf äußere Reize trotz bereits eingetretener Bewusstlosigkeit gekennzeichnet und sollte daher nach Möglichkeit schnell durchschritten werden (LÖSCHER 2002 a).

In diesem Stadium befinden sich die Tiere in einem labilen Ruhezustand, aus dem sie plötzlich und unwillkürlich in einen Erregungszustand versetzt werden können. Im ZNS kommt es zu einer „Enthemmung von Hemmneuronen“. Die Stärke der auftretenden Exzitationen wird maßgeblich beeinflusst von der Stärke der äußeren Reize, der Nervosität des Patienten vor der Anästhetikagabe und der

Geschwindigkeit, mit der das Stadium neuraler Enthemmung überwunden wird (ERHARDT und HABERSTROH 2004).

Für chirurgische Eingriffe wird das Stadium III, welches auch als Toleranzstadium bezeichnet wird, angestrebt.

Das Toleranzstadium wird seinerseits in vier Abschnitte unterteilt:

III/1 (Stadium der Hypnose): Der Patient befindet sich in oberflächlicher Narkose mit tiefer, gleichmäßiger Atmung, aber erhaltenen Reflexen.

III/2 (Stadium der chirurgischen Toleranz): Es besteht eine gute Muskelrelaxation und Reaktionslosigkeit auf alle Umweltreize.

III/3: Die Narkose ist tief mit flacher, noch ausreichender Atmung. Die Atmung wird oberflächlich durch Lähmung des In- und später des Expirationszentrums. Die Atemregulierung geschieht dann durch O₂-Mangelreize von den Glomerula aus.

III/4: Durch ungenügende Atmung treten Zyanose und Blutdruckabfall auf. Das Stadium III/4 sollte nicht erreicht werden und bildet die Überleitung zum letzten Stadium (WESTHUES und FRITSCH 1961).

Stadium IV, das Asphyxiestadium, erfordert sofortige Wiederbelebungsversuche. Es ist gekennzeichnet durch Atemstillstand, der sich möglicherweise durch Schnappatmung ankündigt, und durch ein dekompensiertes Herz-Kreislauf-System, welches durch Bradykardie und Arrhythmie des Herzens und einen nicht palpierbaren Puls gekennzeichnet ist (ERHARDT und HABERSTROH 2004).

Welche Stadien erreicht werden, hängt sowohl von der Dosis als auch von der Art des verabreichten Narkotikums ab (LÖSCHER 2002 a).

Beim Abfluten der Narkose werden diese Stadien retrograd durchlaufen, entsprechend der Wiederaufnahme der Funktion der zeitweilig gelähmten ZNS-Abschnitte (SCHULZE und BOLLWAHN 1962).

2.1.4 Das Schwein als Narkosepatient

Die Allgemeinanästhesie ist beim Schwein sowohl für chirurgische als auch für therapeutische und diagnostische Eingriffe notwendig. Das spezieseigene Verhalten der Schweine, ihre Widersetzlichkeit und Erregbarkeit, machen häufig eine Immobilisation notwendig. Besonders bei stressanfälligen Tieren besteht die Gefahr einer metabolischen Azidose, die zum Tode führen kann. So erfordert einerseits die Fürsorgepflicht für den Patienten, andererseits die Sorgfaltspflicht bei der Untersuchung häufig eine Allgemeinanästhesie bei Eingriffen, die bei anderen

Spezies mit Zwangsmaßnahmen durchgeführt werden können (HEINRITZI und KÖNIG 1988).

Indikationen für chirurgische Eingriffe beim Schwein sind die Kastration von Altebern, Hernienoperationen, Kryptorchiden- und Zwitteroperationen oder der Kaiserschnitt. Als diagnostische Maßnahmen sind die Untersuchung auf Epiphyseolysis, die Untersuchung der Maulhöhle und Klauen, röntgenologische Untersuchungen, die Liquorgewinnung, die Gelenkpunktion und die Ultraschalluntersuchung von Bedeutung. Als therapeutische Maßnahme wäre unter anderen die Klauenkorrektur zu nennen (UNGEMACH et al. 1997).

Die Anästhesie des Schweins stellt aus verschiedenen Gründen eine besonders herausfordernde Situation dar. Beim Schwein stellen sich nur wenige oberflächliche Venen dar. Nur die Vena auricularis lateralis ist leicht zugänglich, sofern sie nicht durch Ohrmarken oder andere Kennzeichnungsarten schwierig zu punktieren ist. Zusätzlich kommt es bei Schweinen häufig zu Atemdepression, wofür zum einen die atemdepressiven Wirkungen vieler Sedativa, zum anderen die beschränkte Ausdehnungsmöglichkeit des Thorax und die unphysiologische Lagerung des Körpers während der Narkose verantwortlich sind.

Ineffiziente Thermoregulationsmechanismen, eine nur geringe Anzahl an Schweißdrüsen und die im Vergleich zur Körpermasse geringe Körperoberfläche können leicht zu einer Erhöhung der Körpertemperatur führen. Eine Intubation wird erschwert durch die langen Oberkiefer mancher Schweinerassen, die Dorsalverlagerung der Zunge und durch das Pharynxdivertikel (SKARDA 1993).

Eine gründliche klinische Untersuchung ist bei jeder Allgemeinanästhesie notwendig, sie gehört zur Sorgfaltspflicht eines Tierarztes (HEINRITZI und KÖNIG 1988). Besondere Beachtung sollte dabei dem Atmungsapparat geschenkt werden (SKARDA 1993).

Bei längerfristig geplanten Eingriffen, sollte den Schweinen etwa 12 Stunden vor der geplanten Narkose das Futter entzogen werden. Ein Wasserentzug ist nicht erforderlich (HEINRITZI und KÖNIG 1988).

Ein am Schwein anwendbares Narkoseverfahren darf nur zu einer geringen Kreislaufbelastung führen, damit der operierende Tierarzt von einer intensiven Narkoseüberwachung entbunden ist (BLOCH et al. 1986), da der praktizierende Tierarzt oft gleichzeitig Anästhesist und Operateur ist (SCHULZE und BOLLWAHN 1962).

Letztendlich muss die Anästhesie beim Schwein für die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassen und zudem kostengünstig sein (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

2.1.5 Beurteilung der Narkosetiefe beim Schwein

SCHULZE UND BOLLWAHN (1962) postulieren, dass eine Narkose operationstüchtig ist, wenn die Pupille maximal verengt, der Lidschlagreflex vollständig erloschen und der Nasenscheidewandreflex nur noch schwach auslösbar ist. Entgegen heutiger Meinung hielten sie die Auslösung von Schmerzreflexen für nicht aussagekräftig für die Beurteilung der Narkosetiefe beim Schwein.

In Untersuchungen von KERSJES et al. (2000) erwies sich der Lidschlagreflex als Parameter als ungeeignet, da er bei den meisten Tieren in der chirurgischen Toleranz erhalten bleibt.

BOSCHERT et al. (1996) empfehlen die Narkosetiefe beim Schwein anhand der Dilatation der Pupille, des Lid- und Kornealreflexes, der Bulbusrotation, des Nasenscheidewandreflexes, des Reflexes der lateralen Lippenfalte, des Analreflexes und des Afterklauenreflexes zu beurteilen. Zum Test des Afterklauenreflexes verwenden sie eine chirurgische Pinzette, um den Reflex im Bereich des Kronsaums der Afterklauen auszulösen.

EGER et al. (1988) führen eine Untersuchung zur MAC-Wert-Bestimmung von Isofluran bei Schweinen durch und nutzen diese zur Bestimmung eines „supramaximalen Stimulus“. Sie ermitteln niedrigere MAC-Werte für Isofluran, wenn ein Zwicken in den Schwanz als supramaximaler Stimulus angesehen wird und erhalten wesentlich höhere Werte, wenn der ausschlaggebende Reflextest ein Zwicken in die Afterklaue ist.

Aus den Untersuchungen von STEPHAN (1986) geht hervor, dass die chirurgische Toleranz gegeben ist, sobald die Tiere intubierbar sind.

2.1.6 Rechtlicher Hintergrund

„An einem Wirbeltier darf ohne Betäubung ein mit Schmerzen verbundener Eingriff nicht vorgenommen werden. Die Betäubung warmblütiger Wirbeltiere ist von einem Tierarzt vorzunehmen.“

(§5 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998)

Die das Schwein betreffenden Ausnahmen sind:

- das Kastrieren von unter vier Wochen alten männlichen Schweinen, sofern kein von der normalen anatomischen Beschaffenheit abweichender Befund vorliegt,
- das Kürzen des Schwanzes von unter vier Tage alten Ferkeln,
- das Abschleifen der Eckzähne von Ferkeln, sofern dies zum Schutz des Muttertieres oder der Wurfgeschwister unerlässlich ist,
- die Kennzeichnung von Schweinen durch Ohrtätowierung,
- die Kennzeichnung landwirtschaftlicher Nutztiere durch Ohrmarke und Schlagstempel.

Dem Bestreben nach tierschutzgerechter Betäubung steht das Problem gegenüber, dass die Auswahl der bei Lebensmittel liefernden Tieren einsetzbaren Narkotika und Anästhetika auf wenige Arzneimittel begrenzt bleibt, da die überwiegende Zahl der Wirkstoffe nur für die Anwendung bei Kleintieren oder den Menschen zugelassen ist. Zusätzlich dürfen einige Wirkstoffe bei Lebensmittel liefernden Tieren seit Inkrafttreten der MRL-Verordnung 2377/90 nicht mehr eingesetzt werden (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

So wurde z.B. am 1. Januar 1997 die Anwendung des Hypnotikums Metomidat (Hypnodil®), das zur Kombinationsanästhesie mit Azaperon (Stresnil®) zugelassen war, verboten (UNGEMACH et al. 1997).

Ein weiteres Arzneimittel für die Allgemeinanästhesie des Schweins, das Thiamylal (Surital®), verschwand zum 1. September 2002 vom Markt. Zwar wurde Thiamylal in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgenommen, doch stellte der bisherige Rohstofflieferant seine Thiamylalproduktion ein und der Surital®-produzierende pharmazeutische Unternehmer konnte keinen neuen Thiamylallieferanten mehr finden (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

Eine Zulassung für die Anästhesie beim Schwein haben zur Zeit nur Azaperon (Stresnil®) und Ketamin (Ursotamin®, als einziges Handelspräparat zugelassen), die weder einzeln, noch in Kombination zum Stadium der chirurgischen Toleranz führen. Die entstandene Therapielücke kann seit dem 1. November 2002 durch Umwidmung geschlossen werden. An diesem Tag trat das 11. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes in Kraft. Geändert wurde u.a. §56 a, Absatz 2, der die Vorgehensweise bei „ernstlich gefährdeter“ notwendiger arzneilicher Versorgung der Tiere in vier Schritte gliedert.

Im ersten Schritt muss ein für die zu behandelnde Tierart und das Anwendungsgebiet, im zweiten Schritt ein für die zu behandelnde Tierart, aber anderes Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel angewendet werden. Im dritten Schritt dürfen Arzneimittel, die für eine andere Lebensmittel liefernde Tierart zugelassen sind, angewendet werden. So könnten beim Schwein Xylazin (Rompun[®]), Romifidin (Sedivet[®]), Levomethadon (I-Polamivet[®]), Isofluran (Isoflo[®]), Detomidin (Domosedan[®]) und Brotizolam (Mederantil[®]) zum Einsatz kommen. Nur Isofluran wäre geeignet, eine befriedigende Allgemeinanästhesie und chirurgische Toleranz zu erreichen, allerdings ist der apparative Aufwand derart groß, dass diese Narkose Einzelfällen vorbehalten bleibt.

Im vierten Schritt der „Umwidnungskaskade“ können sowohl andere veterinärmedizinische als auch humanmedizinische Arzneimittel angewendet werden, vorausgesetzt, die arzneilich wirksamen Bestandteile sind in den Anhängen I bis III der MRL-Verordnung 2377/90 gelistet. Dadurch wird der Einsatz des Thiobarbiturates Thiopental (Trapanal[®]) möglich, welches in Deutschland nicht als Tierarzneimittel zugelassen ist.

Das zur Prämedikation empfohlene Atropin ist seit Juli 2003 nicht mehr als veterinärmedizinisches Arzneimittel im Verkehr, so dass entsprechende Humanarzneimittel umgewidmet werden müssen (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

2.1.7 Physiologische Werte der zu untersuchenden Parameter

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchzuführenden Untersuchungen sind eine Reihe klinischer und hämatologischer Parameter zu bestimmen, deren physiologische Werte im wesentlichen von HEINRITZI, KIXMÖLLER, KRAFT, PLONAIT und WIRTH veröffentlicht wurden.

Tab. 1: Physiologische Werte der zu untersuchenden klinischen Parameter

| | | | |
|--|----------------------------|-------------|----------------|
| Rektaltemperatur [°C] | Absatzferkel | 39,5 | PLONAIT (2004) |
| | Sauen und Schlachtschweine | 38,8 | |
| | Alteber | 38,3 | |
| Atemfrequenz [1/Min] | Absatzferkel | 26 | PLONAIT (2004) |
| | Sauen und Schlachtschweine | 13 | |
| | Alteber | 13 | |
| Herzfrequenz [1/Min] | Absatzferkel | 90 | PLONAIT (2004) |
| | Sauen und Schlachtschweine | 70 | |
| | Alteber | 70 | |
| Sauerstoffsättigung (SpO ₂) [%] | | 87,1 – 96,3 | LENDL (1991) |

Tab. 2: Physiologische Werte der zu untersuchenden hämatologischen Parameter

| | | |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Hämoglobin [g/l] | 108 – 148 | HEINRITZI und PLONAIT (2004) |
| Hämatokrit [%] | 33 – 45 | HEINRITZI und PLONAIT (2004) |
| Erythrozyten [T/l] | 5,81 – 8,13 | HEINRITZI und PLONAIT (2004) |
| Thrombozyten [G/l] | 175 – 587 | HEINRITZI und PLONAIT (2004) |
| Leukozyten in [G/l] | 10,5 – 21,3 | HEINRITZI und PLONAIT (2004) |
| Calcium [mmol/l] | 2,4 – 3,0 2,36 – 3,08 | KRAFT et al. (1999 b) KIXMÖLLER (2004) |
| Natrium [mmol/l] | 136 – 152 | KIXMÖLLER (2004) |
| Kalium [mmol/l] | 4,09 – 7,13 | KIXMÖLLER (2004) |
| pO ₂ [mmHg] | 98 | KRAFT (1999) |
| pCO ₂ [mmHg] | 50 | KRAFT (1999) |
| pH _v | 7,32 – 7,35 | KRAFT (1999) |

2.2 Thiopental

Thiopental gehört in die Gruppe der Barbitursäurederivate, die bei der chemischen Verbindung von Harnstoff und Malonsäure entstehen. Der Barbitursäure selbst fehlt jegliche anästhetische Wirkung. Erst durch Substitutionen an einem oder mehreren der vier Radikale entstehen Barbituratgruppen, die unterschiedliche Grade zerebraler Dämpfung bewirken können. Die wichtigsten Barbiturate, die aus solchen Substitutionen entstehen, sind die Oxy-Barbiturate, die Methyl-Oxy-Barbiturate und die Thiobarbiturate, zu welchen das Thiopental zählt.

Der zweite Gesichtspunkt, nach dem Barbiturate eingeteilt werden können, ist die Wirkdauer. Man unterscheidet ultrakurz wirksame, kurz bis mittellang wirkende und lang wirkende Barbiturate. Thiobarbiturate gehören mit einer Wirkdauer von 5 bis 20 Minuten zu den ultrakurz wirkenden Barbituraten, welche in der Veterinärmedizin zur Kurz- und Einleitungsanästhesie verwendet werden (ERHARDT et al. 2004 a).

Für die Anwendung beim Schwein kann das in der Humanmedizin zugelassene Thiobarbiturat Thiopental umgewidmet werden. Die vorgeschriebene Wartezeit für essbares Gewebe beträgt 28 Tage (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

2.2.1 Stoffwechselverhalten

Thiopental ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es ist hochgradig gewebereizend, weswegen auf eine verlässliche Durchgängigkeit der Venen geachtet werden muss. Paravenöse Injektionen führen zu entzündlichen Reaktionen, wie Thrombophlebitiden und zu Gewebsnekrosen (EBERT et al. 2002). Versehentliche intraarterielle Applikation führt zu schweren Durchblutungsstörungen und Ischämie des Gewebes durch direkte Schädigung der endothelialen Zellen (WONG 1992, MAC PHERSON et al. 1991). Folgen einer intraperitonealen Injektion können Entzündungserscheinungen bis hin zu fibrinöser Peritonitis sein (BENSON und THURMON 1979).

LIM und INBASEGARAN (2001) untersuchten den Einfluss der Applikationsart auf die Dosierung. Unabhängig davon, ob Thiopental als Infusion, als Einzelbolus oder in Form mehrerer Boli verabreicht wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede in der notwendigen Dosis ermittelt werden.

Die Halbwertszeit von Thiobarbituraten beträgt beim Menschen etwa 4 bis 10 Stunden (TAUBE 1979), beim Hund etwa 7 Stunden und beim Schaf etwa 3 Stunden (LÖSCHER 2002 a).

Die Wirkdauer von Thiobarbituraten ist nicht abhängig von ihrer Metabolisierungsgeschwindigkeit, sondern von der Umverteilung des Anästhetikums aus dem ZNS in weniger gut durchblutete Gewebe wie das Fettgewebe (ERHARDT et al. 2004 a). Gut durchblutete Organe wie Gehirn, Leber, Lunge und Niere erhalten einen großen Anteil des Herzminutenvolumens. Das Gehirn erhält etwa 17% des Herzminutenvolumens, wobei sein Anteil am Gesamtkörpergewicht nur etwa 2% ausmacht. Dadurch werden ihm in der ersten Minute, in der im Plasma hohe Narkotikumkonzentrationen vorliegen, große Mengen an Barbiturat zugeführt, was den schnellen Narkoseeintritt bewirkt. Weniger gut durchblutete Gewebe, wie die Muskulatur, nehmen in den folgenden Minuten langsam Barbiturat auf. Dies geschieht durch Umverteilung aus den gut durchbluteten Organen, unter anderem dem Gehirn, so dass der Patient schnell wieder erwacht. Im weiteren Verlauf kommt es zur Umverteilung in das schlecht durchblutete Fettgewebe. Wird die Narkose durch Nachinjektionen verlängert, kommt es zu Kumulation des Thiobarbiturates in Muskulatur und Fettgewebe und daraus resultierend zu einem stundenlangen Nachschlaf (EBERT et al. 2002).

Die Metabolisierung der Thiobarbiturate findet größtenteils in der Leber statt, zu einem kleinen Teil im Gehirn und in der Niere. Der wichtigste Abbauweg der Barbiturate ist die Oxydation. Es entstehen Phenole, Alkohole, Ketone und Karbonsäuren, die keinerlei hypnotische Wirkung besitzen. Teilweise werden die Thiobarbiturate durch Desulfurierung in die entsprechenden Oxybarbiturate überführt (TAUBE 1979). Thiobarbiturate bewirken eine Enzyminduktion der Leberenzyme, wodurch es bei wiederholter Anwendung zu einer verkürzten Plasma-Halbwertszeit und infolge dessen zu einer verkürzten Wirkungsdauer kommen kann (FISH 1997).

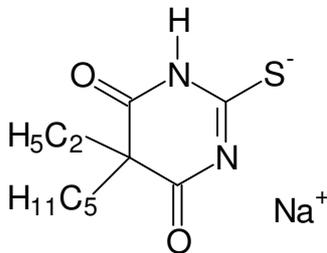
Barbiturate werden überwiegend renal ausgeschieden, wobei nicht dissoziierte Barbiturate stark rückresorbiert werden (TAUBE 1979).

2.2.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Thiopental, 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure, ist eine schwache organische Säure mit einem pKa-Wert von 7,6. Bei einem pH-Wert, der dem des Plasmas entspricht, weist es einen Ionisierungsgrad von etwa 39% auf (BRANDON und BAGGOT 1981).

Alle Barbitursäurederivate sind schlecht wasserlöslich und müssen für i.v.-Injektionen in Salze überführt werden, deren wässrige Lösungen stark alkalisch sind. Sie weisen einen pH-Wert über 10 auf (TAUBE 1979).

Thiopental besitzt folgende Strukturformel:



2.2.3 Wirkungsmechanismen

2.2.3.1 Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Thiobarbiturate weisen eine hohe Lipophilie auf. Daher können sie die Blut-Hirn-Schranke sehr gut überwinden, wodurch die Narkose noch während der Injektion eintritt (EMMERICH und UNGEMACH 2003). Die Schlafinduktion wird durch die Hemmung der Formatio reticularis bewirkt. Schmerzvermittelnde Bahnen werden nicht beeinflusst. Niedrige Plasmakonzentrationen können sogar zu einer Hyperalgesie führen.

Der Einfluss von Barbituraten auf die Atmung beruht auf einer Hemmung der neurogenen Steuerung des Atemzentrums und auf dessen herabgesetzter Empfindlichkeit gegenüber CO₂-Anstieg und pH-Abfall (TAUBE 1979).

Alle ultrakurz wirkenden Barbiturate verringern die Hirndurchblutung, den Hirnstoffwechsel und die neuronale Aktivität des Gehirns (MUIR 1993).

2.2.3.2 Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem

Thiobarbiturate führen durch eine periphere Vasokonstriktion zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und infolge dessen zu einem Blutdruckanstieg. Herzrhythmusstörungen können auftreten, da es auch zu einer Verengung der Koronargefäße kommt und das Herz gleichzeitig infolge des erhöhten peripheren Widerstandes Mehrarbeit zu leisten hat. Diese zeigen sich im EKG als ventrikuläre Extrasystolen (EMMERICH und UNGEMACH 2003, LÖSCHER 2002 a).

2.2.3.3 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Thiobarbiturate bewirken eine Vagostimulation, die zu starker Salivation führt. Besonders in der Narkoseeinleitung kann es zu Husten oder Laryngospasmus kommen.

Die Atmung wird dosisabhängig unterdrückt. Bei Überdosierungen kann es zu einer vollständigen Lähmung des Atemzentrums kommen (LÖSCHER 2002 a).

BRANSON (2001) hält die signifikante Atemdepression für den größten toxischen Effekt des Thiopentals, weshalb die Atemfrequenz ein guter Indikator für das Befinden des Tieres und die Dosierung des Medikamentes ist.

In Versuchen von STIER und LEUCHT (1984) an 184 Miniaturschweinen der Rasse Mini-Lewe traten in 13 Fällen Atemdepression und Atemstillstand nach Injektion des Thiobarbiturates Brevinarcon® auf.

2.2.3.4 Andere Wirkungen

Thiobarbiturate können bereits in klinischen Dosen lebertoxisch wirken und sollten daher nicht wiederholt verabreicht werden (LÖSCHER 2002 a). Folge einer wiederholten oder längeren Anwendung kann eine Leberverfettung sein.

Barbiturate überwinden – wie alle zentral wirkenden Stoffe – die Plazentaschranke. Dies hat aber im Allgemeinen keine Konsequenzen für die Anwendung bei der Geburtshilfe, da Neugeborene gegenüber Barbituraten wenig empfindlich sind (LÖSCHER 2002 b).

Bei der Anwendung von Thiopental ist der „Glukose-Effekt“ zu beachten. Wird einem Patienten in der Aufwachphase Fruktose, Laktat, Pyruvat oder Glutamat appliziert, kann es zum Wiedereintritt der Narkosewirkung kommen (FISH 1997).

2.2.4 Anwendung beim Schwein

BENSON und THURMON (1979) empfehlen eine Thiopental-Dosierung von 6,6 bis 11 mg/kg KGW, wodurch eine Dauer der chirurgischen Toleranz von etwa 15 bis 30 Minuten bewirkt wird. Nachinjektionen halten die Autoren für möglich, warnen aber vor dem Auftreten von Atemstillständen. Bei Prämedikation ist eine geringere Dosierung notwendig.

BRANSON (2001) empfiehlt für Schweine mit einem Gewicht zwischen 5 und 50 kg eine Dosierung von 10 bis 11 mg Thiopental pro kg KGW. Er hält eine generelle Intubation der Schweine für sinnvoll, da so im Falle eines Atemstillstandes Sauerstoff appliziert oder künstlich beatmet werden kann.

SØFTELAND et al. (1995) verwenden Thiopental in einer Dosierung von durchschnittlich 29,9 mg/kg KGW bei Schweinen der Norwegischen Landrasse zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie und führen die Narkose mit einer Midazolam-Fentanyl-Kombination fort. Als Prämedikation verwenden sie 0,02 mg/kg KGW Atropin i.v..

EMMERICH und UNGEMACH (2003) bestimmen die Dosierung für Thiopental in der Kombination mit Azaperon und Ketamin rein rechnerisch und ermitteln eine Dosis von 5 bis 10 mg/kg KGW. Sie beschreiben, dass der Zustand der chirurgischen Toleranz erreicht ist, wenn der Lidschlagreflex erloschen und der Nasenscheidewandreflex nur noch leicht auslösbar ist. Der Kornealreflex muss immer erhalten bleiben. Die Kosten für eine Thiopentalnarkose berechnen die Autoren auf der Basis des Apothekenverkaufspreises und gehen von 1,20 Euro bis 3,70 Euro je nach Dosis und Größe der Schweine aus.

LÖSCHER (2002 a) gibt als mittlere Dosierung für die Anwendung beim Schwein ebenfalls 5 bis 10 mg/kg KGW an. Dank des schnellen Wirkungseintritts ist aber eine individuelle Dosierung möglich. Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen, die durch die Vagostimulation entstehen, empfiehlt er grundsätzlich eine Prämedikation mit Atropin.

SMITH et al. (1997) empfehlen eine Dosierung von 6,6 bis 25 mg/kg KGW Thiopental i.v..

WALDMANN et al. (1994) verwenden Trapanal[®] in einer Dosierung von 20 bis 30 mg/kg KGW i. abd. bei bis zu zwei Wochen alten Ferkeln zur Kastration.

2.3 Azaperon

Azaperon gehört in die Gruppe der Neuroleptika. Unter Neuroleptie versteht man einen Zustand mit Dämpfung emotionaler Erregbarkeit, Verminderung des Antriebs, der Spontanbewegung und der Ausdrucksmotorik.

Azaperon ist unter dem Warenzeichen Stresnil[®] als Sedativum für Schweine im Handel. Es ist das einzige bekannte Neuroleptikum, mit dem beim Schwein eine klinisch nutzbare Sedation erreicht werden kann, die Untersuchungen und Manipulationen ermöglicht (LÖSCHER 2002 a).

2.3.1 Stoffwechselverhalten

Azaperon ist streng intramuskulär zu injizieren, da bei Applikation in das Fett die Sedierung langsamer einsetzt und weniger tief ist (SYMOENS et al. 1973, COX 1973).

Der Wirkungsgipfel ist bei intramuskulärer Applikation bereits nach 15 bis 30 Minuten erreicht und hält unabhängig von der Dosis etwa 30 bis 120 Minuten an (DIMIGEN und REETZ 1970, LANG 1970). Die Wirkung tritt umso schneller ein, je mehr Ruhe dem Patienten vor und nach der Applikation gewährt wird (LANG 1970).

Die klinische Wirkung hält nur 3 bis 8 Stunden post injectionem an, und nach etwa 16 Stunden ist keine aktive Substanz mehr im Gehirn vorhanden (SYMOENS 1970). Die Halbwertszeit des Azaperons beträgt nach LÖSCHER (2002 a) 2,5 Stunden.

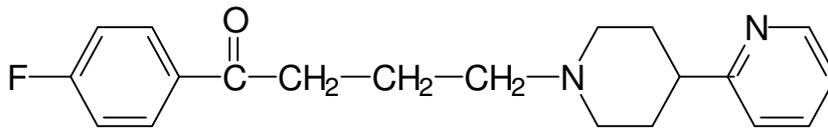
Die Biotransformation findet in der Leber statt. Die Butyrophenone werden an Glucuronsäuren gebunden und als glucuronierte Salze ausgeschieden. Liegen Funktionsstörungen der Leber vor, kann es zu Verlängerung der Wirkdauer kommen (ERHARDT und LENDL 2004).

2.3.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Azaperon oder 1-(4-Fluorophenyl)-4-[4(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-butanon aus der Reihe der Butyrophenone zählt zu der Gruppe der Neuroleptika.

Von den Phenothiazinderivaten unterscheidet sich Azaperon hauptsächlich dadurch, dass die Wirkung bei i.m.-Applikation vorausbestimmt werden kann und die Tiefe der Sedierung dosisabhängig ist (SYMOENS 1970).

Es hat folgende Strukturformel:



2.3.3 Wirkungsmechanismen

2.3.3.1 Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Neuroleptika greifen per definitionem hemmend in die neuro-neurale (im ZNS) bzw. die neuro-effektorische Übertragung in der Peripherie ein (HAPKE und PRIGGE 1972).

Den Angriffspunkt des Azaperons stellt die Formatio reticularis dar. Hier hemmt es die synaptische Reizübertragung.

Katecholamine werden physiologisch bei jeder Übertragung von Nervenimpulsen in Höhe der Synapse im distalen Teil des Axons freigesetzt und erregen über den synaptischen Spalt Rezeptoren im folgenden Neuron. γ -Aminobuttersäure bildet in der Membran des synaptischen Spaltes eine impermeabilisierende Schicht und kann die Übertragung verhindern. Azaperon, das strukturell mit der γ -Aminobuttersäure verwandt ist, hat wahrscheinlich die gleiche Wirkung in der synaptischen Membran und blockiert so die Übertragung von Nervenimpulsen (SYMOENS 1970). Diese Erklärung wird gestützt durch die klinischen Beobachtungen von DIMIGEN und REETZ (1970), die über eine besonders starke Dämpfung der kaudalen Körperhälfte berichten. Die Autoren vermuten, dass die längere Neuronenkette für die Leitung von Reizen aus den kaudalen Körperregionen über eine größere Anzahl von Übertragungsstellen verfügt, an denen die Reizübertragung von einem Neuron auf das Nächste abgeschwächt wird.

2.3.3.2 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Herzfrequenz und Minutenvolumen werden nach Azaperon-Gabe vermindert. Durch die herabgesetzte Förderleistung des Herzens bei gleichzeitiger peripherer Vasodilatation kommt es nach intramuskulärer Anwendung zu einem dosisunabhängigen Blutdruckabfall (MARSBOOM und SYMOENS 1968).

HAPKE und PRIGGE (1972) weisen eine negativ inotrope Herzwirkung durch Senkung des linksventrikulären Druckes und durch Abnahme der maximalen

Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel nach und sehen dies ebenfalls als Ursache der allgemeinen Blutdrucksenkung.

LÖSCHER (2002 a) bezeichnet die Blutdrucksenkung als geringgradig. In einer Dosierung von 0,5 bis 3,5 mg/kg KGW angewendet werde der arterielle Blutdruck um etwa 20% vermindert.

LANG (1970) beobachtet, dass die Herzfrequenz im Wesentlichen unverändert bleibt. Lediglich bei anfangs stark erregten Tieren findet ein Abfall der Herzfrequenz auf die Norm statt. BECKER und REGLINGER (1974) stellen 30 Minuten nach Applikation von 0,5 bis 1 mg/kg KGW Azaperon eine Zunahme der Herzfrequenz um 47,5% fest.

2.3.3.3 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Laut LANG (1970) vertieft sich die Atmung in der Regel nach Azaperon-Applikation. Bei einer Dosierung ab 3 bis 4 mg/kg KGW bemerkt er eine unruhige Atmung, die sich normalisiert, sobald die Tiere den höchsten Grad der Sedation erreichen.

CLARKE (1969) berichtet von verlangsamer, aber offensichtlich vertiefter Atmung, da es zu einem gleichzeitigen Absinken der arteriellen CO₂-Spannung kommt.

2.3.3.4 Andere Wirkungen

Das Auftreten von Exzitationen ist selten, kann aber durch höhere Dosen und durch Beunruhigung der Tiere in der Anfangsphase der Sedation gefördert werden.

Ein deutlicher Abfall der Körpertemperatur um 1 bis 2 Grad für eine Dauer von 4 bis 6 Stunden wird regelmäßig beobachtet (LANG 1970).

Azaperon bewirkt weder in der 4%igen noch in der 10%igen Lösung eine lokale Entzündung, Verfärbung oder Reizung im Bereich der Injektionsstelle (LANG 1970) und auch keinen auffälligen negativen Einfluss auf Fresslust, Wachstum, Trächtigkeit, Geburtsvorgang, Laktation oder Muttertrieb.

Die Tiere zeigen gelegentlich Lecken, Kauen von harten Gegenständen und Wühlen im Stroh während der Erholungsphase (SYMOENS et al. 1973).

Bei erwachsenen Ebern werden Fälle von auftretendem Priapismus berichtet, weshalb ST-JEAN und ANDERSON (1999) dazu raten, eine Dosierung von 1 mg/kg KGW beim Eber nicht zu überschreiten.

2.3.4 Anwendung beim Schwein

Bei Azaperon handelt es sich um ein reines Sedativum, das keinerlei analgetische Wirkung aufweist (LANG 1970).

Je nach Dosierung können die Hauptgebiete der klinischen Anwendung in zwei große Gruppen gegliedert werden. Zum einen die vorbeugende und heilende Behandlung von Aggressivität und Erregbarkeit durch leichte Sedation, zum anderen die Reduktion von Abwehrreaktionen bei Manipulationen durch starke Sedation.

Die Sedierung setzt sehr bald nach der Injektion ein.

Bei niedrigen Dosierungen von 0,25 bis 0,5 mg/kg KGW bewirkt Azaperon nur eine leichte Sedierung ohne Ataxie. Abwehrreaktionen werden reduziert und erregte Tiere beruhigen sich. Mittlere Dosierungen (0,5 bis 2 mg/kg KGW) führen zu Ataxie, besonders in der Hinterhand. Die Tiere neigen dazu, sich hinzulegen, sind aber in der Lage aufzustehen und umherzugehen. Hohe Dosierungen von mehr als 2 mg/kg KGW führen zu einer starken Sedation (SYMOENS et al. 1973).

Kurz nach der Azaperon-Applikation zeigen die Schweine ein erregtes Umhertrippeln und Beknabbern von Gegenständen. Die Tiere beginnen zu schwanken, werden müde, spreizen die Vorderbeine und senken bei weit unter den Bauch gestellten Hinterbeinen den Kopf. Anschließend knicken die Hinterbeine ein oder das gesamte Hinterteil rotiert zur Seite. Die Tiere sinken zusammen und nehmen eine Brust-, Bauch- oder Seitenlage ein. Nickhautvorfall und Ptosis kommen vor. Der höchste Grad der Sedierung besteht nach etwa 15 bis 30 Minuten (LANG 1970).

Nach SYMOENS (1970) reagieren die Tiere bei Dosen von mehr als 4 mg/kg KGW kaum auf Manipulationen und zeigen eine stark reduzierte Abwehr auf schmerzhafte Reize. HEINRITZI (persönliche Mitteilung 2004) hält eine Dosierung von 4 mg/kg KGW i.m. für toxisch. Die Schweine zeigen anfangs ein unruhiges Verhalten, beißen in die Einstreu oder in vorstehende Teile der Buchtenwände, kauen leer und weisen starken Speichelfluss auf.

Untersuchungen von SYMOENS (1970) zeigen, dass Azaperon eine ausgesprochen antiaggressive Wirkung hat. Diese kann genutzt werden, um wirtschaftliche Verluste, die durch Stress bei Transport und Umgruppierungen oder durch aggressive Mutterschweine (Ferkelfressen) entstehen, einzuschränken. Weitere Indikationen zur Anwendung von Azaperon sind Steigerung der Manipulierbarkeit, z.B. für kleinere therapeutische Eingriffe, Geburtshilfe, Prolaps von Uterus, Scheide oder Rektum,

diagnostische Untersuchungen und Entnahme von Blutproben und Reduzierung von Nervosität, wie z.B. bei Herzüberlastung oder Muskeldystrophie.

Die Wartezeit für essbares Gewebe beträgt 7 Tage.

Die häufig angewendete Kombination von Azaperon mit Ketamin wird in dem Kapitel Neuroleptanalgesie behandelt.

2.4 Ketamin

Ketamin ist ein schnell wirksames Analgetikum mit hypnotischen Eigenschaften, welches i.v., i.m., oral und intratestikulär (ST-JEAN und ANDERSON 1999) anwendbar ist. Da die Allgemeinanästhesie durch Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation gekennzeichnet ist, kann es nicht als Narkotikum bezeichnet werden (SCHMID 1980). Vielmehr handelt es sich um ein Anästhetikum, das eine dissoziative Anästhesie bewirkt, die charakterisiert ist durch oberflächlichen Schlaf, Analgesie und Katalepsie (LÖSCHER 2002 a).

Ketamin wurde 1963 mit dem Ziel synthetisiert, ein Phencyclidinderivat mit denselben positiven Effekten der dissoziativen Anästhesie aber mit geringeren Nebenwirkungen als bei der Muttersubstanz zu erhalten (WRIGHT 1982). 1965 wurde es in die Humanmedizin und 1970 in die Tiermedizin eingeführt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

In Deutschland ist Ketamin für die Anwendung beim Schwein ausschließlich in der Handelsform Ursotamin[®] zugelassen (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

2.4.1 Stoffwechselverhalten

Sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Anwendung wird Ketamin-Hydrochlorid schnell und vollständig resorbiert (SCHMID 1980, WRIGHT 1982). Auch eine Resorption über die Mundschleimhäute ist möglich (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Beim Pferd beträgt die Halbwertszeit nach i.m. oder i.v. Applikation etwa 40-60 Minuten, bei Hund und Katze etwa eine Stunde und bei Schwein und Mensch etwa 2 Stunden (LÖSCHER 2002 a).

SCHMID (1980) beschreibt, dass Ketamin im Organismus schnell verteilt wird, wobei zwei funktionell verschiedene Verteilungsräume vorliegen. Zum einen ein initial zugängliches „zentrales Compartment“, das übereinstimmt mit dem Kreislaufvolumen, gut durchbluteten Geweben und schnell erreichbaren Körperflüssigkeiten. Zum anderen stellen nicht unmittelbar zugängliche Gewebe und Körperflüssigkeiten ein „Gewebecompartiment“ dar. Eine gleichmäßige Ketaminverteilung in allen Geweben findet nicht statt. Die niedrigsten Konzentrationen liegen stets im Herzen und in der Skelettmuskulatur vor, die höchsten werden in Leber und Niere gefunden.

Die Wirkdauer von Ketamin steht in engem Zusammenhang mit der Umverteilungsgeschwindigkeit aus Blut und ZNS in andere Gewebe wie Muskel oder Fett (WRIGHT 1982). Sie ist tierartlich sehr unterschiedlich, ebenso wie die Art der Metabolisierung (ERHARDT et al. 2004 a). Beim Rhesusaffen kommt es zu einer Dehydrierung bzw. Hydroxylierung in Position 5 und 6 des Cyclohexanringes, in einem weiteren Reaktionsschritt folgt eine Glukuronidierung. Die vier verschiedenen, im Harn gefundenen, Metaboliten kommen teilweise auch bei den anderen Tierarten vor (SCHMID 1980). Bei Mensch, Hund und Pferd findet die Biotransformation hauptsächlich in der Leber statt, wohingegen bei Ratten und Katzen ein Großteil des Ketamins unverändert über die Nieren ausgeschieden wird und nur ein geringerer Anteil metabolisiert wird.

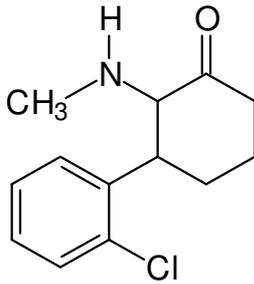
Ketamin bewirkt eine Induktion der NADPH-Cytochrom-c-Reduktase und der Cytochrom p-450 Oxidase (WRIGHT 1982).

2.4.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Ketamin (3-(o-Chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon besteht aus zwei Stereoisomeren, dem S(+)-Isomer und dem R(-)-Isomer, die eine unterschiedliche Wirksamkeit aufweisen (BOSCHERT et al. 1996). Ketamin-Razemat, das in der Tiermedizin verwendet wird, stellt eine Mischform der beiden Isomere dar, die in Wirkdauer und Wirkstärke eine Zwischenstellung innerhalb der Isomere einnimmt (ERHARDT et al. 2004 a).

Ketamin ist eine Base, deren Hydrochlorid in einer maximalen Konzentration von 20% in Wasser gelöst werden kann (SCHMID 1980). Eine 10%ige Lösung weist einen pH-Wert von 3,5 auf, so dass es bei i.m.-Applikationen zu Zeichen von Schmerzhaftigkeit (THURMON et al. 1972) und zu Gewebereizungen kommen kann. Seine Fettlöslichkeit entspricht der 5-10fachen Löslichkeit von Thiopental (WRIGHT 1982).

Ketamin hat folgende Strukturformel:



2.4.3 Wirkungsmechanismen

2.4.3.1 Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Ketamin greift in therapeutischer Dosierung im Zwischenhirn (Diencephalon) und im Endhirn (Telencephalon) an. Kortex und Teile des Thalamus werden gelähmt, wohingegen die Formatio reticularis stimuliert wird. Auch das extrapyramidale System wird beeinflusst. Seine polysynaptischen motorischen Bahnen, deren Funktion es ist, unwillkürliche Skelettmuskelbewegungen wie z.B. Muskeltonus oder Körperhaltung sicherzustellen, werden enthemmt. Dieser Bereich scheint zusammen mit der Formatio reticularis bei Stimulation (führt zu vegetativen Nebenwirkungen wie z.B. Tachykardie) für die Nebenwirkungen des Ketamins verantwortlich zu sein.

Die Lähmung des Thalamus dominiert sowohl zeitlich als auch quantitativ. Durch die Hemmung der sensiblen Reizleitung im Thalamus wird die Analgesie bewirkt, die der Hypnose-verursachenden Lähmung des Kortex vorausgeht. Dies bedeutet, dass es zu einer starken Analgesie beim wachen Patienten kommt, d.h. zur „dissoziierten Anästhesie“ (SCHMID 1980).

Wie entscheidend ein funktionsfähiger Kortex für die Wirksamkeit des Ketamins ist, kann daraus geschlossen werden, dass Ketamin seine Wirkung bei Patienten mit hochgradigen Ausfallerscheinungen der Neokortex oder beispielsweise bei fortgeschrittenem Hydrocephalus nicht entfalten kann (WRIGHT 1982).

Durch die zentral erregende Wirkung des Ketamins kann es beim Mensch zu Halluzinationen kommen, welche die anästhetische Wirkung nicht selten überdauern und die Anwendung in der Humanmedizin limitieren (LÖSCHER 2002 a).

2.4.3.2 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Durch Anregung zentraler adrenerger Zentren hat Ketamin einen positiv inotropen Effekt. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz zeigen einen deutlichen Anstieg und auch das Herzzeitvolumen wird erhöht (ERHARDT et al. 2004 a, SCHMID 1980, WRIGHT 1982, THURMON et al. 1972).

TRABER et. al. (1970) beschreiben eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks um 32% mit einer Zunahme der Herzfrequenz um 61% und des Herzminutenvolumens um 37% nach Ketamin-Applikation bei Hunden.

HÖRNCHEN und TAUBERGER (1980) halten die blutdrucksteigernde Wirkung des Ketamins überwiegend für eine Folge der Enthemmung sympathischer Zentren, die Steigerung der Herzfrequenz dagegen für die Folge einer zentralen Vagusdämpfung. Eine direkte positiv inotrope bzw. chronotrope Wirkung durch direkten Angriffspunkt am Myokard schließen sie aus, da Ketamin am isolierten Herzen eine Verschlechterung der Kontraktilität und des mechanischen Wirkgrades erzeugt.

Als weiteren Hinweis auf die Beteiligung des sympathischen Nervensystems an den pressorischen Effekten sehen sie den erhöhten Plasmakatecholspiegel während Ketamin-Narkosen.

Aufgrund seines kreislaufstimulierenden Effektes sowohl in präanästhetischen als auch in anästhetischen Dosen wird Ketamin bei Schockpatienten empfohlen (BLOCH et al. 1986). Seine Anwendung birgt auch bei kreislaufdepressiven Patienten kein erhöhtes Narkoserisiko.

Eine erhöhte Blutungsneigung ergibt sich aus der vasopressorischen Wirkung des Ketamins (LÖSCHER 2002 a).

Laut ERHARDT et al. (2004 a) erhöht sich der myokardiale Sauerstoffbedarf erheblich.

Im Falle einer Überdosierung kann es zu kardialen Arrhythmien kommen (LÖSCHER 2002 a).

2.4.3.3 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Ketamin verursacht eine hypnoische Atmung mit einem Atemmuster, das durch längere Atempausen nach der Inspiration gekennzeichnet ist (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

GANTER und KANNGIESSER (1991) stellen bei Versuchen an Schweinen Tachypnoe mit daraus resultierender respiratorischer Alkalose fest.

LÖSCHER (2002 b) hält die Beeinflussung der Atmung bei klinisch verwendeten Dosierungen für gering und SCHMID (1980) bezeichnet die Atmung als „im allgemeinen spontan suffizient“. Nach ERHARDT et al. (2004 a) reduziert Ketamin die Atemfrequenz, wobei die Blutgase unverändert bleiben.

HÖRNCHEN und TAUBERGER (1980) beschreiben die Veränderung der Atmung in ihren Versuchen an Katzen als ausgeprägte Verlängerung der inspiratorischen Phasen, wobei sich im Vergleich zur Ausgangslage die inspiratorischen Amplituden verkleinern und die expiratorischen Phasen bei unveränderter Gesamtaktivität verkürzen. Als Grund für die Verlängerung der inspiratorischen Phasen vermuten die Autoren eine Enthemmung inspiratorischer Neurone.

Speichelfluss wird als regelmäßige Nebenwirkung beobachtet, ebenso wie eine exzessive Bronchialsekretion (SCHMID 1980, ERHARDT et al. 2004 a), die durch Prämedikation mit Atropin zu verhindern ist (LÖSCHER 2002 a).

In diesem Zusammenhang sind auch die Schutzreflexe von Bedeutung (Schluck-, Hustenreflex etc.), die erhalten bleiben (SCHMID 1980).

2.4.3.4 Andere Wirkungen

Ketamin überwindet die Plazentaschranke. Scheinbar hat die daraus resultierende fetale Kreislaufstimulation aber keinen Einfluss auf das Überleben der Feten (ERHARDT et al. 2004 a).

In einer humanmedizinischen Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Leberenzyme im Plasma drei bis vier Tage nach der Ketamin-Applikation (WRIGHT 1982).

Die Skelettmuskulatur weist eine typische Rigidität auf, die SCHMID (1980) als wachsartig bezeichnet. Sie ist Folge der zentralen Stimulation und führt dazu, dass alle motorischen Reflexe erhalten bleiben, wenn auch oft bei verminderter Koordination. Spontanbewegungen der Extremitäten sind unwillkürlich und stehen nicht in direktem Zusammenhang mit Schmerzreizen (ERHARDT et al. 2004 a).

Zu beachten ist auch die bei Mensch und Tier beschriebene gesteigerte Geräuschempfindlichkeit, die besonders beim Mensch bei abklingender Hypnose zu Halluzinationen und Träumen führen kann.

Kommt es z.B. durch zu schnelle i.v.-Applikation oder bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenschäden zu einer absoluten oder relativen Überdosierung treten als Vergiftungssymptome besonders Temperatur- und Blutdruckabfall und Atemdepression auf (SCHMID 1980).

2.4.4 Anwendung beim Schwein

Der Hauptvorteil des Ketamins, ganz besonders im Hinblick auf die charakterlichen Eigenheiten der Spezies Schwein, liegt in der Möglichkeit der i.m.-Applikation. Dadurch wird eine schonende Immobilisation möglich (GANTER und KANNGIESSER 1991).

Seine analgetische Wirkung variiert zwischen den verschiedenen anatomischen Regionen und zeigt Speziesunterschiede. Die viszerale Analgesie ist bei allen Tierarten schlecht ausgeprägt, wohingegen die Analgesie in der Peripherie bei der Katze gut ausgebildet ist, beim Schwein hingegen nicht (BOSCHERT et al. 1996).

GANTER (1988) wendet Ketamin in einer Dosierung von 15 mg/kg KGW bei Schweinen mit einem mittleren Gewicht von $28,2 \pm 4,2$ kg i.m. an. Bereits 1 Minute nach Applikation zeigten die Tiere Ataxie, nach 3 ± 2 Minuten waren alle Tiere immobilisiert. Sie verfügten aber nicht über eine ausreichende Analgesie für die Durchführung von chirurgischen Eingriffen. Alle Reflexe waren auslösbar und es bestand keine befriedigende Muskelrelaxation. Bereits nach 30 bis 90 Minuten hatten alle Tiere das Stehvermögen wiedererlangt.

WRIGHT (1982) schildert ähnliche Erfahrungen. Sie empfiehlt Ketamin in Kombination mit Atropin in einer Dosierung von 11-20 mg/kg KGW i.m. für kleinere Eingriffe oder um die Einleitung einer Inhalationsanästhesie zu erleichtern, nicht jedoch für chirurgische Eingriffe.

LÖSCHER (2002 a) gibt beim Schwein eine anästhetische Dosierung von 10-20 mg/kg KGW an.

MEREDITH und LEES (1986) empfehlen bei Tieren mit einem Gewicht unter 50 kg eine Dosierung von 20 mg/kg KGW bei i.m.-Applikation und 10-15 mg/kg KGW bei i.v.-Applikation. Bei Tieren mit einem Gewicht über 50 kg entsprechend 15 mg/kg KGW i.m. und 5-10 mg/kg KGW i.v.. Die im Versuch erprobten Indikationen waren z.B. Katheterisierung der Harnblase, Kastration, Endoskopie des Genitaltraktes, Hautnaht und eine Vasektomie. Bis auf eine Penisuntersuchung konnten alle Eingriffe problemlos durchgeführt werden.

Für größere Eingriffe ist Ketamin allein nicht ausreichend analgetisch wirksam und besitzt eine unzureichende anästhetische Wirkung (GANTER et al. 1990, THURMON et al. 1972).

Daher führten GANTER et al. (1990) Untersuchungen durch, um eine belastungsarme, intramuskulär applizierbare Anästhesie für Schweine zu finden. Am

wirksamsten erscheinen ihnen Kombinationen der Phencyclidinabkömmlinge Tiletam und Ketamin mit Benzodiazepinen (Midazolam, Diazepam, Clonazepam). Durch die Phencyclidinderivate konnte eine schnelle Immobilisation erreicht werden, während die Benzodiazepine eine Muskelrelaxation bewirkten und unerwünschte Wirkungen, wie Exzitationen vermieden. Da die Analgesie nicht immer ausreichend war, wurden Verbesserungsversuche mit morphinähnlichen Analgetika unternommen, wobei sich nur die Kombination Ketamin/Clonazepam/Levomethadon als erfolgreich erwies.

Die Kombination Ketamin mit Xylazin halten die Autoren für die Anwendung beim Schwein nur für bedingt empfehlenswert, da häufig postnarkotische Erregungserscheinungen auftraten. Die Kombination von Ketamin mit Azaperon oder Phenothiazinen wird als nur schwach wirksam beschrieben. THURMON et al. (1972) verwendeten Ketamin in einer Dosierung von $20,2 \pm 0,92$ mg/kg KGW für Eingriffe wie Reponierung eines Rektumvorfalls, Eröffnung und Drainage eines Abszesses oder als Prämedikation, zum Legen eines Venenverweilkatheter um Thiopental-Natrium zu applizieren. Die Intubation zum Einleiten einer Inhalationsanästhesie mit Halothan gelang nicht, da es zu keiner ausreichenden Relaxation der Kiefermuskulatur kam.

Auch ERHARDT et al. (2004 a) betonen die Wichtigkeit einer sedativen Prämedikation, um der Stressanfälligkeit der Schweine Rechnung zu tragen. Als günstigste Kombination empfehlen sie den Einsatz des Butyrophenonderivates Azaperon (Stresnil[®], 2 mg/kg KGW) zusammen mit Ketamin (10-15 mg/kg KGW), die in einer Mischspritze aufgezogen werden können und zusammen mit Atropin (0,02 mg/kg KGW) i.m. appliziert werden.

Ebenfalls möglich ist die Kombination Ketamin (15-20 mg/kg KGW) mit Midazolam (0,5 mg/kg KGW) i.m. oder Ketamin (15-20 mg/kg KGW) mit Flunitrazepam (0,2 mg/kg KGW).

Die Wartezeit nach Anwendung von Ketamin beträgt beim Schwein 3 Tage für essbares Gewebe.

2.5 Atropin

Das Alkaloid Atropin, das in vielen Nachtschattengewächsen, den Solanaceen, wie z.B. der Tollkirsche *Atropa belladonna*, dem Bilsenkraut *Hyascyamus niger* oder dem Stechapfel *Datura stramonium* vorkommt, ist das bekannteste und am häufigsten verwendete Parasympatholytikum.

Parasympatholytika hemmen die Erregungsübertragung an parasymphatischen Nervenendigungen und somit auch die muskarinartigen Wirkungen des Acetylcholins (LÖSCHER 2002 a).

In Deutschland ist Atropin nicht mehr als Tierarzneimittel im Handel, daher müssen entsprechende Arzneimittel aus der Humanmedizin umgewidmet werden (EMMERICH und UNGEMACH 2003).

2.5.1 Stoffwechselverhalten

Atropin hemmt kompetitiv die Wirkung der postganglionären muskarinartigen Cholinozeptoren. Erst in hohen und somit toxischen Dosen wird auch die Übertragung an autonomen Ganglien und an der motorischen Endplatte durch eine Blockierung nicotinartiger Cholinozeptoren gehemmt. Aufgrund der Selektivität des Atropins für Cholinozeptoren ergeben sich seine pharmakodynamischen Wirkungen zwangsläufig aus der Verminderung parasymphatischer Wirkungen. Die Empfindlichkeit verschiedener Organsysteme gegenüber Atropin ist sehr unterschiedlich. So werden die Schweiß- und Speichelsekretion bereits durch sehr geringe Dosierungen reduziert oder blockiert, wohingegen sehr hohe Dosen benötigt werden, um z.B. die Magensekretion zu verringern (LÖSCHER 2002 b, ADAMS 2001). Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt geschieht rasch und beinahe vollständig. Auch eine Aufnahme über den Bindehautsack und andere Schleimhäute des Organismus ist möglich, dagegen nur in geringem Maße über die intakte Haut. Es kommt zu einer schnellen Umverteilung aus dem Blut in den ganzen Organismus. Atropin überwindet die Plazentaschranke und tritt in geringen Mengen auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit des Atropins beträgt etwa 3 Stunden. Wird Atropin lokal am Auge angewendet, besteht die resultierende Mydriasis über mehrere Tage, da es an

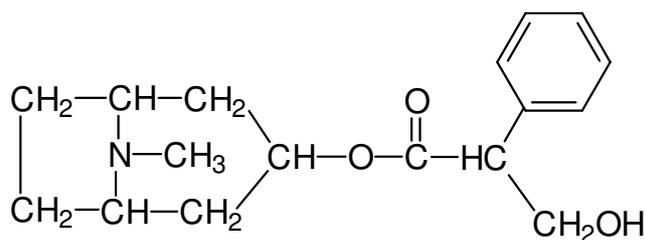
das Melanin der Pigmentzellen der Iris gebunden wird und nur langsam aus dieser Bindung wieder freigesetzt wird (LÖSCHER 2002 b).

Atropin wird bei Katzen, bei Kaninchen und bei Ratten durch die Atropinesterase abgebaut (ERHARDT et al. 2004 c). Bei allen Tierarten werden bis zu 50% des Atropins unverändert über den Urin ausgeschieden (LÖSCHER 2002 b, STARKE 2001).

2.5.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Das Atropin-Molekül besteht aus zwei Bestandteilen, der Tropasäure und dem Tropin, welche über eine Esterbindung miteinander verknüpft sind. Während der Extraktion aus der Pflanze racemisiert Atropin in gleichen Anteilen zu D- und L-Hyoscyamin, wobei D-Hyoscyamin die biologisch inaktive Form darstellt (ADAMS 2001).

Atropin hat folgende Strukturformel:



Neben Atropin kann auch Scopolamin, ein Ester aus Tropasäure und Scopin, aus Nachtschattengewächsen extrahiert werden. Zudem wurden zahlreiche halbsynthetische Abwandlungen wie N-Butylscopolamin und N-Methylscopolamin entwickelt, welche aufgrund ihrer quaternären Ammoniumstruktur im Gegensatz zu Atropin und Scopolamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können (LÖSCHER 2002 b).

2.5.3 Wirkungsmechanismen

2.5.3.1 Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Atropin überwindet die Blut-Hirn-Schranke und führt durch Blockade zentraler Cholinozeptoren zu zentralen Erregungserscheinungen wie Halluzinationen oder Tremor. Bei Vergiftungen kann es zu Symptomen wie Delirium, Koma und Atemlähmung kommen (LÖSCHER 2002 b).

In therapeutischen Dosierungen sind die Auswirkungen auf das Zentralnervensystem sehr gering (STARKE 2001).

2.5.3.2 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Höhere Dosierungen von Atropin verursachen grundsätzlich eine Tachykardie. Nur nach Applikation geringerer Dosen Atropins kann es zu einer vorübergehenden Bradykardie kommen. Da Atropin die Überleitung vagaler Impulse auf das Herz blockiert, entwickeln Tiere mit einem grundsätzlich höheren vagalen Tonus eine stärkere Tachykardie als Tiere, die physiologischerweise einen niedrigeren vagalen Tonus aufweisen (ADAMS 2001).

Parallel zum Anstieg der Herzfrequenz kommt es meist auch zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens (ERHARDT et al. 2004 c).

2.5.3.3 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Atropin reduziert die Sekretion der Drüsenzellen in den oberen Luftwegen, wodurch sich die Viskosität der Sekrete im Atmungstrakt erhöht. Durch eine Erweiterung der Bronchien wird der anatomische Totraum vergrößert.

Durch seine spasmolytische Wirkung auf die Bronchialmuskulatur kann Atropin einen Bronchospasmus verhindern (ERHARDT et al. 2004 a).

2.5.3.4 Andere Wirkungen

Atropin hemmt die Kontraktion der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals, der Gallenwege und der Ureteren sowie die Sekretion der Magensäure. Allerdings hemmen die hierfür benötigten Dosen auch andere Muskarinrezeptoren.

Anzeichen für eine Vergiftung sind Trockenheit der Schleimhäute, Schluckbeschwerden, erhöhte Pulsfrequenz und Mydriasis. Nach höheren Dosen treten zusätzlich Hyperthermie infolge einer gehemmten Schweißsekretion, Erregungszustände, Halluzinationen und klonische Krämpfe auf, denen ein Stadium tiefer Bewusstlosigkeit folgt. Der Tod tritt als Folge einer zentralen Atemlähmung ein (MUTSCHLER 2001).

2.5.4 Anwendung beim Schwein

Die größte Rolle spielt Atropin in der Narkoseprämedikation. Indikationen sind der Schutz vor vagalen Reflexen, die Reduzierung der Bronchialsekretion, besonders bei Inhalationsnarkosen, und die Reduzierung parasymphomimetischer Wirkungen von morphinähnlichen Analgetika. LÖSCHER (2002 b) empfiehlt eine Dosierung von 0,05 mg/kg KGW s.c. und geht von einer etwa sechsständigen Wirkungsdauer aus. SKARDA (1993) empfiehlt eine Prämedikation in einer Dosierung von 0,04 mg/kg KGW zur intramuskulären Injektion.

Nach ERHARDT und HENKE (2004) sollte bei einer Neuroleptanalgesie mit Azaperon und Ketamin wegen der starken Salivation Atropin in einer Dosierung von 0,02 mg/kg KGW verabreicht werden.

2.6 Neuroleptanalgesie

Unter dem Begriff Neuroleptanalgesie versteht man die Kombination eines Neuroleptikums mit einem Analgetikum. Die Neuroleptanalgesie wurde in der Veterinärmedizin zuerst in der Kombination L- Methadon- Fenpipramid- Chlorpromazin verwendet. Erst später im Jahr 1961 wurden in der Humanmedizin Analgetika und Neuroleptika kombiniert (EBERT et al. 2002).

Nach ERHARDT (2004 b) bewirkt die Neuroleptanalgesie einen Zustand tiefer Sedation mit variabler Einschränkung der Schmerzempfindung. Ein Zustand der Hypnose wird nicht erreicht, weshalb äußere Einflüsse wie Geräusche oder schmerzhaft Manipulationen zu unkoordinierten Abwehrbewegungen führen.

Die Neuroleptanalgesie wird besonders bei unkooperativen Patienten zur sedativ-analgetischen Prämedikation intramuskulär angewendet. Bei Schweinen empfiehlt sich eine sedative Prämedikation. Die Autoren empfehlen die Kombination des Butyrophenonderivates Azaperon (2 mg/kg KGW) mit Ketamin (10-15 mg/kg KGW) zur intramuskulären Applikation mit einer Mischspritze, die zusätzlich 0,02 mg/kg KGW Atropin enthält. Gleiches empfiehlt KERSJES (1999) und AMREIN (1996) empfiehlt Ketamin in einer Dosierung von 15 mg/kg KGW.

CLUTTON et al. (1997) verwenden 1 mg/kg KGW Azaperon und 25 mg/kg KGW Ketamin zur Prämedikation.

LAHRMANN et al. (2004) testen für die Kastration von 3 bis 8 Tage alten Ferkeln verschiedene Dosiskombinationen von Azaperon und Ketamin und halten die Kombination von 2 mg/kg KGW Azaperon mit 25 mg/kg KGW Ketamin für die geeignetste.

3 ZIELSETZUNG

Ziel dieser Untersuchung ist es, die seit Wegfall des Thiamylal entstandene Therapielücke zu schließen. Anhand eigener Untersuchungen soll die Dosierung des Thiobarbiturates Trapanal ermittelt werden, die notwendig ist, um nach vorhergegangener Neuroleptanalgesie, das Stadium der chirurgischen Toleranz zu erreichen. Ebenso soll die Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System und den Respirationstrakt anhand verschiedener klinischer und hämatologischer Parameter untersucht werden. Die Narkosetiefe und die Dauer der chirurgischen Toleranz wird anhand von Reflexen überprüft.

Dem Praktiker soll hiernach eine Empfehlung für die Anästhesie des Schweins als Alternative zur bisherigen Standardnarkose mit Thiamylal angeboten werden. Dabei sollen nicht nur allgemeine Anforderungen an eine Allgemeinanästhesie wie gute Steuerbarkeit, große anästhesiologische Sicherheitsbreite und Reversibilität beachtet werden, sondern in hohem Maße auch die Anwendbarkeit und Praktikabilität in der täglichen Praxis.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Die Untersuchung erfolgt ausschließlich an Tieren, die wegen diagnostischer, therapeutischer oder chirurgischer Maßnahmen eine Allgemeinanästhesie benötigen. Dies bedeutet, dass die Untersuchungen im Hinblick auf die Tierzahlen und die Planung von den im Klinikalltag vorkommenden Indikationen abhängig sind. Insgesamt gehen 90 Schweine in die Untersuchung ein, wobei es sich um 54 weibliche, 12 männliche und 24 männlich-kastrierte Tiere handelt. Das Gewicht der Tiere liegt zwischen 7,5 und 350 kg.

Die Tiere sind überwiegend Masthybriden (60 Tiere). Als Rassen stehen 5 DL-Tiere zur Verfügung. Bei insgesamt 8 Tieren handelt es sich jeweils um 2 Duroc-Tiere, 2 Pietrains, 2 Schwäbisch-Hällische und 2 Deutsche Edelschweine. Außerdem stehen 4 Minipigs, 4 Münchner Trollschweine, 4 Berliner Miniatureschweine und 5 Hängebauchschweine zur Verfügung.

Die Tiere stammen alle aus dem Patientengut der Klinik für Schweine in Oberschleißheim und werden mindestens einen Tag vor der Untersuchung in den Tierbereich der Klinik eingestallt. Es gehen nur Tiere in die Untersuchung ein, die ein ungestörtes Allgemeinbefinden aufweisen. Bei den durchgeführten Behandlungen handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle, besonders bei den Minipigs, um Klauenkorrekturen. Des Weiteren wurden Kastrationen, Nabelbruchkorrekturen, Abszessspaltungen, Gelenkpunktionen, Liquorpunktionen, Röntgenuntersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Korrektur eines Rektumprolapses, eine Zahnextraktion bei einem Eber, eine Untersuchung des Präputiums und eine Hautbiopsie durchgeführt.

Während der Versuchsdauer werden die Tiere in Einzelboxen mit Sichtkontakt zu anderen Schweinen auf planbefestigtem Boden mit Stroheinstreu aufgestellt. Gefüttert wird zweimal täglich pelletiertes Sauen- bzw. Ferkelfutter der Firma Zimmererwerke (Landshut). Wasser steht über Nippeltränken ad libitum zur Verfügung. Die Tiere werden vor den Untersuchungen nicht gefastet, da diese Maßnahme in der Praxis in den seltensten Fällen durchführbar ist.

4.2 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Untersuchungsgruppen ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tab. 3: Gruppeneinteilung

| Bezeichnung | Gewicht | Anzahl |
|--------------|-----------------|--------|
| Absatzferkel | 9 bis 25 kg | 18 |
| Vormasttiere | 25,5 bis 40 kg | 18 |
| Masttiere | 40,5 bis 100 kg | 18 |
| Zuchttiere | über 100 kg | 18 |
| Minipigs | 7,5 bis 134 kg | 18 |

4.3 Verwendete Pharmaka

Die im Versuch verwendeten Pharmaka sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4: Verwendete Pharmaka

| Wirkstoff | Handelsname | Hersteller | Konzentration | Dosierung |
|------------|--------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------------------|
| Azaperon | Stresnil® | Janssen | 40 mg/ml | 2 mg/kg |
| Ketamin | Ursotamin® | Serumwerk Bernburg | 100 mg/ml | 15 mg/kg |
| Thiopental | Trapanal® | Altana | 50 mg/ml | nach Wirkung, s. Abb. 2 und Tab. 9 |
| Atropin | Atropinum sulfuricum® | WDT | 10 mg/ml | 0,02 mg/kg |

4.4 Versuchsdurchführung

4.4.1 Versuchsvorbereitung

Zu Beginn des Versuches wird das genaue Gewicht der Tiere bestimmt, die Wachwerte der klinischen Parameter werden ermittelt und venöses Blut aus der Vena jugularis für die Blutgasanalyse und die Hämatologie entnommen. Für die Blutprobenentnahme werden EDTA-Monovetten (2,7 ml Monovette[®] KE, Firma Sarstedt) verwendet.

Das EDTA-Blut wird innerhalb von maximal 3 Stunden nach fünfzehnminütigem Durchmischen bei Raumtemperatur mit Hilfe eines automatischen Blutkörperchenzählgerätes (Celltek[®], Fa. Bayer Diagnostics, Fernwald) ausgewertet.

4.4.2 Neuroleptanalgesie

Die Prämedikation der Allgemeinanästhesie erfolgt intramuskulär etwa 1,5 cm kaudal der Ohrbasis in den Musculus biventer cervicis mit Atropin (Atropinum sulfuricum 1%) 0,02 mg/kg KGW, Ketamin (Ursotamin[®]) 15 mg/kg KGW und Azaperon (Stresnil[®]) 2 mg/kg KGW als Mischspritze. Um die Applikation zu erleichtern und den Stress für die Tiere zu minimieren, wird ein Perfusionsschlauch (Perfusor-Leitung[®], Fa. Braun, Melsungen) verwendet, d.h. die Tiere können sich während der Applikation frei bewegen. Bei Schweinen mit einem Gewicht unter 25 kg werden Kanülen der Größe Nr. 2 (0,7 x 30 mm), bei Tieren mit einem Gewicht über 25 kg Kanülen der Größe Nr. 1 (0,9 x 40 mm) verwendet. Mit dem Herausziehen der Kanüle beginnt die Zeitmessung in Sekunden bis die Tiere die ersten ataktischen Bewegungen zeigen, bis sie niedergehen, sich in Brustlage und abschließend in Seitenlage befinden. Zehn Minuten nach Applikation der Prämedikation wird ein Venenverweilkatheter in die Vena auricularis lateralis gelegt und über diesen venöses Blut für die Blutgasanalyse und die Hämatologie gewonnen. Erneut werden die klinischen Parameter bestimmt, und der Sensor eines Pulsoxymeters (Datex-Ohmeda Pulsoxymeter 3900P) wird zur Messung der Pulsfrequenz und der Sauerstoffsättigung am Schwanz oder am Ohr des Tieres befestigt.

4.4.3 Einleitung der Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgt mit Thiopental (Trapanal®) i.v.. Es werden frisch zubereitete 2,5%ige Lösungen verwendet. Als Lösungsmittel dient physiologische Kochsalzlösung. Nach der Injektion wird die Intubationsfähigkeit anhand der Kieferspannung und des Schluckreflexes überprüft und bei unzureichender Relaxation wird schrittweise bis zur Intubationsfähigkeit nachdosiert. Als Referenzreflexe zur Definition der chirurgischen Toleranz dienen die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe sowohl der Vorder-, als auch der Hintergliedmaßen und der Reflex der lateralen Lippenfalte.

4.4.4 Narkosefortführung

Anschließend werden die Tiere der jeweiligen therapeutischen, chirurgischen oder diagnostischen Maßnahme zugeführt, für welche eine Allgemeinanästhesie benötigt wird. Die Tiere werden für die Dauer der Untersuchung auf OP-Tischen aus Metall gelagert.

Bis zum Wiedererlangen der Muskelrigidität werden in fünfminütigem Abstand die relevanten Reflexe getestet und die klinischen Parameter bestimmt. Zehn Minuten nach Einleitung der Narkose wird venöses Blut für die Hämatologie und 10 bis 15 Minuten nach Einleitung wird arterielles Blut für die Blutgasanalyse entnommen. Das venöse Blut wird aus dem Venenverweilkatheter entnommen und das arterielle Blut aus der Ohrarterie, der Schwanzarterie oder der Tarsalarterie.

Der positive Ausfall aller Reflextests kennzeichnet den Beginn der Aufwachphase. Der Zeitpunkt wird im Versuchsprotokoll festgehalten und die klinischen Parameter werden bestimmt. Erste spontane Bewegungen der Gliedmaßen und des Kopfes werden ebenso zeitlich festgehalten wie die Fähigkeit des Tieres den Kopf anzuheben, die Wiedererlangung der Brustlage und des Stehvermögens.

4.5 Messgeräte und Messparameter

Tab. 5: Ermittelte Parameter und Messzeitpunkte

| | Parameter | Messgerät | Messzeitpunkte | | |
|------------------------------|---|--|--------------------|-------------------------|---|
| | | | Wach | Neurolept-analgesie | Trapanal-Narkose |
| Wärme-Regulierung | Temperatur [C°] | digitales Thermometer | Wachwerte | 10 Min. p.inj. | alle 5 Min. |
| Atmung | Atemfrequenz [Züge/Min.] | visuelle Erfassung der Flankenbewegung | Wachwerte | 10 Min. p.inj. | alle 5 Min. |
| | Atemtiefe | | | | |
| Herz-Kreislauf-System | Pulsfrequenz [Schläge/Min.] | Pulsoxymeter | Wachwerte | 10 Min. p.inj. | alle 5 Min. |
| | SpO ₂ [%] | | | | |
| Laboruntersuchungen | Leukozyten Erythrozyten Hämatokrit Hämoglobin Thrombozyten | Blutkörperchenzählgerät | Wachwerte | 10 Min. p.inj. | nach 10 Min. |
| Blutgase, Säure-Basen-Status | pH pCO ₂ [mmHg] sO ₂ [mmHg] pO ₂ [mmHg] Na ⁺ [mmol/l] K ⁺ [mmol/l] Ca ²⁺ [mmol/l] | Blutgasanalysegerät | Wachwerte venös | 10 Min. p.inj. venös | nach 10 Min. venös und nach 10-15 Min. arteriell |
| Reflexe | siehe Reflexbeurteilung (Tab. 6) | palpatorisch, visuell | | | alle 5 Min. |

Tab. 6: Methodik der Reflexkontrolle und Scorepunkte zu ihrer Bewertung

| Reflex | Untersuchungsmethode | Bewertung/Score |
|--|---|--|
| Lidreflex | Betupfen des Lidrandes am temporalen und nasalen Augenwinkel mit der Fingerbeere | 0: keine Reaktion der Lider 1: geringgradige Reaktion der Lider 2: eindeutige Reaktion der Lider |
| Reflex der lateralen Lippenfalte | Einklemmen der Haut mit einer Arterienklemme bis zum ersten Einrasten | 0: keine Abwehrbewegung auf den Reiz 1: geringgradige Abwehrbewegung oder erst bei wiederholtem Reiz 2: eindeutige Abwehrbewegung auf den Reiz |
| Nasenscheidewand-reflex | Einklemmen der Nasenscheidewand mit Daumen und Zeigefinger | 0: keine Abwehrbewegung auf den Reiz 1: geringgradige Abwehrbewegung oder erst bei wiederholtem Reiz 2: eindeutige Abwehrbewegung auf den Reiz |
| Kornealreflex | Berühren der Kornea am lateralen Lidwinkel mit der Fingerbeere (nur bei Verdacht auf negativen Reflex) | 0: kein reflektorischer Lidschluss feststellbar 1: sofortiger Lidschluss feststellbar |
| Zwischenklauen-reflexe der Vorder- und Hintergliedmaße | Einklemmen der Haut mit einer Arterienklemme bis zum ersten Einrasten | 0: keine Abwehrbewegung auf den Reiz 1: geringgradige Abwehrbewegung oder erst bei wiederholtem Reiz 2: eindeutige Abwehrbewegung auf den Reiz |
| Afterklauenreflexe der Vorder- und Hintergliedmaße | Einklemmen der Haut mit einer Arterienklemme bis zum ersten Einrasten | 0: keine Abwehrbewegung auf den Reiz 1: geringgradige Abwehrbewegung oder erst bei wiederholtem Reiz 2: eindeutige Abwehrbewegung auf den Reiz |
| Muskelrelaxation | Beugen und Strecken der Vordergliedmaße | 0: keine Anspannung der Muskulatur 1: geringgradige Anspannung der Muskulatur 2: eindeutige Anspannung der Muskulatur bzw. Wegziehen der Gliedmaße |
| Analreflex | Reiz des Thermometers bei der Messung der Rektaltemperatur | 0: keine Kontraktion des M. sphincter ani 1: Kontraktion des M. sphincter ani 2: deutliche Kontraktion |
| Hautsensibilität | Einklemmen der Haut über den Mm. pectoralis supf. und brachiocephalicus mit einer Arterienklemme bis zum 1. Einrasten | 0: keine Reaktion 1: geringgradiges Zucken der Hautmuskulatur 2: Abwehrreaktion der Vordergliedmaße |
| Bulbusrotation | | 0: zentralständig 1: geringgradige Rotation 2: Rotation 3: physiologische Stellung |

4.6 Rechnerische Auswertung und Ergebnisdokumentation

Die rechnerische Aufarbeitung des Datenmaterials erfolgt nach Übertragung der erhobenen Werte in eine Microsoft® Excel-Tabelle. Mit dem Statistikprogramm SAS werden für jeden Parameter (Einschlafzeit, Aufwachzeit, Herzfrequenz, Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur, Hämatologie und Blutgase) die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (\pm SD), Stichprobenumfang (n) und die Minima (min.) und Maxima (max.) berechnet. Um die ermittelten Dosierungen und das klinische Verhalten in der Einschlaf- und der Aufwachphase der Gruppen 1 bis 4 auf signifikante Unterschiede zu überprüfen, wird der LS-Means-Test angewendet. Da es sich bei der Minipig-Gruppe um eine inhomogene Gruppe, verglichen mit den nach Gewichtsklassen eingeteilten Gruppen 1 bis 4, handelt, werden diese nicht mit in den Vergleich mittels LS-Means-Test einbezogen. Stattdessen werden die durchschnittlichen Werte aller Tiere der Gruppen 1 bis 4 berechnet und mittels eines t-Tests mit den durchschnittlichen Werten der Minipig-Gruppe (Gruppe 5) verglichen.

Da sich die physiologischen Werte der verschiedenen Alters- und Gewichtsklassen im Hinblick auf Atemfrequenz, Herzfrequenz und Körpertemperatur wesentlich unterscheiden, werden die Mittelwerte und die Standardabweichung (\pm SD) sowie die Minima und Maxima innerhalb der einzelnen Gruppen getrennt berechnet. Der Vergleich aufeinander folgender Werte wird innerhalb der Gruppen mit einem verbundenen t-Test berechnet, der Vergleich aller Verlaufswerte mit dem Ausgangswert ebenfalls mit einem t-Test.

Die durchschnittlichen Werte der peripheren Sauerstoffsättigung und der hämatologischen Parameter werden für das gesamte Tierkollektiv ermittelt. Die Werte untereinander werden mit einem t-Test verglichen. Das Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ für signifikant und bei $p < 0,01$ für hoch signifikant.

Die Ergebnisse werden verbal und tabellarisch beschrieben. Relevante Unterschiede werden als Diagramme mittels Excel oder SigmaPlot® dargestellt.

5 ERGEBNISSE

Die Untersuchung erfolgt an 90 Schweinen mit einem Gewicht zwischen 7,5 und 350 kg. Die Gruppen werden anhand der Körpergewichte eingeteilt. Schweine, die unter die Bezeichnung Minipig fallen, bilden eine eigene Gruppe. Es gehen nur Tiere mit in die Untersuchung ein, deren Allgemeinbefinden aufgrund einer ausführlichen klinischen und einer hämatologischen Untersuchung als ungestört bewertet wird.

Tab. 7: Gruppeneinteilung der Versuchstiere

| | Absatzferkel (Gruppe 1) | Vormasttiere (Gruppe 2) | Masttiere (Gruppe 3) | Zuchttiere (Gruppe 4) | Minipigs (Gruppe 5) |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 18,33 \pm 3,71 kg | 31,97 \pm 4,61 kg | 66,61 \pm 17,96 kg | 205,94 \pm 66,91 kg | 82,86 \pm 35,55 kg |
| min. – max. | 9 – 25 kg | 25,5 – 39 kg | 41 – 96 kg | 101 – 350 kg | 7,5 – 134 kg |

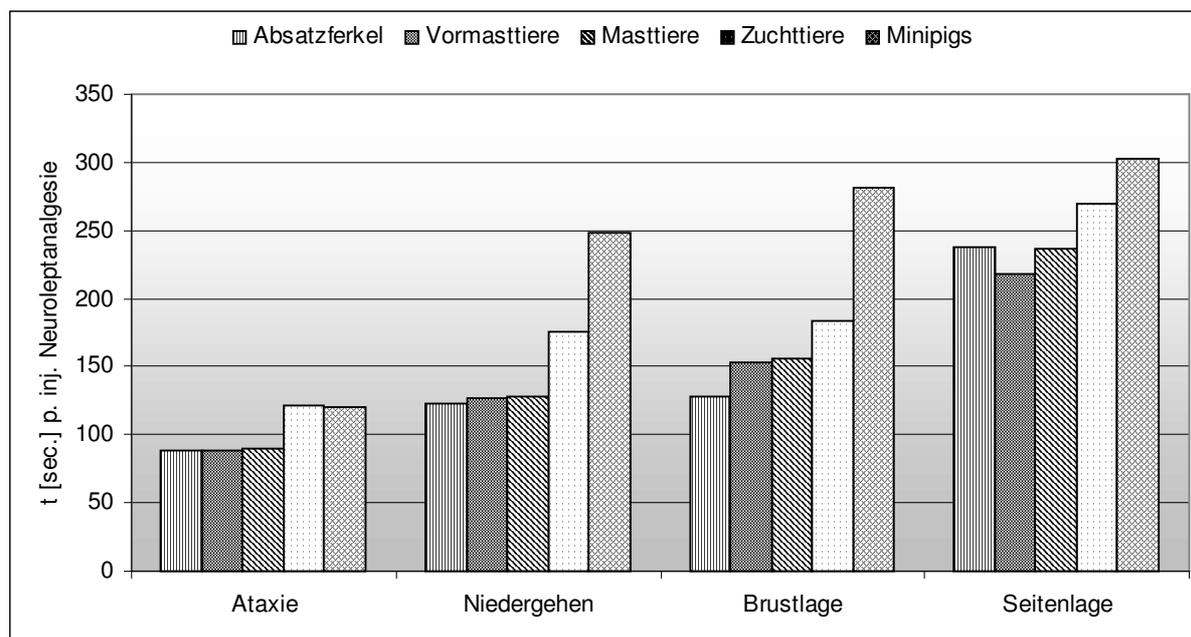
5.1 Neuroleptanalgesie

Zunächst werden Azaperon (Stresnil[®]), Ketamin (Ursotamin[®]) und Atropin in einer Mischspritze über einen Perfusionsschlauch ohne Zwangsimmobilisation i.m. appliziert. Nach der Injektion werden die Tiere nach 88,4 \pm 23,4 Sekunden (Absatzferkel), nach 88,4 \pm 23,1 Sekunden (Vormasttiere), nach 89,2 \pm 35,2 Sekunden (Masttiere), nach 122,2 \pm 60,9 Sekunden (Zuchttiere) und nach 120,8 \pm 43,3 Sekunden (Minipigs) ataktisch und nach 122,2 \pm 36,2 Sekunden (Absatzferkel), nach 126,4 \pm 37,8 Sekunden (Vormasttiere), nach 128,5 \pm 58,3 Sekunden (Masttiere), nach 175,9 \pm 82,0 Sekunden (Zuchttiere) und nach 248,7 \pm 122,5 Sekunden (Minipigs) gehen die Tiere nieder. Die Tiere der Gruppe 4 (Zuchttiere) werden verglichen mit den Absatzferkeln ($p = 0,0127$), den Vormasttieren ($p = 0,0116$) und den Masttieren ($p = 0,0137$) signifikant später ataktisch. Auch der Zeitpunkt des Niedergehens unterscheidet sich signifikant bei der Zuchttiergruppe von den Absatzferkeln ($p = 0,0061$), den Vormasttieren ($p = 0,0123$) und den Masttieren ($p = 0,015$). Der Zeitpunkt der Brustlage wird bei den Absatzferkeln bei 127,6 \pm 38,5 Sekunden, bei den Vormasttieren bei 153,6 \pm 42,9 Sekunden, bei den Masttieren bei 155,4 \pm 87,3 Sekunden, bei den Zuchttieren bei

183,7 ± 85,8 Sekunden und bei der Minipig-Gruppe bei 281,8 ± 152,1 Sekunden erreicht. Die Seitenlage wird nach 238,2 ± 89,4 Sekunden von den Absatzferkeln erreicht, nach 218,2 ± 70,0 Sekunden von den Vormasttieren, nach 236,0 ± 134,7 Sekunden von den Masttieren, nach 269,2 ± 121,5 Sekunden von der Zuchttiergruppe und nach 302,1 ± 161,7 Sekunden von der Minipig-Gruppe. Ein Tier geht nieder ohne Anzeichen einer Ataxie gezeigt zu haben, 38 Tiere (34,2%) verbleiben in Brustlage, 12 Tiere (10,8%) befinden sich direkt nach dem Niedergehen in Seitenlage ohne vorher eine Brustlage eingenommen zu haben. Der Zeitpunkt, an dem durchschnittlich die Brustlage eingenommen wird, unterscheidet sich nur signifikant zwischen den Absatzferkeln und den Zuchttieren ($p = 0,0198$). Der Vergleich der Zeitpunkte, an welchem die Tiere eine Seitenlage einnehmen, unterscheidet sich bei keiner der Gruppen 1 bis 4 signifikant. Da die Minipig-Gruppe (Gruppe 5) bezogen auf das Gewicht eine inhomogene Gruppe darstellt, wird sie nicht mit in die Varianzanalyse einbezogen. Vergleicht man die durchschnittlichen Werte aller Schweine der Gruppen 1 bis 4 mit den durchschnittlichen Werten der Minipig-Gruppe, dann werden die Tiere der Minipig-Gruppe signifikant später ataktisch, gehen signifikant später nieder und nehmen signifikant später die Brustlage ein.

Die Dosierung von 15 mg/kg KGW Ursotamin[®] und 2 mg/kg KGW Stresnil[®] ist bei allen Tieren ausreichend, um 10 Minuten nach der Applikation eine Venenverweilkanüle ohne starke Abwehrreaktionen in die Vena auricularis lateralis zu legen. Bei allen 90 Tieren ist die Ohrvene problemlos zur Punktion geeignet. Zu diesem Zeitpunkt sind die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vorder- und Hintergliedmaße, der Reflex der lateralen Lippenfalte, der Lid- und der Analreflex bei allen Tieren positiv.

Abb. 1: Klinisches Verhalten der verschiedenen Gruppen nach Applikation der Ketamin/Azaperon/Atropin-Kombination



Tab. 8: Klinisches Verhalten der Schweine nach Applikation der Ketamin/Azaperon/Atropin-Kombination

a) Absatzferkel

| | Ataxie | Niedergehen | Brustlage | Seitenlage |
|------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Anzahl | 17 | 18 | 18 | 10 |
| $\bar{x} \pm SD$ | $88,35 \pm 23,42$ sec | $122,22 \pm 36,22$ sec | $127,56 \pm 38,55$ sec | $238,20 \pm 89,41$ sec |
| min. – max. | 50 – 126 sec | 24 – 225 sec | 86 – 225 sec | 88 - 391 sec |

b) Vormasttiere

| | Ataxie | Niedergehen | Brustlage | Seitenlage |
|------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 17 | 13 |
| $\bar{x} \pm SD$ | $88,39 \pm 23,13$ sec | $126,41 \pm 37,75$ sec | $153,59 \pm 42,85$ sec | $218,23 \pm 70,02$ sec |
| min. – max. | 46 – 137 sec | 64 – 216 sec | 64 – 220 sec | 52 – 336 sec |

c) Masttiere

| | Ataxie | Niedergehen | Brustlage | Seitenlage |
|------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 16 | 7 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 89,22 \pm 35,19 sec | 128,56 \pm 58,33 sec | 155,38 \pm 87,27 sec | 236,00 \pm 134,70 sec |
| min. – max. | 30 – 160 sec | 62 – 265 sec | 63 – 400 sec | 95 – 476 sec |

d) Zuchttiere

| | Ataxie | Niedergehen | Brustlage | Seitenlage |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 14 | 12 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 122,17 \pm 60,92 sec | 175,94 \pm 82,01 sec | 183,71 \pm 85,82 sec | 269,17 \pm 121,54 sec |
| min. – max. | 57 – 272 sec | 69 – 418 sec | 69 – 418 sec | 130 – 533 sec |

e) Minipigs

| | Ataxie | Niedergehen | Brustlage | Seitenlage |
|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 13 | 10 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 120,78 \pm 43,33 sec | 248,71 \pm 122,51 sec | 281,85 \pm 152,07 sec | 302,10 \pm 161,66 sec |
| min. – max. | 60 – 223 sec | 110 – 536 sec | 110 – 567 sec | 115 – 609 sec |

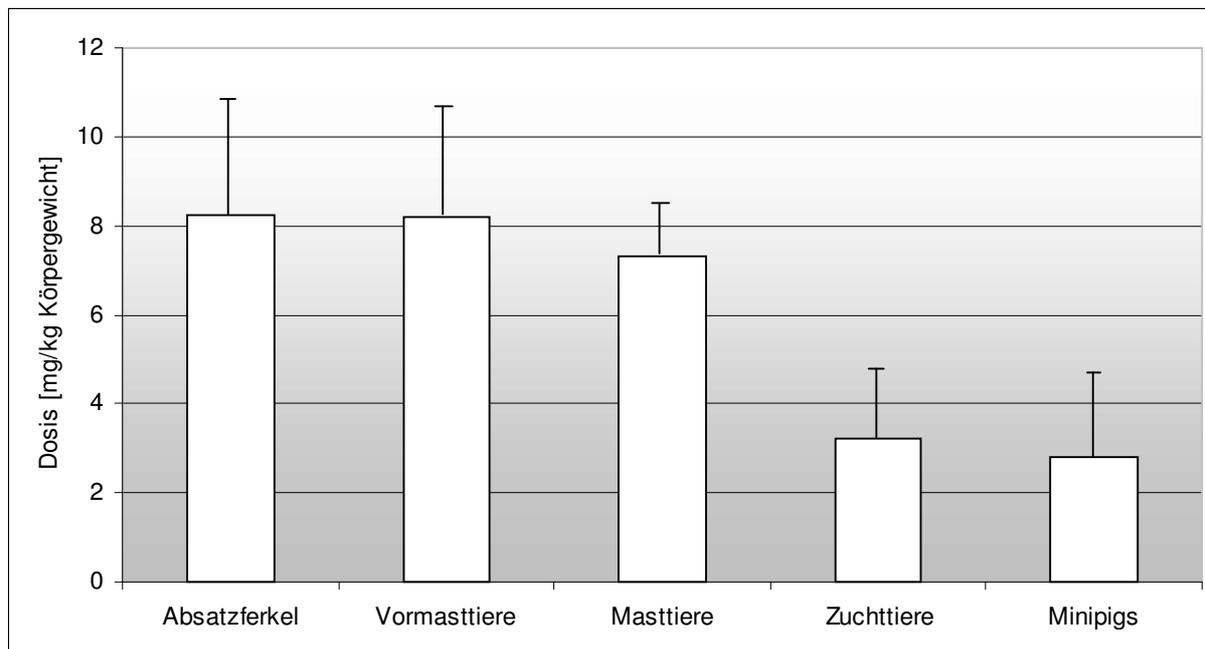
5.2 Narkoseeinleitung mit Thiopental (Trapanal®)

Unter ständiger Reflexkontrolle wird Trapanal® schrittweise bis zum Verschwinden der Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe sowohl der Vorder- als auch der Hintergliedmaßen, des Reflexes der lateralen Lippenfalte und des Schluckreflexes nachdosiert.

Bis zum Erreichen der chirurgischen Toleranz benötigen die Tiere in der Gewichtsklasse zwischen 9 und 25 kg KGW (Absatzferkel, Gruppe 1) eine durchschnittliche Dosierung von $8,0 \pm 2,7$ mg/kg KGW. Sehr ähnlich verhält es sich bei den Tieren mit Gewichten zwischen 25,5 und 40 kg (Vormasttiere, Gruppe 2). Im Durchschnitt ist die Applikation von $8,2 \pm 2,1$ mg/kg KGW notwendig. Die Masttiere mit Körpergewichten zwischen 40,5 und 100 kg (Gruppe 3) benötigen eine Dosis von $7,3 \pm 1,1$ mg/kg KGW. Bei den Zuchttieren, deren Gewichte zwischen 100,5 und 350 kg (Gruppe 4) liegen, beträgt die applizierte Dosis im Durchschnitt $3,2 \pm 1,4$ mg/kg KGW. Die Tiere der Minipig-Gruppe (Gruppe 5) erreichen nach einer durchschnittlichen Dosis von $2,8 \pm 1,9$ mg/kg KGW das Stadium der chirurgischen Toleranz.

Eine Varianzanalyse zwischen den Gruppen 1 bis 4 zeigt, dass die Zuchttiere (Gruppe 4) eine signifikant niedrigere Trapanal®-Dosis benötigen als die Tiere der Absatzferkelgruppe ($p < 0,0001$), der Vormastgruppe ($p < 0,0001$) und der Mastgruppe ($p < 0,0001$). Vergleicht man die durchschnittliche Dosierung der Minipig-Gruppe mit der gemittelten durchschnittlichen Dosierung der Gruppen 1 bis 3 mittels eines t-Testes, so erweist sich diese als signifikant ($p < 0,0001$) niedriger. Die Gruppen 1 bis 3 zeigen untereinander keine signifikanten Unterschiede.

Abb. 2: Notwendige Trapanal®-Dosierung bis zum Erreichen der chirurgischen Toleranz



Tab. 9: Eingesetzte Thiopentaldosis für die Narkose

| | Absatzferkel | Vormasttiere | Masttiere | Zuchttiere | Minipigs |
|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 8,20 ± 2,74 mg/kg | 8,20 ± 2,14 mg/kg | 7,33 ± 1,10 mg/kg | 3,20 ± 1,41 mg/kg | 2,79 ± 1,87 mg/kg |
| min. – max. | 3,83 – 13,78 mg/kg | 5,00 – 13,11 mg/kg | 6,00 – 9,05 mg/kg | 0,86 – 6,49 mg/kg | 0,93 – 7,67 mg/kg |

In 12 Fällen ist eine Nachdosierung notwendig, da die Eingriffe nicht in der vorgesehenen Zeit beendet werden konnten bzw. eine längere Narkosedauer schon im Voraus geplant war. Die Menge, die nachdosiert wird, zeigt sich abhängig von der Körpermasse, dem augenblicklichen Narkosezustand und der noch notwendigen Narkosedauer.

Tiere, bei denen nachdosiert wird, gehen nur bis zum Zeitpunkt der wiederholten Injektion in die Untersuchung mit ein.

Alle anderen Tiere werden in fünfminütigen Abständen untersucht bis die Muskelrigidität wiederkehrt, wodurch die individuell verschieden langen Messzeiträume bedingt werden.

Bei einem 350 kg schweren aggressiven Eber kann im Wachzustand die Körpertemperatur und die Herzfrequenz nicht bestimmt werden, daher gehen nur 17 Tiere der Zuchtgruppe (Gruppe 4) zu diesem Zeitpunkt in die Untersuchung ein. Abweichende Tierzahlen bei der Blutgasuntersuchung und der hämatologischen Untersuchung kommen durch technische Probleme bei der Blutgasanalyse oder durch geronnene Proben zustande. Zusätzlich erweist sich die Gewinnung arteriellen Blutes innerhalb des vorgegebenen Zeitraumes teilweise als schwierig, besonders bei den Tieren der Minipig-Gruppe (Gruppe 5).

5.3 Körpertemperatur

Im Wachzustand beträgt die durchschnittliche Körpertemperatur $39,3 \pm 0,6^\circ\text{C}$ bei den Absatzferkeln. Die Tiere der Vormastgruppe weisen zum selben Zeitpunkt eine Körpertemperatur von $39,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ auf, die Tiere der Mastgruppe $39,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$ und die Tiere der Zuchttiergruppe $38,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$. Die Minipig-Gruppe hat im Wachzustand eine durchschnittliche Körpertemperatur von $38,5 \pm 0,6^\circ\text{C}$.

Die etwa 10 Minuten dauernde Phase der Neuroleptanalgesie bewirkt einen signifikanten ($p = 0,0025$) Abfall auf $38,8 \pm 0,8^\circ\text{C}$ bei den Absatzferkeln, $39,2 \pm 0,8^\circ\text{C}$ bei den Vormasttieren (nicht signifikant; $p = 0,0712$), $39,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$ bei den Masttieren (signifikant; $p = 0,0050$), $38,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$ bei den Zuchttieren (nicht signifikant; $p = 0,2949$) und $38,2 \pm 0,7^\circ\text{C}$ bei der Minipig-Gruppe (signifikant; $p = 0,0457$) jeweils verglichen mit dem Wachwert.

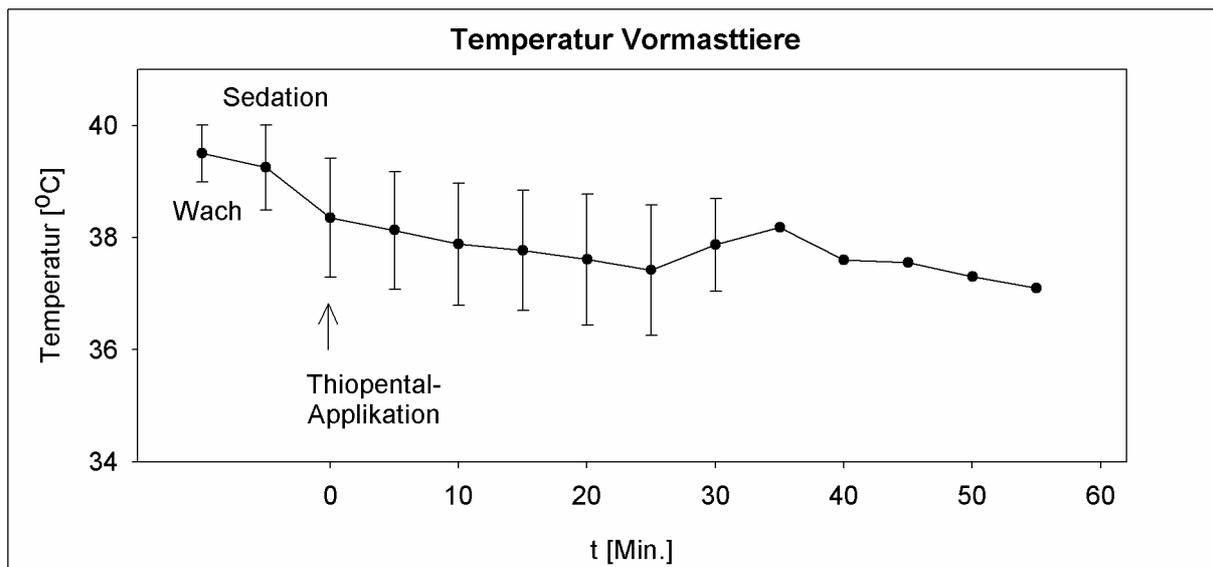
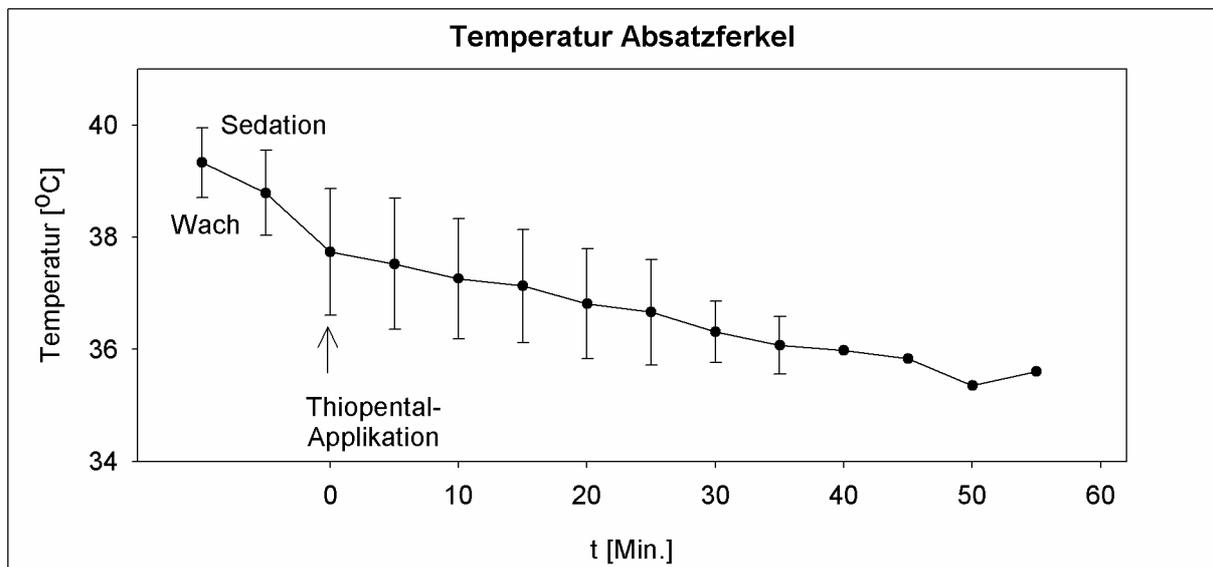
Direkt nach Injektion des Barbiturates kommt es zu einem weiteren signifikanten Temperaturabfall gegenüber dem Sedationswert bei 4 Gruppen. Bei den Absatzferkeln auf $37,7 \pm 1,1^\circ\text{C}$ ($p < 0,0001$), bei den Vormasttieren auf $38,3 \pm 1,1^\circ\text{C}$ ($p < 0,0001$), bei den Masttieren auf $38,8 \pm 0,6^\circ\text{C}$ ($p = 0,0075$) und bei den Minipigs auf $37,7 \pm 0,7$ ($p = 0,0003$).

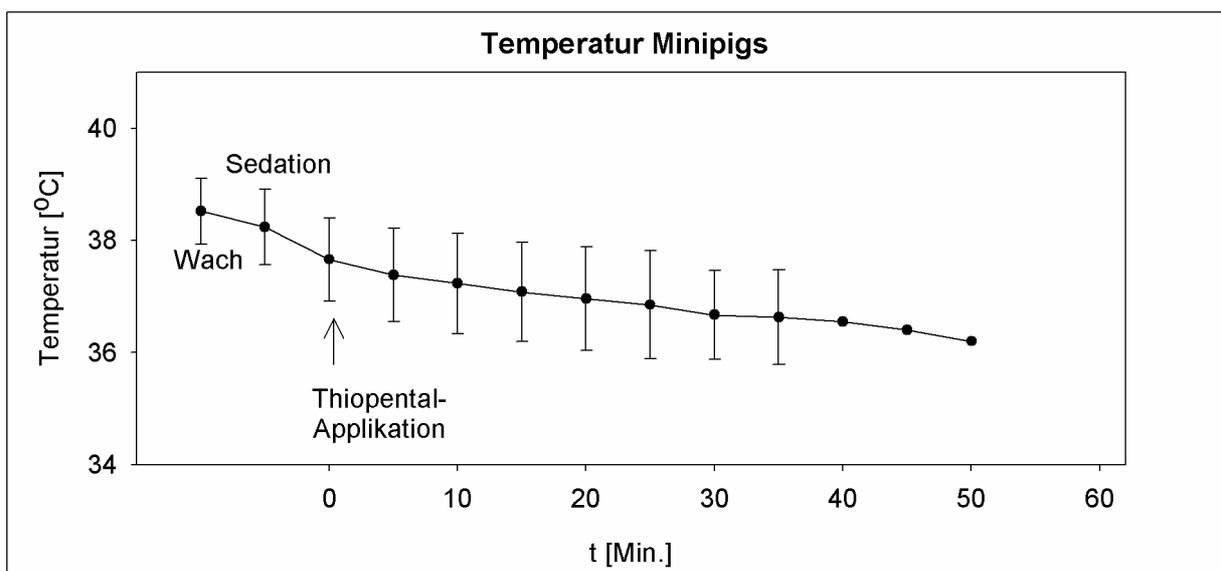
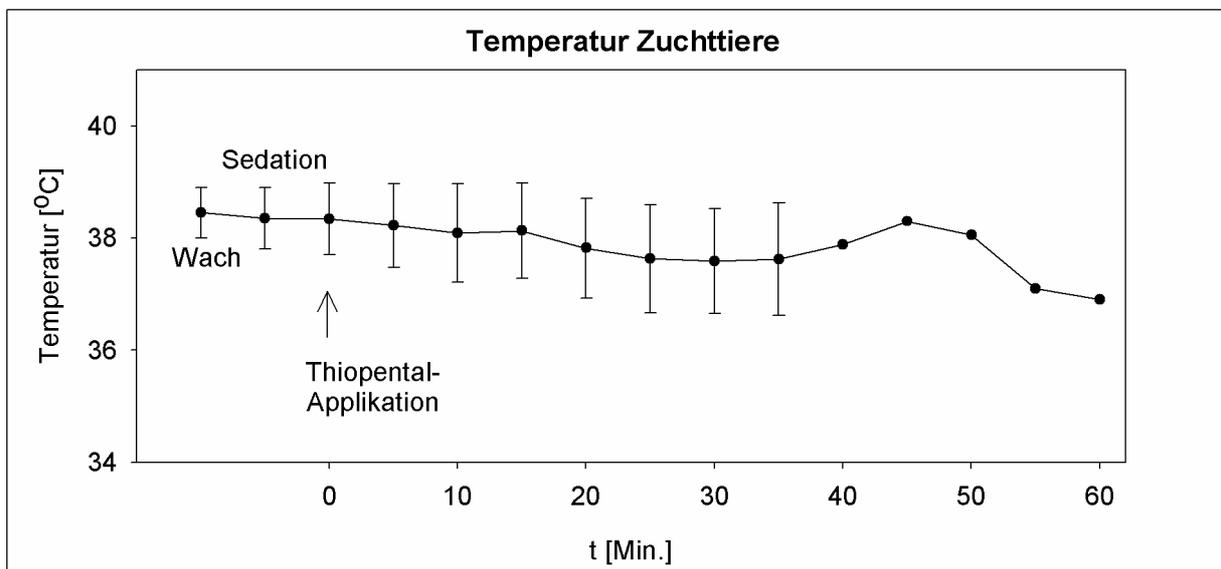
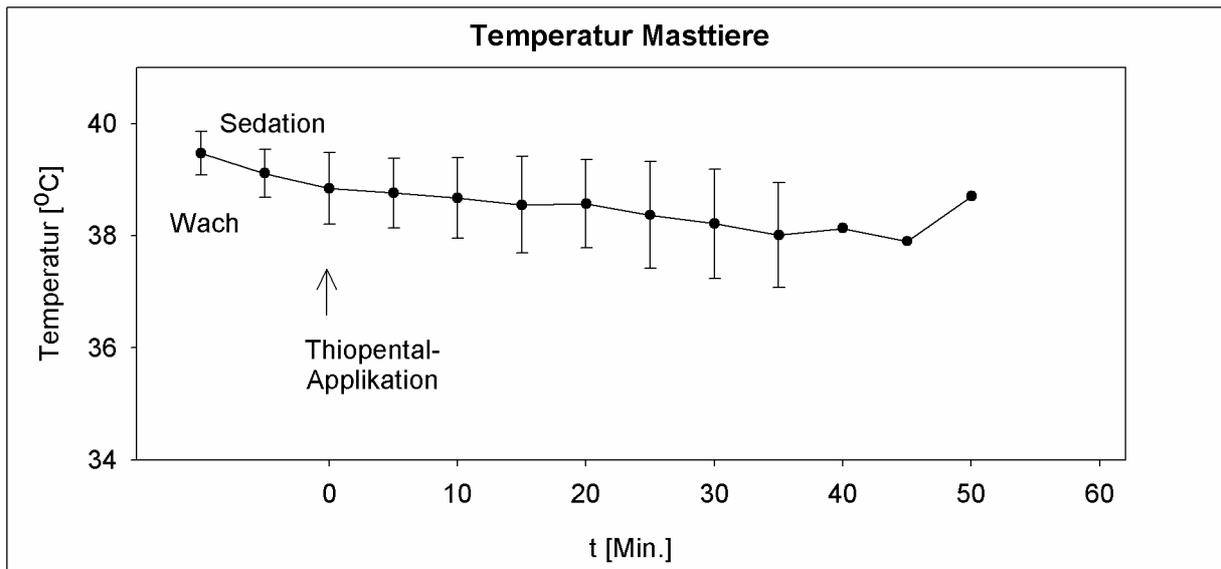
Im Verlauf der zeitlich variierenden Untersuchungsdauer fällt die Körpertemperatur weiter kontinuierlich ab. Zehn Minuten nach Einleitung der Narkose fällt die gemessene Temperatur auf durchschnittlich $37,3 \pm 1,1^\circ\text{C}$ bei den Absatzferkeln (signifikant; $p < 0,0001$), $37,9 \pm 1,1^\circ\text{C}$ bei den Vormasttieren, $38,7 \pm 0,7^\circ\text{C}$ bei den Masttieren, $38,1 \pm 0,9^\circ\text{C}$ bei den Zuchttieren und $37,2 \pm 0,9^\circ\text{C}$ bei der Minipig-Gruppe.

Der Differenztest ergibt bei den Absatzferkeln, den Vormasttieren und den Minipigs eine Signifikanz aller Veränderungen der Durchschnittswerte, wenn diese auf den Wachwert bezogen werden. Bei der Masttiergruppe bilden lediglich die durchschnittlichen Temperaturen 30, 40 und 45 Minuten nach Einleitung eine Ausnahme. Bei der Zuchttiergruppe sind dies die Temperaturen zu den Messzeitpunkten 15, 40 und 45 Minuten nach Einleitung.

Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der mittleren Körpertemperatur innerhalb der untersuchten Tiergruppen

Angegeben sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung; bei weniger als 6 Tieren für einen Messpunkt wurde die Standardabweichung nicht mit angegeben





Tab. 10: Zeitlicher Verlauf der Temperatur [°C] der untersuchten Tiergruppen

a) Absatzferkel

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 17 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 39,33 ± 0,62 | 38,79 ± 0,76 | 37,74 ± 1,13 | 37,52 ± 1,17 |
| min. – max. | 37,9 – 40,0 | 37,2 – 39,9 | 35,6 – 39,7 | 35,5 – 39,7 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Anzahl | 16 | 15 | 13 | 9 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,26 ± 1,07 | 37,13 ± 1,01 | 36,81 ± 0,98 | 36,66 ± 0,94 |
| min. – max. | 35,4 – 38,8 | 35,3 – 38,7 | 35,1 – 38,6 | 35,7 – 38,7 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Anzahl | 8 | 7 | 5 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 36,31 ± 0,55 | 36,07 ± 0,51 | 35,98 ± 0,50 | 35,83 ± 0,71 |
| min. – max. | 35,4 – 37,1 | 35,2 – 36,9 | 35,2 – 36,6 | 35,2 – 36,6 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min |
|------------------|--------------|--------|
| Anzahl | 2 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 35,35 ± 0,64 | 35,60 |
| min. – max. | 34,9 – 35,8 | 35,60 |

b) Vormasttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 39,5 ± 0,51 | 39,25 ± 0,76 | 38,35 ± 1,06 | 38,13 ± 1,05 |
| min. – max. | 38,4 – 40,0 | 37,3 – 40,5 | 35,8 – 39,9 | 35,7 – 39,7 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 17 | 15 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,88 ± 1,09 | 37,77 ± 1,07 | 37,61 ± 1,17 | 37,42 ± 1,16 |
| min. – max. | 35,0 – 39,5 | 35,0 – 39,4 | 34,5 – 39,4 | 34,4 – 38,8 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 10 | 5 | 2 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,87 \pm 0,83 | 38,18 \pm 0,61 | 37,60 \pm 0,28 | 37,55 \pm 0,21 |
| min. – max. | 35,9 – 39,1 | 37,7 – 39,2 | 37,4 – 37,8 | 37,4 – 37,7 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min |
|------------------|--------|--------|
| Anzahl | 1 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,3 | 37,1 |
| min. – max. | 37,3 | 37,1 |

c) Masttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 39,47 \pm 0,39 | 39,11 \pm 0,43 | 38,84 \pm 0,64 | 38,76 \pm 0,62 |
| min. – max. | 38,8 – 40,4 | 38,2 – 39,8 | 37,7 – 39,8 | 37,7 – 39,8 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 15 | 11 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,67 \pm 0,72 | 38,55 \pm 0,86 | 38,57 \pm 0,79 | 38,37 \pm 0,95 |
| min. – max. | 37,1 – 39,6 | 36,9 – 39,6 | 37,1 – 39,6 | 36,9 – 39,4 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 8 | 7 | 4 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,21 \pm 0,98 | 38,01 \pm 0,94 | 38,13 \pm 1,16 | 37,90 \pm 1,48 |
| min. – max. | 36,8 – 39,3 | 36,8 – 39,1 | 36,4 – 38,9 | 36,2 – 38,9 |

| Zeit | 50 Min |
|------------------|-----------------|
| Anzahl | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,7 \pm 0,28 |
| min. – max. | 38,5 – 38,9 |

d) Zuchttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 17 | 17 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,45 \pm 0,45 | 38,35 \pm 0,55 | 38,34 \pm 0,64 | 38,22 \pm 0,75 |
| min. – max. | 37,1 – 39,0 | 37,1 – 39,5 | 36,9 – 39,4 | 36,4 – 39,4 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 16 | 16 | 15 | 8 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,09 \pm 0,88 | 38,13 \pm 0,85 | 37,82 \pm 0,89 | 37,63 \pm 0,96 |
| min. – max. | 35,8 – 39,4 | 36,2 – 39,5 | 35,9 – 39,4 | 36,3 – 39,5 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 7 | 6 | 5 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,59 \pm 0,94 | 37,62 \pm 1,00 | 37,88 \pm 0,89 | 38,30 \pm 0,85 |
| min. – max. | 36,6 – 39,3 | 36,5 – 39,2 | 37,1 – 39,3 | 37,7 – 38,9 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|------------------|------------------|--------|--------|
| Anzahl | 2 | 1 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,05 \pm 1,34 | 37,10 | 36,90 |
| min. – max. | 37,1 – 39,0 | 37,1 | 36,9 |

e) Minipigs

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 17 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,52 \pm 0,59 | 38,24 \pm 0,67 | 37,66 \pm 0,74 | 37,38 \pm 0,83 |
| min. – max. | 37,7 – 40,0 | 36,9 – 39,6 | 35,9 – 39,1 | 35,5 – 39,0 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 17 | 17 | 17 | 16 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,23 \pm 0,90 | 37,08 \pm 0,88 | 36,96 \pm 0,92 | 36,85 \pm 0,96 |
| min. – max. | 35,2 – 39,0 | 35,0 – 38,8 | 34,9 – 38,6 | 34,9 – 38,6 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 10 | 6 | 4 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 36,67 \pm 0,79 | 36,63 \pm 0,84 | 36,55 \pm 0,66 | 36,40 \pm 0,57 |
| min. – max. | 35,4 – 37,9 | 35,7 – 37,9 | 36,0 – 37,3 | 36,0 – 36,8 |

| Zeit | 50 Min |
|------------------|--------|
| Anzahl | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 36,2 |
| min. – max. | 36,2 |

5.4 Atemfrequenz

Die durchschnittliche Atemfrequenz der wachen Tiere beträgt bei den Absatzferkeln $37,5 \pm 8,7$ Atemzüge/Min, bei den Vormasttieren $41,8 \pm 14,5$ Atemzüge/Min, bei den Masttieren $34,8 \pm 6,4$ Atemzüge/Min, bei den Zuchttieren $32,4 \pm 7,0$ Atemzüge/Min und bei Tieren, die der Minipig-Gruppe zugeordnet werden, $48,8 \pm 15,1$ Atemzüge/Min.

Zehn Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie steigt die Frequenz signifikant ($p = 0,0001$) auf eine Anzahl von $54,3 \pm 14,4$ Atemzüge/Min bei den Absatzferkeln, signifikant ($p = 0,0072$) auf $55,1 \pm 20,2$ Atemzüge/Min bei den Vormasttieren und signifikant ($p = 0,0019$) auf $45,3 \pm 11,2$ Atemzüge/min bei den Masttieren. Auch bei den Zuchttieren kommt es zum selben Zeitpunkt zu einem signifikanten ($p = 0,0088$) Anstieg auf $44,3 \pm 15,8$ Atemzüge pro Minute, bei den Tieren der Minipig-Gruppe zu einem signifikanten ($p = 0,0321$) Anstieg auf $58,8 \pm 20,6$ Atemzüge pro Minute.

Die Einleitung der Narkose bewirkt eine signifikante ($p = 0,0001$) Reduktion der Atemfrequenz auf $36,3 \pm 9,7$ Atemzüge/Min bei den Absatzferkeln, eine signifikante ($p = 0,0002$) Veränderung der Atmung auf $32,8 \pm 9,6$ Atemzüge/Min bei den Vormasttieren, eine signifikante ($p = 0,0005$) Reduktion der Atemzüge pro Minute auf $29,2 \pm 6,6$ bei den Masttieren und eine signifikante ($p < 0,0001$) Reduktion der Atemfrequenz auf $29,2 \pm 16,1$ Atemzüge/Min bei den Zuchttieren. Auch die durchschnittliche Atemfrequenz der Minipig-Gruppe reduziert sich signifikant ($p = 0,0002$) auf $35,3 \pm 13,0$ Atemzüge/Min nach Einleitung der Narkose.

Bei den Tieren der Vormastgruppe ($p = 0,0387$), der Masttiergruppe ($p = 0,0175$) und der Minipig-Gruppe ($p = 0,0019$) reduziert sich die Atemfrequenz nicht nur signifikant im Vergleich zum erhöhten Wert nach Applikation der Neuroleptanalgesie, sondern ebenfalls verglichen mit den durchschnittlichen Wachwerten dieser Gruppen.

Bei den Tieren der Absatzferkelgruppe, der Zuchttiergruppe und der Minipig-Gruppe steigt die Atemfrequenz im Verlauf weiterer 5 Minuten auf $40,4 \pm 13,9$ Atemzüge/Min, $29,2 \pm 16,1$ Atemzüge/Min und $37,4 \pm 11,9$ Atemzüge/Min. Es kommt zu keinen weiteren signifikanten Veränderungen.

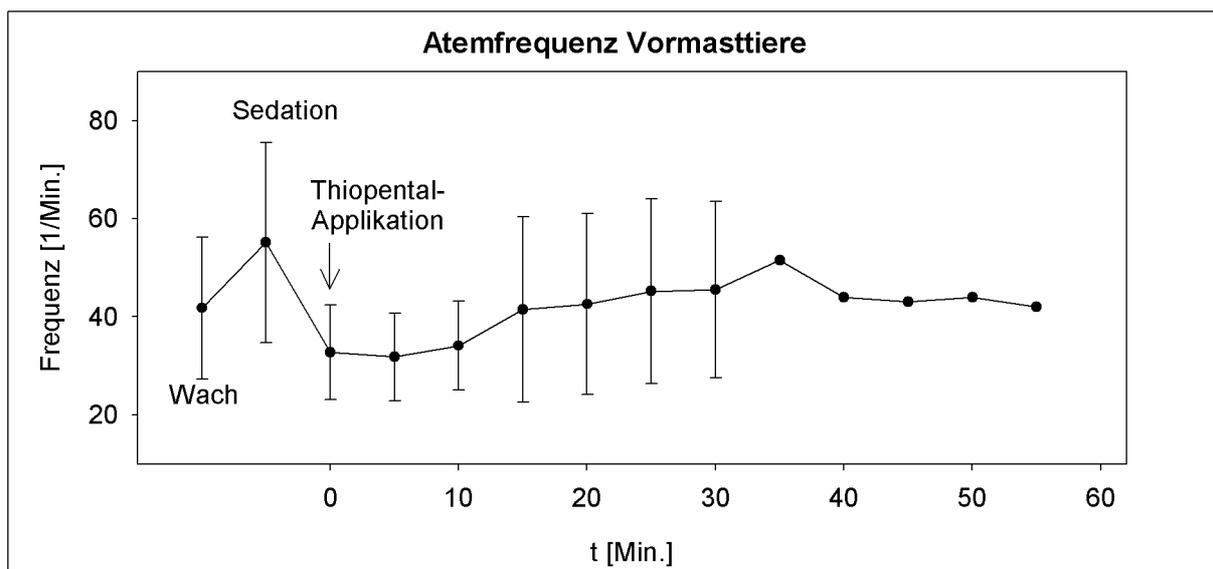
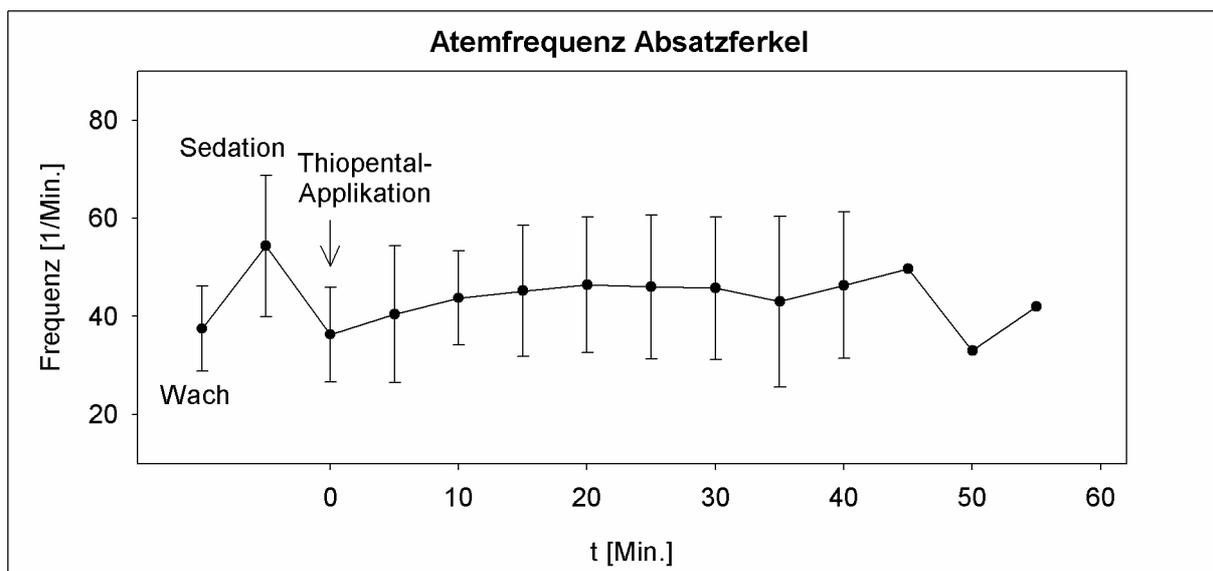
Bei den Vormasttieren kommt es zu einem weiteren nicht signifikanten Frequenzabfall auf $32,8 \pm 9,6$ Atemzüge/Min. Erst 5 Minuten später steigt die

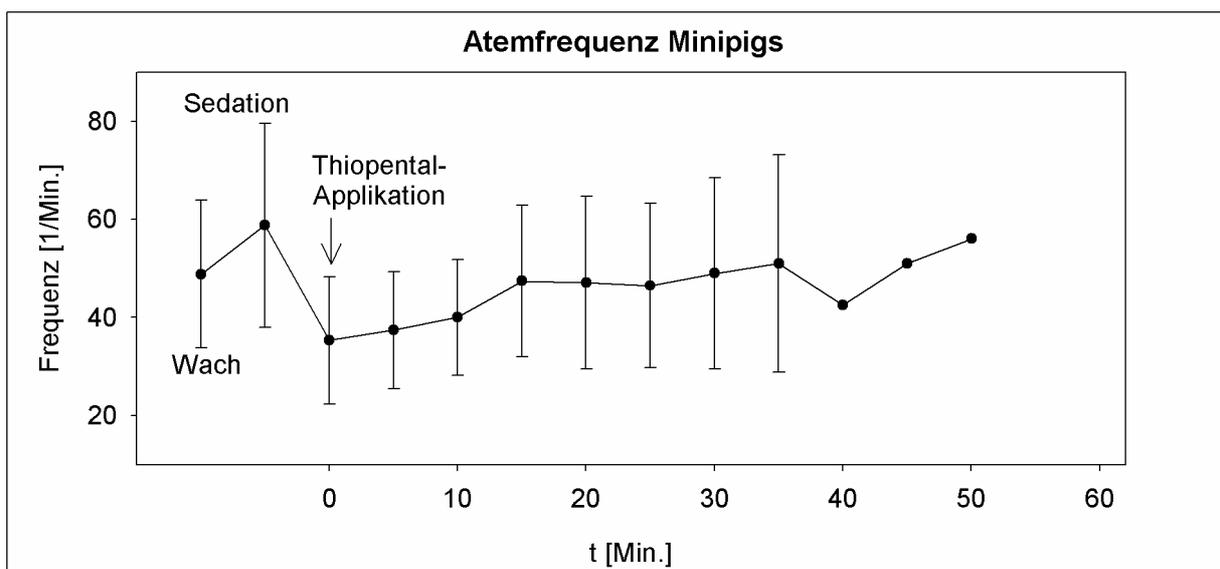
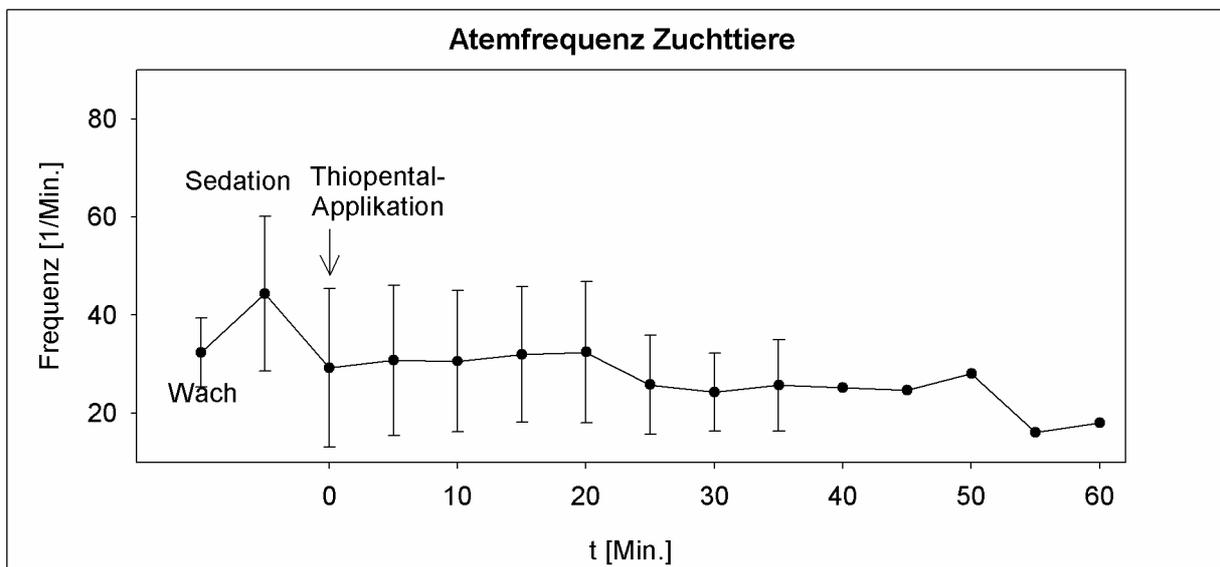
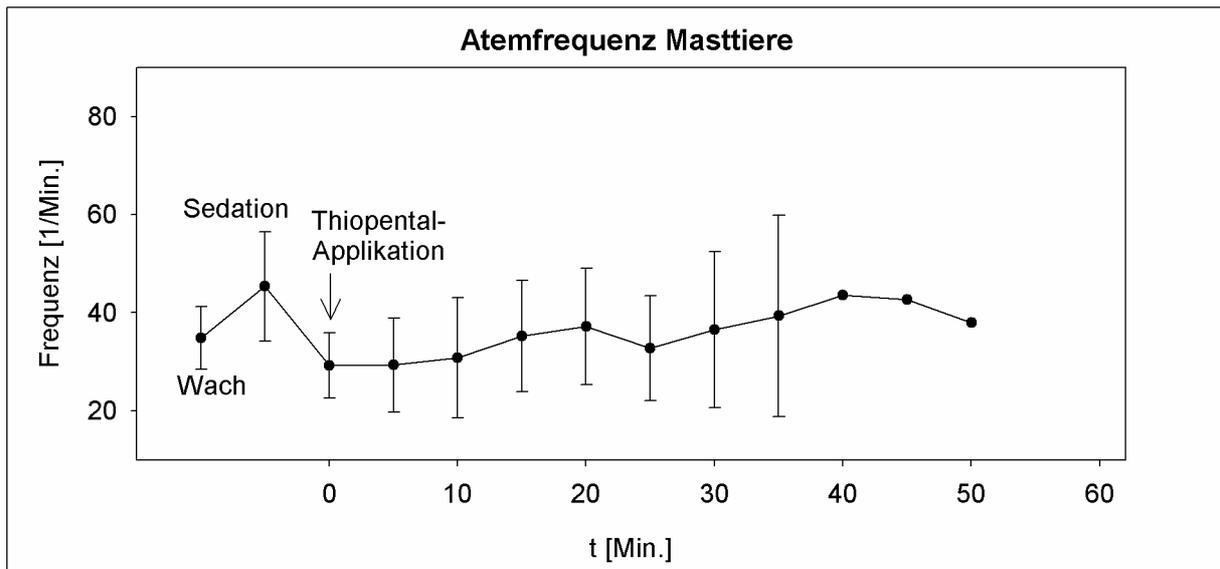
Frequenz auf durchschnittlich $34,1 \pm 9,0$ Atemzüge/Min und nach weiteren 5 Minuten kommt es zu einer Annäherung an die durchschnittlichen Wachwerte.

Bei der Masttiergruppe dauert die atemdepressive Wirkung über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten an. Fünfzehn Minuten nach Narkose-Applikation wird wieder der Mittelwert des Wachzustandes erreicht ($35,2 \pm 11,3$ Atemzüge/Min).

Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der mittleren Atemfrequenz innerhalb der untersuchten Tiergruppen

Angegeben sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung; bei weniger als 6 Tieren für einen Messpunkt wurde die Standardabweichung nicht mit angegeben





Tab. 11: Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz der untersuchten Tiergruppen

a) Absatzferkel

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 16 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 37,50 \pm 8,69 | 54,33 \pm 14,36 | 36,33 \pm 9,66 | 40,38 \pm 13,94 |
| min. – max. | 24 – 60 | 36 – 96 | 18 – 64 | 18 – 72 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 16 | 15 | 13 | 11 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 43,75 \pm 9,63 | 45,20 \pm 13,33 | 46,46 \pm 13,86 | 46,00 \pm 14,67 |
| min. – max. | 30 – 68 | 24 – 74 | 24 – 68 | 24 – 68 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 8 | 7 | 6 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 45,75 \pm 14,52 | 43,00 \pm 17,37 | 46,33 \pm 14,94 | 49,67 \pm 22,37 |
| min. – max. | 24 – 60 | 18 – 66 | 30 – 66 | 24 – 65 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min |
|------------------|-------------------|--------|
| Anzahl | 2 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 33,00 \pm 12,73 | 42,00 |
| min. – max. | 24 – 42 | 42 |

b) Vormasttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 41,78 \pm 14,49 | 55,11 \pm 20,36 | 32,78 \pm 9,61 | 31,78 \pm 8,91 |
| min. – max. | 24 – 76 | 24 – 102 | 20 – 60 | 22 – 54 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 17 | 15 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 34,11 \pm 9,04 | 41,53 \pm 18,90 | 42,59 \pm 18,42 | 45,20 \pm 18,82 |
| min. – max. | 22 – 54 | 24 – 94 | 14 – 90 | 12 – 90 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Anzahl | 11 | 4 | 2 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 45,55 \pm 17,97 | 51,50 \pm 25,79 | 44,00 \pm 11,31 | 43,00 \pm 4,24 |
| min. – max. | 30 – 90 | 36 – 90 | 36 – 52 | 40 – 46 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min |
|------------------|--------|--------|
| Anzahl | 1 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 44,00 | 42,00 |
| min. – max. | 44 | 42 |

c) Masttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 34,78 \pm 6,37 | 45,33 \pm 11,17 | 29,22 \pm 6,62 | 29,33 \pm 9,60 |
| min. – max. | 24 – 48 | 30 – 66 | 16 – 42 | 10 – 42 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 15 | 11 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 30,78 \pm 12,27 | 35,18 \pm 11,34 | 37,20 \pm 11,92 | 32,73 \pm 10,71 |
| min. – max. | 0 – 56 | 6 – 54 | 6 – 52 | 6 – 44 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 7 | 6 | 4 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 36,57 \pm 15,95 | 39,33 \pm 20,58 | 43,50 \pm 32,26 | 42,67 \pm 37,00 |
| min. – max. | 6 – 60 | 6 – 70 | 6 – 84 | 6 – 80 |

| Zeit | 50 Min |
|------------------|-------------------|
| Anzahl | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 38,00 \pm 45,25 |
| min. – max. | 6 – 70 |

d) Zuchttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 32,39 \pm 7,01 | 44,33 \pm 15,78 | 29,22 \pm 16,15 | 30,78 \pm 15,33 |
| min. – max. | 20 – 48 | 20 – 82 | 10 – 63 | 12 – 68 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 17 | 16 | 15 | 8 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 30,59 \pm 14,38 | 32,00 \pm 13,82 | 32,40 \pm 14,45 | 25,75 \pm 10,11 |
| min. – max. | 12 – 64 | 12 – 58 | 12 – 60 | 12 – 40 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 7 | 6 | 5 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 24,29 \pm 7,95 | 25,67 \pm 9,33 | 25,20 \pm 10,55 | 24,67 \pm 13,32 |
| min. – max. | 12 – 32 | 12 – 36 | 16 – 40 | 16 – 40 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|------------------|-------------------|--------|--------|
| Anzahl | 2 | 1 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 28,00 \pm 16,97 | 16,00 | 18,00 |
| min. – max. | 16 – 40 | 16,00 | 18,00 |

e) Minipigs

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 17 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 48,83 \pm 15,08 | 58,78 \pm 20,58 | 35,33 \pm 12,98 | 37,41 \pm 11,91 |
| min. – max. | 28 – 80 | 28 – 98 | 20 – 60 | 24 – 60 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 17 | 17 | 17 | 16 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 40,00 \pm 11,81 | 47,41 \pm 15,46 | 47,06 \pm 17,61 | 46,50 \pm 16,80 |
| min. – max. | 28 – 66 | 28 – 84 | 24 – 84 | 24 – 84 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 10 | 6 | 4 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 49,00 \pm 19,51 | 51,00 \pm 22,19 | 42,50 \pm 16,03 | 51,00 \pm 12,73 |
| min. – max. | 24 – 80 | 24 – 80 | 30 – 66 | 42 – 60 |

| Zeit | 50 Min |
|------------------|--------|
| Anzahl | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 56 |
| min. – max. | 56 |

5.5 Herzfrequenz

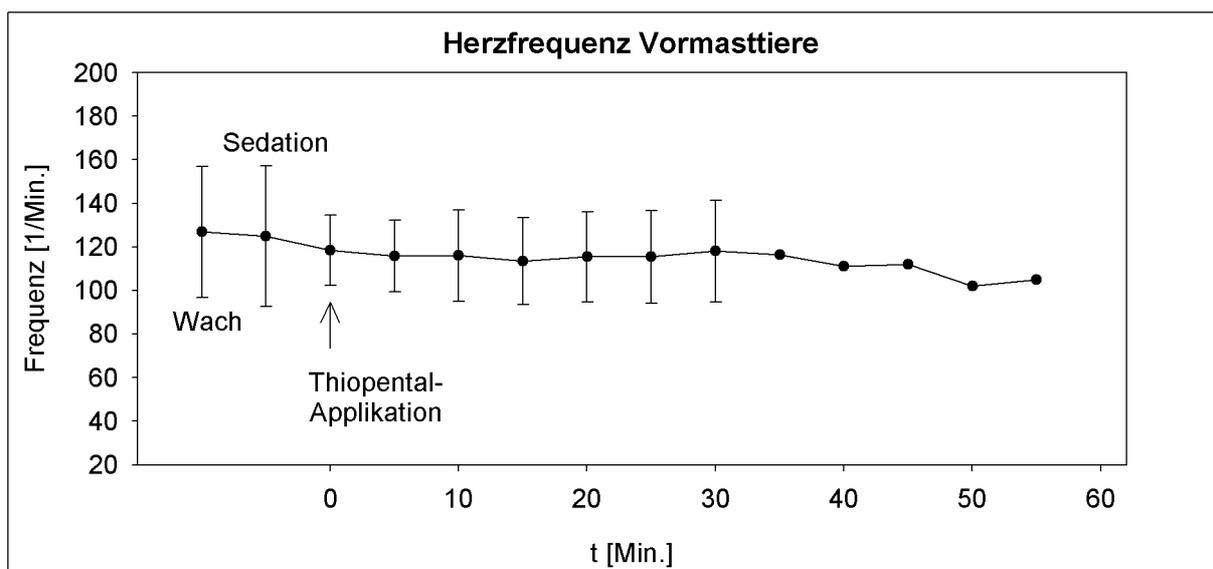
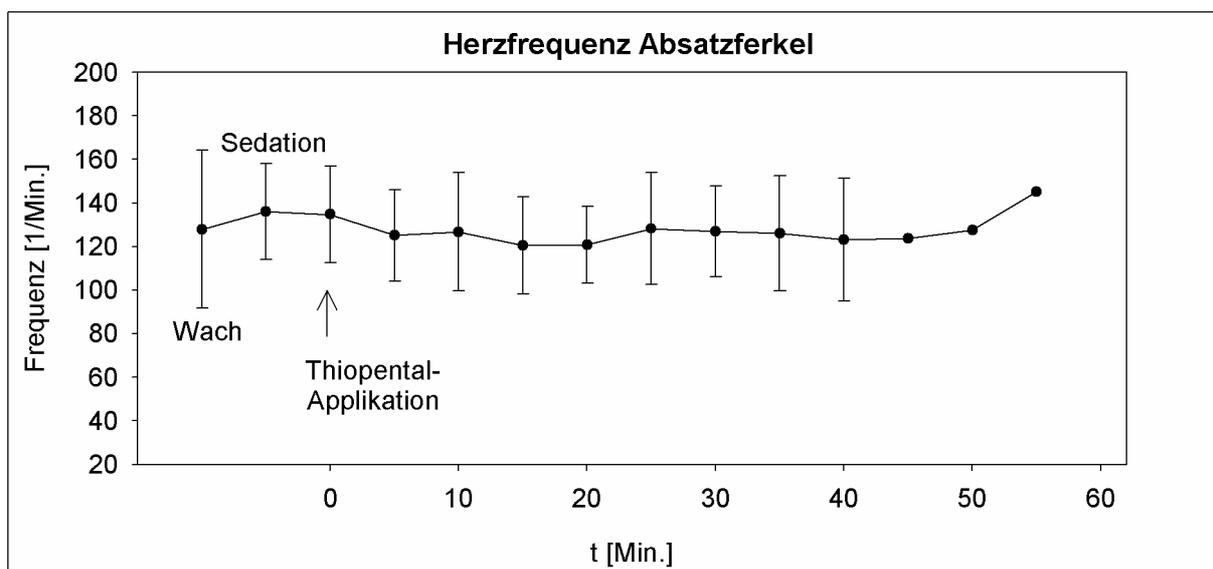
Im Wachzustand beträgt die durchschnittliche Herzfrequenz bei den Absatzferkeln $127,8 \pm 36,2$ Schläge/Min, bei den Vormasttieren $126,8 \pm 30,1$ Schläge/Min, bei den Masttieren $115,9 \pm 15,7$ Schläge/Min, bei den Zuchttieren $107,2 \pm 33,9$ Schläge/Min und bei Tieren der Minipig-Gruppe $110,4 \pm 24,4$ Schläge/Min.

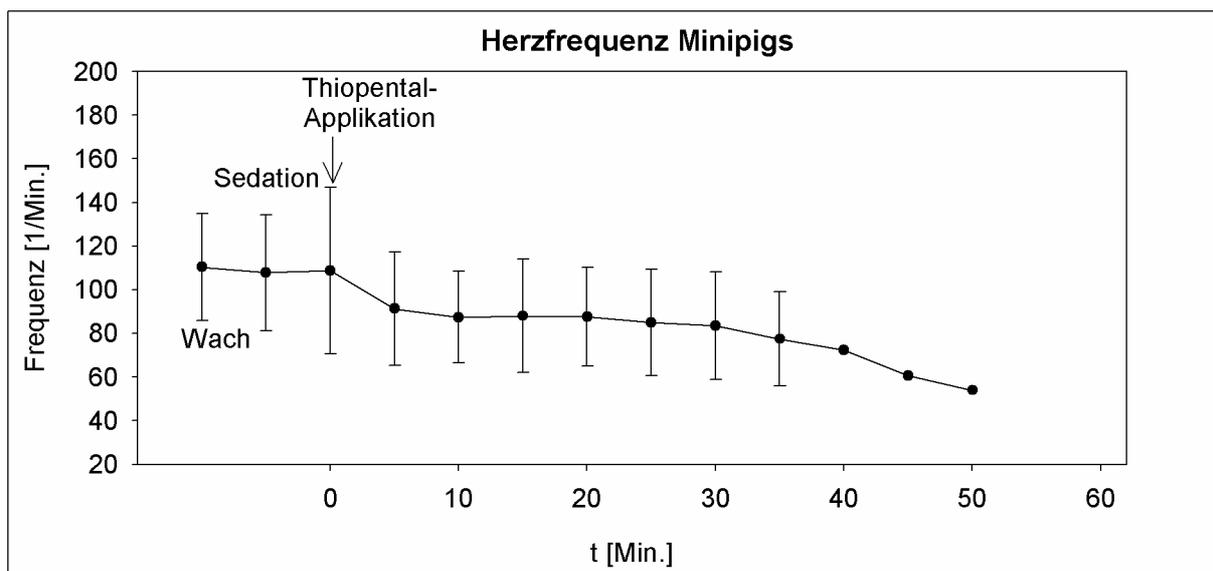
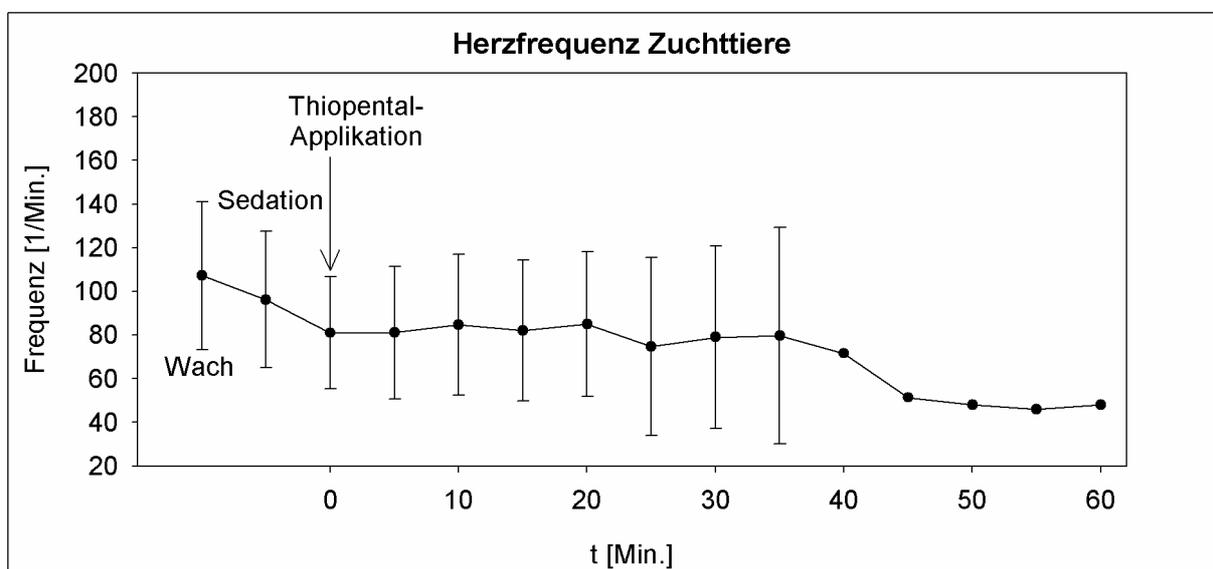
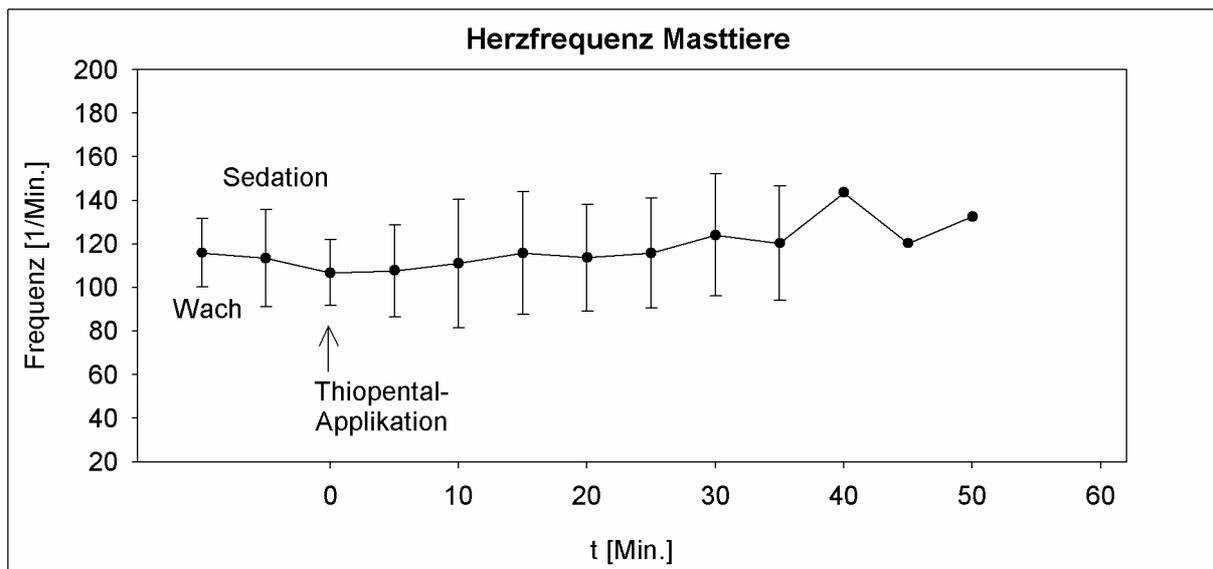
Bei den Tieren der Absatzferkelgruppe steigt die Herzfrequenz im Verlauf der zehnminütigen Phase der Neuroleptanalgesie nicht signifikant auf einen durchschnittlichen Wert von $135,9 \pm 22,0$ Schläge/Min. Nach Einleitung der Narkose fällt der Wert wieder signifikant ($p = 0,0080$) auf einen Durchschnitt von $134,7 \pm 22,2$ Schläge/Min und nähert sich nach 5 Minuten bereits wieder dem Ausgangsniveau ($125,0 \pm 21,0$ Schläge/Min).

Bei den Vormasttieren verändert sich die durchschnittliche Herzfrequenz während der Phase der Neuroleptanalgesie kaum ($124,9 \pm 33,2$ Schläge/Min). Nach Einleitung der Narkose fällt die Herzfrequenz auf einen durchschnittlichen Wert von $118,4 \pm 16,1$ Schläge/Min, der während des gesamten Messzeitraumes relativ konstant bleibt. Die Veränderungen sind zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Bei den Masttieren, den Zuchttieren und den Minipigs fällt hingegen die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb der Phase der Neuroleptanalgesie ($113,3 \pm 22,4$ und $96,2 \pm 31,2$ und $107,8 \pm 26,5$ Schläge/Min). Bei den Tieren der Zuchttiergruppe handelt es sich hierbei um eine hochsignifikante Veränderung ($p = 0,0010$). Bei den Tieren der Minipig-Gruppe kommt es zu einem signifikanten ($p = 0,0037$) Anstieg der Herzfrequenz nach Einleitung der Barbituratanästhesie. Die Veränderungen der Werte der Masttiere sind zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz der untersuchten Tiergruppen
Angabe sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung; bei weniger als 6 Tieren für einen Messpunkt wurde die Standardabweichung nicht mit angegeben





Tab. 12: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenz innerhalb der untersuchten Tiergruppen

a) Absatzferkel

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 16 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 127,83 \pm 36,25 | 135,94 \pm 22,00 | 134,72 \pm 22,24 | 125,00 \pm 20,98 |
| min. – max. | 72 – 224 | 102 – 168 | 101 – 189 | 96 – 166 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 16 | 15 | 13 | 11 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 126,69 \pm 27,17 | 120,53 \pm 22,33 | 120,85 \pm 17,60 | 128,18 \pm 25,60 |
| min. – max. | 87 – 169 | 86 – 161 | 94 – 148 | 94 – 192 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 8 | 7 | 6 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 127,00 \pm 20,80 | 126,00 \pm 26,35 | 123,17 \pm 28,10 | 123,67 \pm 12,01 |
| min. – max. | 87 – 156 | 78 – 164 | 75 – 161 | 112 – 136 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min |
|------------------|--------------------|--------|
| Anzahl | 2 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 127,50 \pm 20,51 | 145,00 |
| min. – max. | 113 – 142 | 145 |

b) Vormasttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 126,78 \pm 30,15 | 124,89 \pm 33,22 | 118,39 \pm 16,10 | 115,78 \pm 16,29 |
| min. – max. | 60 – 162 | 72 – 187 | 95 – 165 | 91 – 152 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 17 | 15 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 116,00 \pm 20,91 | 113,35 \pm 19,97 | 115,41 \pm 20,62 | 115,40 \pm 21,27 |
| min. – max. | 83 – 160 | 86 – 164 | 88 – 159 | 85 – 164 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 10 | 5 | 2 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 118,00 \pm 23,20 | 116,40 \pm 10,64 | 111,00 \pm 15,56 | 112,00 \pm 16,97 |
| min. – max. | 86 – 166 | 101 – 127 | 100 – 122 | 100 – 124 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min |
|------------------|--------|--------|
| Anzahl | 1 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 102 | 105 |
| min. – max. | 102 | 105 |

c) Masttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 115,89 \pm 15,67 | 113,33 \pm 22,36 | 106,78 \pm 15,08 | 107,67 \pm 21,19 |
| min. – max. | 90 – 150 | 79 – 156 | 87 – 138 | 84 – 160 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 18 | 17 | 15 | 11 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 111,00 \pm 29,54 | 115,82 \pm 28,20 | 113,60 \pm 24,42 | 115,82 \pm 25,24 |
| min. – max. | 81 – 200 | 79 – 173 | 79 – 174 | 79 – 168 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 8 | 7 | 4 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 124,00 \pm 27,99 | 120,29 \pm 26,20 | 143,50 \pm 42,59 | 120,33 \pm 14,50 |
| min. – max. | 83 – 153 | 82 – 146 | 94 – 198 | 106 – 135 |

| Zeit | 50 Min |
|------------------|--------------------|
| Anzahl | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 132,50 \pm 44,55 |
| min. – max. | 101 – 164 |

d) Zuchttiere

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 17 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 107,24 \pm 33,91 | 96,22 \pm 31,24 | 81,00 \pm 25,61 | 81,06 \pm 30,31 |
| min. – max. | 70 – 183 | 54 – 167 | 43 – 129 | 31 – 144 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 17 | 16 | 15 | 8 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 84,71 \pm 32,24 | 81,94 \pm 32,29 | 84,93 \pm 33,09 | 74,75 \pm 40,73 |
| min. – max. | 42 – 150 | 41 – 160 | 44 – 167 | 43 – 165 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Anzahl | 7 | 6 | 5 | 3 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 79,00 \pm 41,84 | 79,67 \pm 49,66 | 71,60 \pm 46,00 | 51,33 \pm 7,02 |
| min. – max. | 38 – 157 | 38 – 170 | 42 – 153 | 44 – 58 |

| Zeit | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|------------------|------------------|--------|--------|
| Anzahl | 2 | 1 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 48,00 \pm 2,83 | 46,00 | 48,00 |
| min. – max. | 46 – 50 | 46,00 | 48,00 |

e) Minipigs

| Zeit | Wach | Sedation | 0 Min | 5 Min |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 17 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 110,39 \pm 24,44 | 107,78 \pm 26,54 | 108,72 \pm 38,12 | 91,29 \pm 25,97 |
| min. – max. | 78 – 155 | 56 – 172 | 61 – 200 | 54 – 166 |

| Zeit | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 17 | 17 | 17 | 16 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 87,35 \pm 20,96 | 88,06 \pm 25,97 | 87,59 \pm 22,58 | 84,94 \pm 24,28 |
| min. – max. | 61 – 140 | 43 – 158 | 60 – 148 | 54 – 148 |

| Zeit | 30 Min | 35 Min | 40 Min | 45 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 10 | 6 | 4 | 2 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 83,50 \pm 24,65 | 77,50 \pm 21,70 | 72,25 \pm 20,39 | 60,50 \pm 13,44 |
| min. – max. | 53 – 128 | 50 – 102 | 59 – 102 | 51 – 70 |

| Zeit | 50 Min |
|------------------|--------|
| Anzahl | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 54,00 |
| min. – max. | 54 |

5.6 Periphere Sauerstoffsättigung

Im Gegensatz zu den Parametern Körpertemperatur, Atemfrequenz und Herzfrequenz ist die periphere Sauerstoffsättigung weder alters- noch gewichtsabhängig. Für die Berechnung der Mittelwerte werden aus diesem Grund die Werte aller Untersuchungsgruppen zusammengefasst.

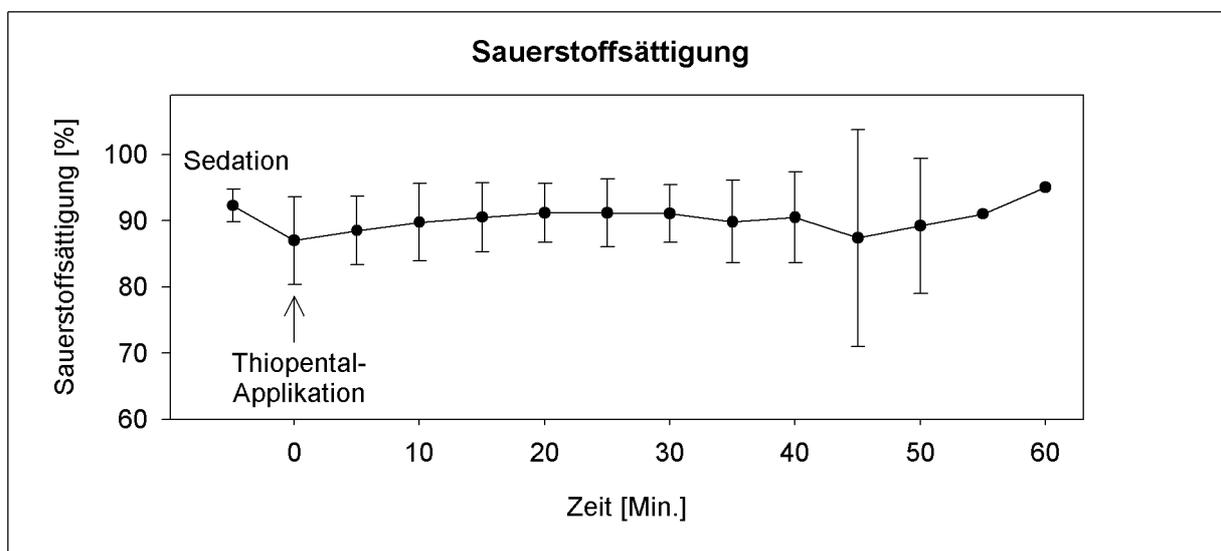
Die zuverlässige Ermittlung von Wachwerten ist aufgrund der Lebhaftigkeit der Tiere nicht möglich. Zehn Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie liegen die SpO₂-Werte durchschnittlich bei $92,3 \pm 2,4\%$.

Nach Einleitung der Narkose kommt es zu einem signifikanten ($p < 0,0001$) Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung mit einem Wert von $86,0 \pm 6,6\%$. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des SpO₂-Wertes. Bereits 5 Minuten nach Einleitung steigt der Wert wieder signifikant ($p = 0,0001$) gegenüber dem Vorwert auf $88,5 \pm 5,1\%$ an. Zehn Minuten nach Einleitung kommt es zu einem signifikanten ($p = 0,0110$) Anstieg auf $89,8 \pm 5,8\%$ und 15 Minuten nach Einleitung zu einem signifikanten ($p = 0,0181$) Anstieg auf $90,5 \pm 5,2\%$.

Bei 6 (6,7%) Tieren kommt es nach Einleitung der Narkose zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf Werte zwischen 80 und 75%. Bei insgesamt 5 (5,6%) Tieren fällt die Sauerstoffsättigung unter 75%.

Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der peripheren Sauerstoffsättigung gemittelt über alle untersuchten Tiergruppen

Angegeben sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung; bei weniger als 6 Tieren für einen Messpunkt wurde die Standardabweichung nicht mit angegeben



Tab. 13: Periphere Sauerstoffsättigung in %

| Zeit | Sedation | 0 Min | 5 Min | 10 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 90 | 90 | 87 | 86 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 92,28 \pm 2,44% | 86,98 \pm 6,63% | 88,53 \pm 5,15% | 89,77 \pm 5,83% |
| min. – max. | 84– 96% | 62 – 96% | 69 – 98% | 61 – 97% |

| Zeit | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 82 | 77 | 61 | 43 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 90,54 \pm 5,23% | 91,19 \pm 4,4% | 91,18 \pm 5,10% | 91,07 \pm 4,36% |
| min. – max. | 59 – 96% | 73 – 98% | 74 – 98% | 80 – 97% |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min |
|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 30 | 21 | 13 | 8 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 89,83 \pm 6,24% | 90,52 \pm 6,85% | 87,38 \pm 16,34% | 89,25 \pm 10,18% |
| min. – max. | 63 – 96% | 64 – 97% | 34 – 95% | 65 – 96% |

| Zeit | 55 Min | 60 Min |
|------------------|-------------------|--------|
| Anzahl | 3 | 1 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 91,00 \pm 5,29% | 95,00% |
| min. – max. | 85 – 95% | 95% |

5.7 Reflexe, Muskelrelaxation, Bulbusrotation und Hautsensibilität

Die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe sowohl der Vorder- als auch der Hintergliedmaßen, der Reflex der lateralen Lippenfalte und der Schluckreflex definieren den Beginn der chirurgischen Toleranz. Erst beim Verschwinden dieser Reflexe wird von einer weiteren Applikation des Anästhetikums abgesehen. Dies bedeutet, dass diese Reflexe zum Untersuchungszeitpunkt 0 bei 100% der Tiere negativ sind.

5.7.1 Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vordergliedmaße

Direkt nach Einleitung der Narkose sind die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vordergliedmaße bei 100% der Tiere negativ. Bereits 5 Minuten nach der i.v.-Applikation weisen 18,8% der Tiere eine deutliche und 9,3% der Tiere eine geringe Reflexerregbarkeit auf. Weitere 5 Minuten später zeigen 38,5% der Tiere keine Reflexerregbarkeit, 4,7% eine geringe und 56,8% eine deutliche Reflexerregbarkeit. 30 Minuten nach Einleitung der Narkose reagieren 90,0% der Tiere deutlich positiv.

5.7.2 Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Hintergliedmaße

Da die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Hintergliedmaße zu den Referenzreflexen zur Definition der chirurgischen Toleranz zählen, sind diese direkt nach Einleitung der Narkose bei 100% der Tiere negativ. Bereits 5 Minuten später zeigen nur noch 81,1% der Tiere keine Reaktion auf die Reflexstimulation. Zehn Minuten nach Einleitung zeigen 6,0% der Tiere eine geringe Reflexerregbarkeit und 47,2% eine deutliche. 30 Minuten nach Thiopental-Applikation reagieren 90,0% der Tiere mit einer deutlich positiven Reaktion.

5.7.3 Reflex der lateralen Lippenfalte

Zum Untersuchungszeitpunkt 0 ist der Reflex der lateralen Lippenfalte bei 100% der Tiere negativ. Fünf Minuten nach Einleitung der Narkose trifft diese Aussage nur noch für 80,0% der Tiere zu. 7,0% zeigen eine geringe und 13,0% eine deutliche Reflexerregbarkeit. Weitere fünf Minuten später zeigen noch 49,9% der Tiere keine

Reaktion. 30 Minuten nach der Thiopental-Applikation zeigen 89,8% der Tiere eine deutliche Reflexantwort.

5.7.4 Nasenscheidewandreflex

Der Nasenscheidewandreflex ist nur bei 25,6% der Tiere direkt nach Einleitung der Narkose negativ. 10% der Tiere zeigen eine geringe, 64,4% eine deutliche Reaktion auf die Manipulation der Nasescheidewand. Nach 10 Minuten p.inj. ist der Reflex bei 85,4% der Tiere positiv, nach 15 Minuten bei 89,9% und nach 20 Minuten bei 93,3%.

5.7.5 Lidreflex

Der Lidreflex bleibt bei 26,3% der Tiere gering (19,5%) oder deutlich (6,8%) positiv. Fünf Minuten später weisen insgesamt 33,5% eine positive Reaktion auf die Manipulation des Lides auf. 20 Minuten p.inj. ist der Lidreflex noch bei 16,9% negativ, 6,1% der Tiere zeigen eine undeutliche, 77,0% der Tiere eine deutliche Reaktion.

5.7.6 Analreflex

Der Analreflex bleibt bei 76,6% der Tiere im Verlauf der gesamten Narkose positiv. Lediglich 23,4% der Tiere zeigen direkt nach Einleitung der Narkose keine Kontraktion des M. sphincter ani bei Messung der Rektaltemperatur. Fünf Minuten post injectionem ist der Analreflex noch bei 15,3% der Tiere negativ. 20 Minuten nach der i.v.-Injektion fällt die Reflexkontrolle bei 94,1% der Tiere positiv aus.

5.7.7 Muskelrelaxation

Bereits bei der ersten Untersuchung nach der Narkose-Einleitung ist bei mehrmaligem Beugen und Strecken der Vordergliedmaße bei 97,6% der Tiere keine Anspannung der Muskulatur mehr spürbar.

5.7.8 Bulbusrotation

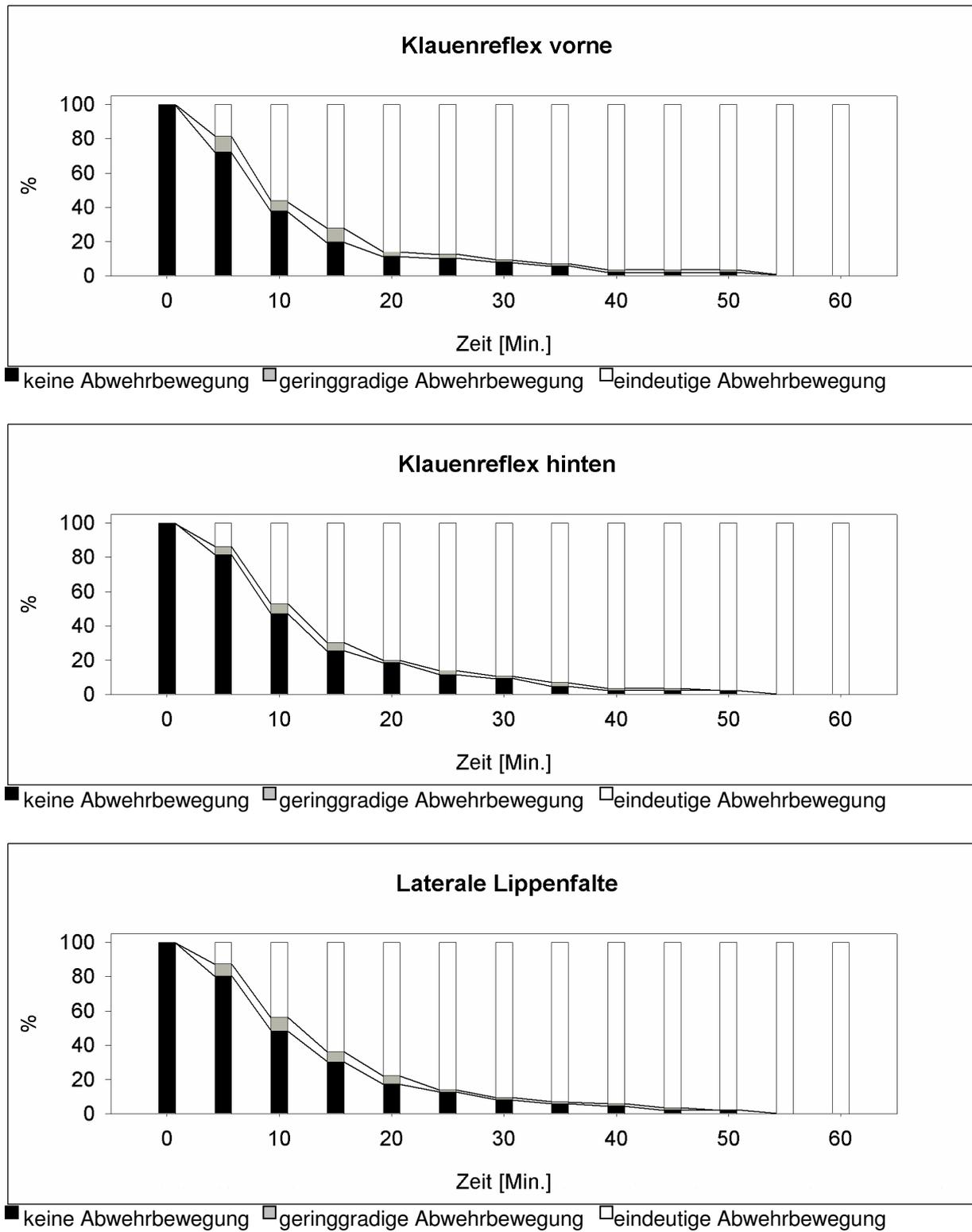
Direkt nach Einleitung der Narkose weisen 98,8% der Tiere eine zentrale Bulbusstellung auf. Lediglich 1,2% der Tiere zeigen eine geringgradige Rotation des Augapfels. Nach 5 Minuten zeigten 12,0% der Tiere eine geringgradige Rotation des

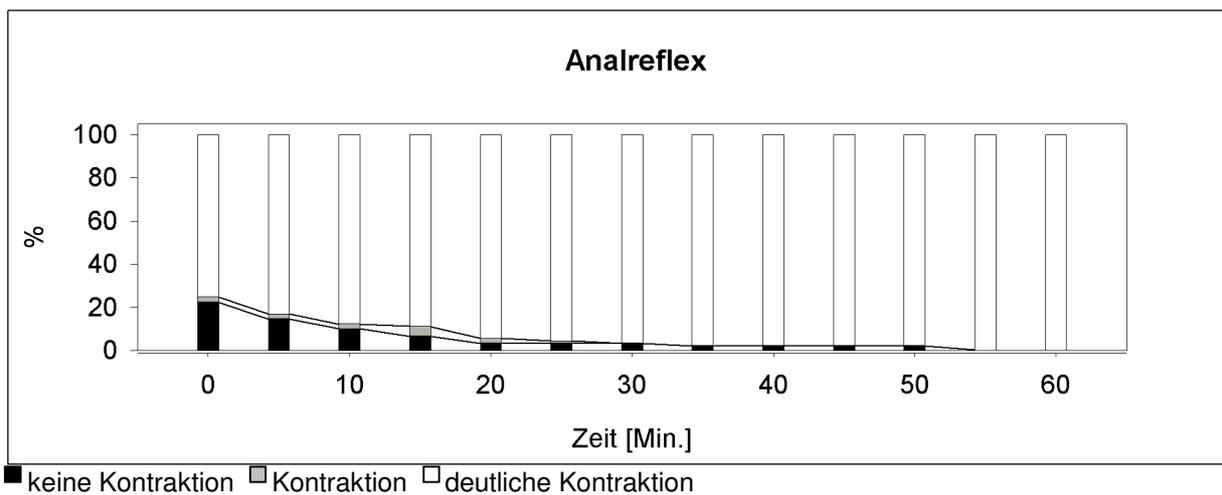
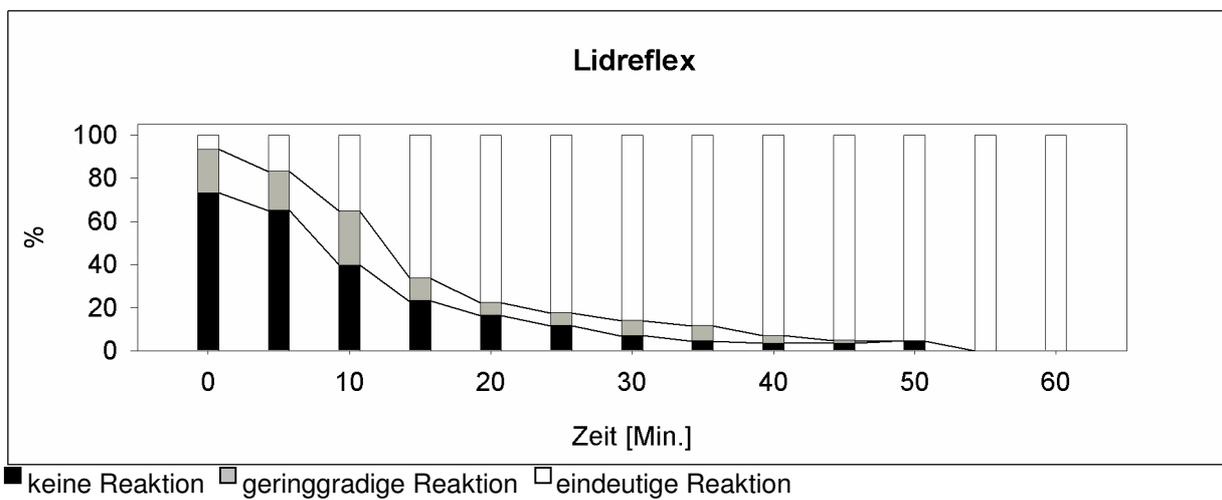
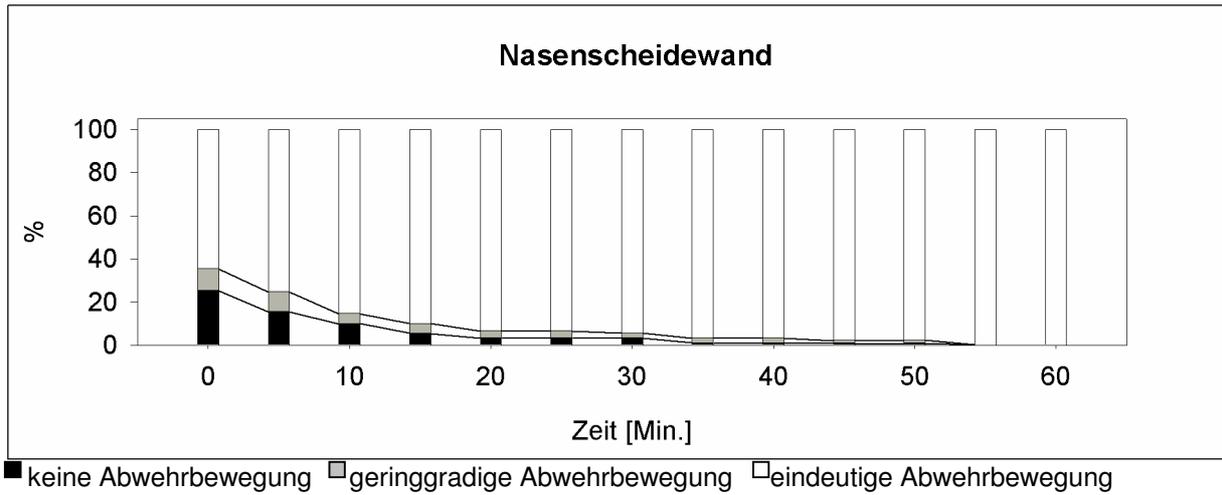
Bulbus, bei 87,9% ist der Bulbus zentralständig. Nach 10 Minuten weisen die ersten 13,9% der Tiere eine deutliche Bulbusrotation auf, 25,6% eine geringgradige. Nach 15 Minuten weisen die ersten 7,2% eine physiologische Stellung des Augapfels auf, 27,6% zeigen eine beginnende, 30,3% eine deutliche Bulbusrotation. Nach 45 Minuten ist der Bulbus nur noch bei 3,1% der Tiere zentralständig. Zu diesem Zeitpunkt weisen 76,1% der Tiere eine physiologische Stellung des Bulbus auf.

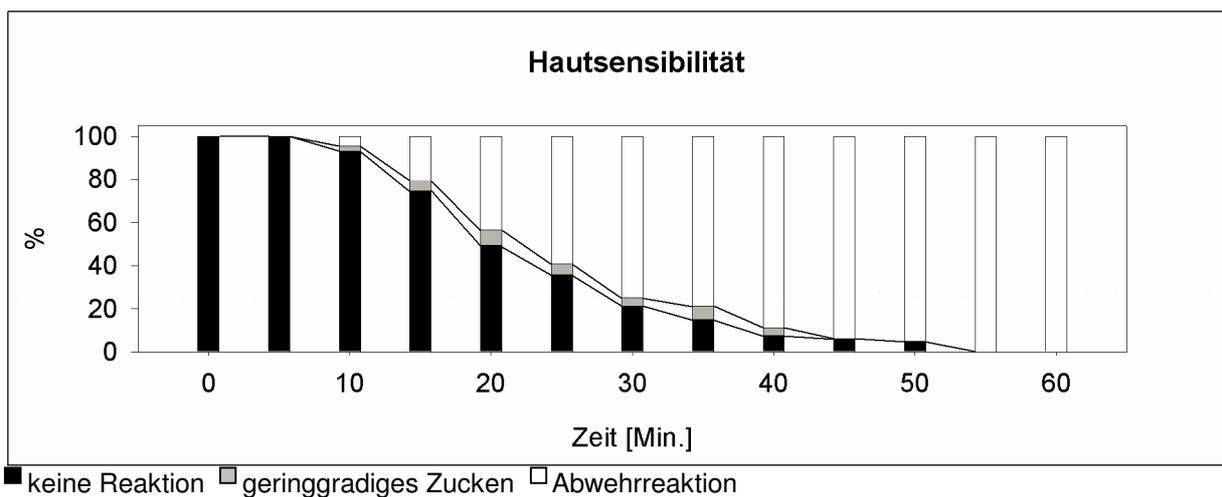
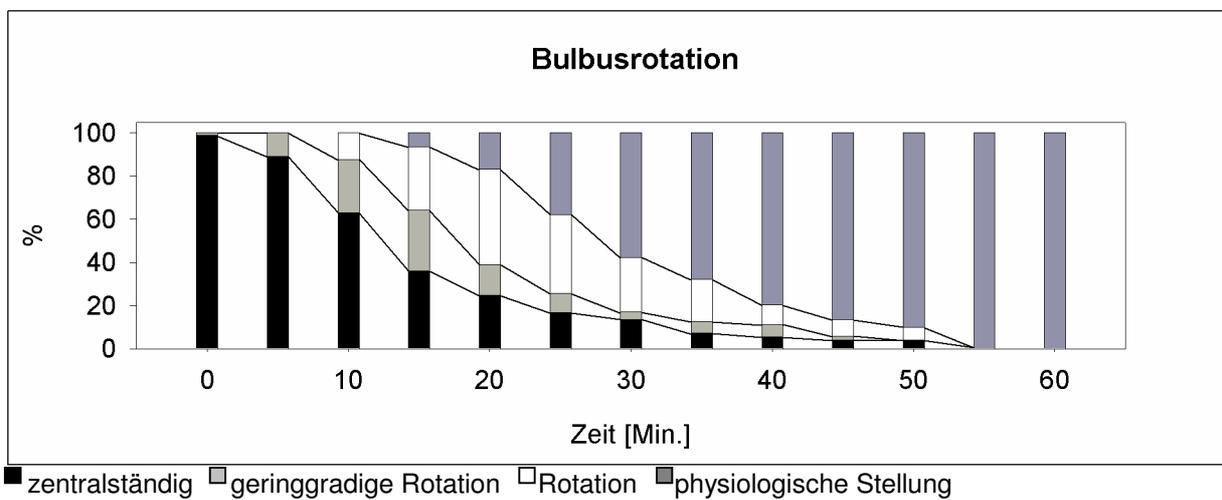
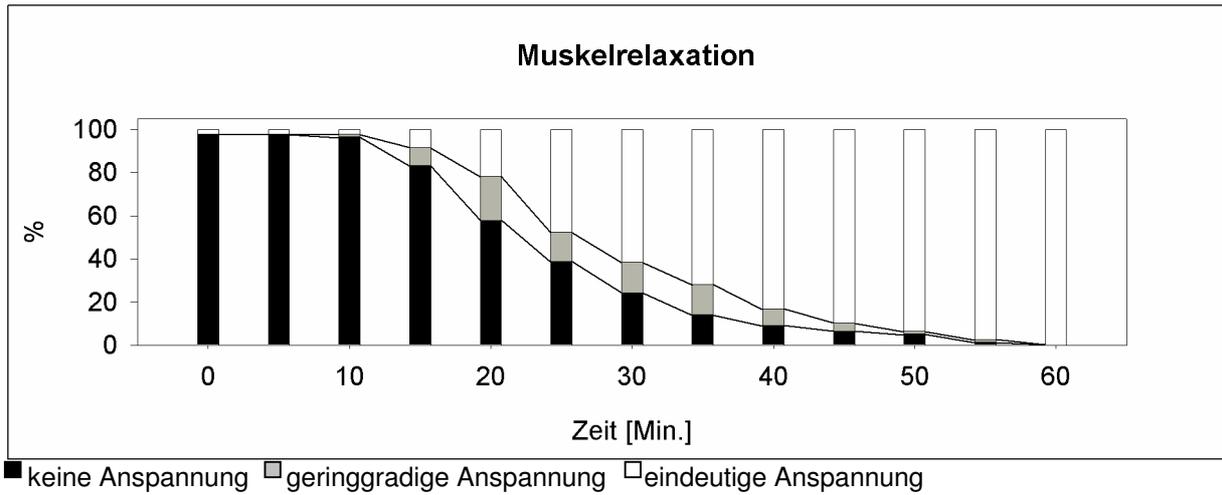
5.7.9 Hautsensibilität

Sowohl direkt nach Einleitung der Narkose als auch 5 Minuten später ist die Hautsensibilität bei 100% der Tiere negativ. Zehn Minuten nach Einleitung der Narkose ist die Hautsensibilität noch bei 92,5% und 15 Minuten später noch bei 72,4% der Tiere negativ. Erst 55 Minuten p.inj. zeigen 100% der zu diesem Zeitpunkt untersuchten Tiere eine positive Reaktion.

Abb. 7: Reflexe, Muskelrelaxation, Bulbusrotation und Hautsensibilität







Tab. 14: Zeitlicher Verlauf der gemessenen Reflexe (in %) gemittelt über alle untersuchten Tiergruppen

Laterale Lippenfalte

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 84 | 84 | 83 | 82 | 81 | 82 |
| Score 0 | 100 | 79,99 | 49,90 | 30,51 | 18,64 | 14,20 | 8,85 |
| Score 1 | 0 | 7,02 | 6,99 | 7,06 | 4,71 | 1,33 | 1,33 |
| Score 2 | 0 | 12,99 | 43,11 | 62,43 | 76,65 | 84,47 | 89,81 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 82 | 82 | 82 | 82 | 80 | 79 |
| Score 0 | 6,27 | 5,09 | 2,58 | 2,58 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 1,33 | 1,18 | 1,18 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 92,40 | 93,73 | 96,24 | 97,42 | 100,00 | 100,00 |

Klauenreflexe vorne

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 84 | 84 | 83 | 83 | 83 | 82 |
| Score 0 | 100,00 | 71,84 | 38,48 | 19,76 | 11,06 | 9,96 | 8,80 |
| Score 1 | 0,00 | 9,35 | 4,71 | 8,41 | 2,35 | 2,35 | 1,18 |
| Score 2 | 0,00 | 18,81 | 56,81 | 71,83 | 86,59 | 87,68 | 90,03 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 82 | 81 | 82 | 82 | 80 | 80 |
| Score 0 | 6,29 | 2,61 | 2,51 | 2,51 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 1,33 | 1,33 | 1,33 | 1,33 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 92,38 | 96,06 | 96,16 | 96,16 | 100,00 | 100,00 |

Klauenreflexe hinten

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 84 | 84 | 83 | 82 | 83 | 82 |
| Score 0 | 100,00 | 81,12 | 46,81 | 25,89 | 18,81 | 11,21 | 8,86 |
| Score 1 | 0,00 | 4,64 | 5,97 | 4,85 | 1,18 | 2,29 | 1,18 |
| Score 2 | 0,00 | 14,24 | 47,22 | 69,25 | 80,01 | 86,51 | 89,96 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 82 | 82 | 82 | 82 | 80 | 80 |
| Score 0 | 3,84 | 3,84 | 2,51 | 2,51 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 2,51 | 1,33 | 1,33 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 93,65 | 94,82 | 96,16 | 97,49 | 100,00 | 100,00 |

Nasenscheidewandreflex

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 87 | 87 | 87 | 87 | 87 | 87 |
| Score 0 | 25,62 | 16,34 | 10,52 | 5,82 | 3,53 | 3,53 | 3,53 |
| Score 1 | 10,26 | 8,95 | 4,51 | 4,58 | 3,40 | 3,40 | 2,29 |
| Score 2 | 64,12 | 74,71 | 84,97 | 89,61 | 93,07 | 93,07 | 94,18 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 87 | 87 | 87 | 85 | 85 |
| Score 0 | 1,18 | 1,18 | 1,18 | 1,18 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 2,29 | 2,29 | 1,18 | 1,18 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 96,54 | 96,54 | 97,65 | 97,65 | 100,00 | 100,00 |

Lidreflex

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 86 | 86 | 84 | 83 | 83 | 83 |
| Score 0 | 73,73 | 66,54 | 40,98 | 23,90 | 16,91 | 11,99 | 7,21 |
| Score 1 | 19,48 | 17,39 | 25,62 | 11,84 | 6,10 | 6,18 | 7,28 |
| Score 2 | 6,80 | 16,08 | 33,40 | 64,26 | 76,99 | 81,84 | 85,51 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 83 | 81 | 81 | 82 | 78 | 78 |
| Score 0 | 4,78 | 3,75 | 3,76 | 4,93 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 7,21 | 3,75 | 1,25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 88,01 | 92,50 | 94,99 | 95,07 | 100,00 | 100,00 |

Analreflex

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 86 | 86 | 86 | 86 | 86 | 86 | 85 |
| Score 0 | 23,40 | 15,29 | 10,59 | 7,06 | 3,53 | 3,53 | 3,60 |
| Score 1 | 2,35 | 2,29 | 2,35 | 4,71 | 2,35 | 1,18 | 0,00 |
| Score 2 | 74,25 | 82,42 | 87,06 | 88,24 | 94,12 | 95,29 | 96,40 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 85 | 85 | 85 | 85 | 83 | 83 |
| Score 0 | 2,43 | 2,43 | 2,43 | 2,43 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 97,57 | 97,57 | 97,57 | 97,57 | 100,00 | 100,00 |

Hautsensibilität

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 84 | 83 | 81 | 81 | 79 | 78 |
| Score 0 | 100,00 | 100,00 | 92,47 | 72,36 | 49,20 | 35,32 | 21,62 |
| Score 1 | 0,00 | 0,00 | 2,51 | 4,93 | 7,43 | 4,85 | 3,84 |
| Score 2 | 0,00 | 0,00 | 5,02 | 22,72 | 43,38 | 59,83 | 74,53 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 78 | 77 | 77 | 77 | 75 | 75 |
| Score 0 | 15,52 | 8,00 | 6,67 | 5,33 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 6,19 | 3,69 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 78,29 | 88,31 | 93,33 | 94,67 | 100,00 | 100,00 |

Muskelrelaxation

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 87 | 84 | 83 | 81 | 81 | 78 | 76 |
| Score 0 | 97,65 | 97,49 | 96,31 | 81,29 | 57,95 | 38,49 | 25,59 |
| Score 1 | 0,00 | 0,00 | 1,18 | 10,02 | 20,84 | 14,10 | 14,23 |
| Score 2 | 2,35 | 2,51 | 2,51 | 8,69 | 21,22 | 47,41 | 60,18 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 76 | 75 | 75 | 75 | 73 | 72 |
| Score 0 | 14,86 | 9,54 | 6,87 | 5,54 | 1,33 | 0,00 |
| Score 1 | 14,58 | 8,25 | 4,21 | 1,33 | 1,33 | 0,00 |
| Score 2 | 70,57 | 82,21 | 88,92 | 93,13 | 97,33 | 100,00 |

Bulbusrotation

| Zeit | 0 Min | 5 Min | 10 Min | 15 Min | 20 Min | 25 Min | 30 Min |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 82 | 79 | 78 | 76 | 76 | 69 | 64 |
| Score 0 | 98,82 | 87,92 | 60,49 | 34,92 | 23,31 | 15,74 | 12,27 |
| Score 1 | 1,18 | 12,08 | 25,63 | 27,61 | 14,27 | 6,67 | 2,79 |
| Score 2 | 0,00 | 0,00 | 13,88 | 30,30 | 46,34 | 41,15 | 30,77 |
| Score 3 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 7,17 | 16,08 | 36,44 | 54,18 |

| Zeit | 35 Min | 40 Min | 45 Min | 50 Min | 55 Min | 60 Min |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anzahl | 62 | 61 | 59 | 57 | 54 | 54 |
| Score 0 | 6,15 | 4,58 | 3,07 | 3,25 | 0,00 | 0,00 |
| Score 1 | 4,46 | 5,15 | 1,82 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Score 2 | 27,38 | 20,48 | 19,05 | 17,42 | 14,67 | 14,67 |
| Score 3 | 62,02 | 69,78 | 76,06 | 79,33 | 85,33 | 85,33 |

5.8 Hämatologie

Zur Bestimmung der hämatologischen Parameter wird den Tieren zu drei verschiedenen Zeitpunkten venöses Blut entnommen: im Wachzustand, 10 Minuten nach i.m.-Applikation der Neuroleptanalgesie und 10 Minuten nach Einleitung der Narkose.

Die Leukozytenzahl (WBC) fällt 10 Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie vom Wachwert $18,0 \pm 6,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ signifikant ($p < 0,0001$) auf $15,4 \pm 5,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ und erreicht einen Wert von $15,0 \pm 5,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ 10 Minuten nach Einleitung der Narkose, welcher ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$) gegenüber dem Wachwert verändert ist.

Die Erythrozytenzahl (RBC) fällt 10 Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie signifikant ($p < 0,0001$) vom Wachwert $7,0 \pm 1,0 \times 10^6/\mu\text{l}$ auf $6,3 \pm 0,9 \times 10^6/\mu\text{l}$ und fällt signifikant ($p < 0,0001$) auf einen Wert von $5,6 \pm 0,8 \times 10^6/\mu\text{l}$ 10 Minuten nach Einleitung der Narkose. Dieser Wert ist ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$) gegenüber dem Wachwert verändert.

Die Thrombozytenzahl (PLT) sinkt kontinuierlich im Verlauf der Untersuchung. Im Wachzustand beträgt die Thrombozytenzahl $450,0 \pm 154,3 \times 10^3/\mu\text{l}$. Diese Zahl sinkt während der Neuroleptanalgesie signifikant ($p = 0,0284$) auf $428,3 \pm 149,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ und 10 Minuten nach Einleitung der Narkose signifikant ($p = 0,0005$) auf $386,4 \pm 161,1 \times 10^3/\mu\text{l}$. Auch die Veränderung zwischen dem Wachwert und dem Narkosewert ist signifikant ($p < 0,0001$).

Die Hämoglobinkonzentration (HGB) fällt signifikant ($p < 0,0001$) von $12,0 \pm 2,5$ g/dl bei den wachen Tieren auf $10,8 \pm 2,1$ g/dl bei den sedierten Tieren und signifikant ($p < 0,0001$) auf $9,6 \pm 1,5$ g/dl bei den narkotisierten Tieren.

Der Hämatokrit (HCT) fällt ebenfalls nach Einleitung der Narkose signifikant ($p < 0,0001$) auf $28,0 \pm 4,7\%$ gegenüber dem Wert nach Applikation der Neuroleptanalgesie $31,6 \pm 6,3\%$ und signifikant ($p < 0,0001$) gegenüber dem Wachwert $35,6 \pm 6,8\%$.

Das mittlere Zellvolumen (MCV) ist nur geringgradigen Schwankungen unterworfen. Der durchschnittliche Wachwert beträgt $50,8 \pm 6,7$ fl, der Wert nach Applikation der Neuroleptanalgesie $51,0 \pm 6,7$ fl und der Wert nach Einleitung der Narkose $51,0 \pm 6,7$ fl.

Das mittlere Zellhämoglobin (MCH) bleibt nahezu konstant. Der Wachwert beträgt $17,4 \pm 2,9$ pg, der Sedationswert $17,4 \pm 2,9$ pg und der Narkosewert $17,3 \pm 2,5$ pg.

Ähnlich verhält es sich mit der mittleren Zellhämoglobinkonzentration (MCHC). Der durchschnittliche Wachwert beträgt $33,6 \pm 1,6$ g/dl, der Wert nach Applikation der Neuroleptanalgesie $33,8 \pm 1,0$ g/dl und der Wert nach Einleitung der Narkose $33,9 \pm 1,0$ g/dl.

Die Veränderungen der Erythrozytenindizes (MCV, MCH und MCHC) sind zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Tab. 15: Hämatologische Parameter

a) Blutzellen

| WBC (Zahl x $10^3/\mu\text{l}$) | Wach | Sedation | Narkose |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 86 | 89 | 84 |
| $\bar{x} \pm \text{SD}$ | $18,04 \pm 6,30$ | $15,42 \pm 5,55$ | $15,04 \pm 5,83$ |
| min. – max. | 6,80 – 31,50 | 5,10 – 28,30 | 4,40 – 29,10 |

| RBC (Zahl x $10^6/\mu\text{l}$) | Wach | Sedation | Narkose |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Anzahl | 86 | 89 | 84 |
| $\bar{x} \pm \text{SD}$ | $6,99 \pm 1,03$ | $6,28 \pm 0,89$ | $5,57 \pm 0,78$ |
| min. – max. | 4,31 – 10,30 | 4,01 – 9,26 | 3,42 – 7,68 |

| PLT (Zahl x $10^3/\mu\text{l}$) | Wach | Sedation | Narkose |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Anzahl | 86 | 88 | 84 |
| $\bar{x} \pm \text{SD}$ | $449,99 \pm 154,32$ | $428,28 \pm 149,88$ | $386,44 \pm 161,15$ |
| min. – max. | 161,00 – 853,00 | 173,00 – 902,00 | 42,00 – 780,00 |

b) Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenindizes

| HGB (g/dl) | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Anzahl | 86 | 88 | 84 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 11,97 \pm 2,46 | 10,78 \pm 2,11 | 9,58 \pm 1,54 |
| min. – max. | 6,70 – 19,60 | 6,00 – 17,60 | 5,20 – 13,30 |

| HCT (%) | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 86 | 88 | 84 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 35,63 \pm 6,76 | 31,57 \pm 6,28 | 28,02 \pm 4,72 |
| min. – max. | 19,40 – 57,60 | 11,90 – 50,40 | 11,20 – 38,40 |

| MCV (fl) | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 86 | 88 | 84 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 50,80 \pm 6,75 | 51,01 \pm 6,70 | 51,01 \pm 6,70 |
| min. – max. | 38,00 – 71,00 | 37,00 – 71,00 | 37,00 – 71,00 |

| MCH (pg) | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 86 | 88 | 84 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 17,36 \pm 2,86 | 17,38 \pm 2,91 | 17,33 \pm 2,51 |
| min. – max. | 13,20 – 30,20 | 13,00 – 31,80 | 12,90 – 25,50 |

| MCHC (g/dl) | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anzahl | 86 | 88 | 84 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 33,60 \pm 1,56 | 33,84 \pm 1,02 | 33,93 \pm 1,03 |
| min. – max. | 24,10 – 36,90 | 31,00 – 36,50 | 32,10 – 37,70 |

c) Elektrolyte

| Na ⁺ (mmol/l) | Wach | Sedation | Narkose |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Anzahl | 84 | 87 | 87 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 138,28 ± 7,83 | 136,56 ± 5,23 | 136,47 ± 4,91 |
| min. – max. | 114,90 – 176,60 | 126,30 – 146,00 | 123,10 – 145,50 |

| K ⁺ (mmol/l) | Wach | Sedation | Narkose |
|----------------------------|-------------|--------------|--------------|
| Anzahl | 84 | 87 | 88 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 4,76 ± 0,82 | 4,20 ± 1,42 | 3,70 ± 1,04 |
| min. – max. | 3,52 – 7,69 | 2,79 – 15,14 | 2,34 – 11,89 |

| Ca ²⁺ (mmol/l) | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Anzahl | 83 | 86 | 87 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 1,23 ± 0,16 | 1,21 ± 0,15 | 1,24 ± 0,27 |
| min. – max. | 0,92 – 1,65 | 0,94 – 1,63 | 0,39 – 3,20 |

5.9 Blutgasanalyse

Die venösen Proben für die Blutgasanalyse werden gleichzeitig mit den Proben für die Hämatologie gewonnen. Zusätzlich wird 10 bis 15 Minuten nach Einleitung der Narkose arterielles Blut für die Blutgasanalyse entnommen.

5.9.1 pH_v-Wert

Der durchschnittliche pH_v-Wert der Tiere im Wachzustand beträgt 7,357 ± 0,016. Dieser Wert steigt signifikant ($p < 0,0001$) und so weisen die Tiere 10 Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie einen durchschnittlichen pH_v-Wert von 7,410 ± 0,016 auf. Zehn Minuten nach Einleitung der Narkose entspricht der pH_v-Wert im Mittel 7,410 ± 0,014. Dieser Wert ist nicht signifikant gegenüber dem Sedationswert verändert, jedoch signifikant ($p < 0,0001$) gegenüber dem Wachwert.

Tab. 16: Venöser pH-Wert der wachen Tiere, 10 Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie und 10 Minuten nach Narkose-Einleitung

| | Wach | Sedation | Narkose |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Anzahl | 84 | 87 | 87 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 7,357 \pm 0,016 | 7,410 \pm 0,016 | 7,410 \pm 0,014 |
| min. – max. | 7,028 – 7,358 | 7,287 – 7,445 | 7,241 – 7,456 |

5.9.2 Arterielle Blutgase

Aufgrund der Lebhaftigkeit der Tiere und des Versuchsaufbaus kann sowohl bei den wachen Tieren, als auch 10 Minuten nach Einleitung der Neuroleptanalgesie nur venöses Blut gewonnen werden, was nach KRAFT (1999) für die Messung des pO_2 oder pCO_2 unbrauchbar ist. Daher kann bezüglich der arteriellen Blutgase nur der Zustand 10 bis 15 Minuten nach Narkoseeinleitung und kein Verlauf protokolliert werden.

Tab. 17: Arterielle Blutgase

| | PCO_2 (mm/Hg) | pO_2 (mm/Hg) | sO_2 (mm/Hg) |
|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Anzahl | 76 | 76 | 76 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 47,62 \pm 8,42 | 84,12 \pm 21,21 | 93,28 \pm 6,49 |
| min. – max. | 18,60 – 65,00 | 44,90 – 162,50 | 65,50 – 99,70 |

5.10 Aufwachphase

Die Aufwachphase wird an insgesamt 44 Tieren untersucht. Damit ein unmittelbarer Vergleich möglich ist, werden nur Tiere beobachtet, die keine Nachinjektion zur Aufrechterhaltung der Narkose erhalten haben.

Die Aufwachphase beginnt mit dem Nachlassen der Muskelrelaxation. Dies tritt bei der Minipig-Gruppe $28,3 \pm 8,4$ Minuten nach Trapanal[®]-Applikation ein. Bei den Absatzferkeln läßt die Muskelrelaxation nach $47,1 \pm 26,3$ Minuten, bei den Vormasttieren nach $28,1 \pm 3,7$ Minuten, bei den Masttieren nach $21,7 \pm 4,1$ Minuten und bei den Zuchttieren nach $23,6 \pm 13,2$ Minuten nach.

Erste spontane Bewegungen des Kopfes werden bei den Absatzferkeln nach $68,0 \pm 27,1$ Minuten, bei den Vormasttieren nach $40,8 \pm 13,8$ Minuten, bei den Masttieren nach $35,0 \pm 10,0$ Minuten, bei den Zuchttieren nach $60,8 \pm 30,6$ Minuten und bei der Minipig-Gruppe nach $72,8 \pm 33,6$ Minuten gezeigt. Erste spontane Bewegungen der Vordergliedmaße zeigen die Absatzferkel nach $50,0 \pm 23,4$ Minuten, die Vormasttiere nach $43,4 \pm 7,7$ Minuten, die Masttiere nach $38,7 \pm 20,6$ Minuten, die Zuchttiere nach $50,8 \pm 20,5$ Minuten und die Tiere der Minipig-Gruppe nach $58,5 \pm 25,8$ Minuten. Nach $80,6 \pm 25,8$ Minuten befinden sich die Absatzferkel wieder in Brustlage. Die Vormasttiere nehmen nach $75,5 \pm 25,8$ Minuten, die Masttiere nach $58,6 \pm 9,7$ Minuten, die Zuchttiere nach $154,3 \pm 56,7$ Minuten und die Tiere der Minipig-Gruppe nach $137,8 \pm 44,9$ Minuten die Brustlage wieder ein. Der erste Aufstehversuch wird nach $118,4 \pm 51,5$ Minuten (Absatzferkel), $83,7 \pm 18,4$ Minuten (Vormasttiere), $85,0 \pm 13,9$ Minuten (Masttiere), $170,1 \pm 64,2$ Minuten (Zuchttiere) und nach $137,2 \pm 37,2$ Minuten (Minipigs) unternommen. Die Aufwachphase endet mit einem erfolgreichen Aufstehversuch und wiedererlangtem Stehvermögen nach $133,5 \pm 26,4$ Minuten bei den Absatzferkeln, nach $113,3 \pm 30,9$ Minuten bei den Vormasttieren, nach $106,0 \pm 12,5$ Minuten bei den Masttieren, nach $206,0 \pm 59,0$ Minuten bei den Zuchttieren und nach $162,9 \pm 43,1$ Minuten bei den Tieren der Minipig-Gruppe.

Der Vergleich der Aufwachphasen der Gruppe 1 bis 4 im LS-Means-Test zeigt, dass die Muskelrelaxation bei den Absatzferkeln (Gruppe 1) signifikant länger anhält als bei den Vormasttieren (Gruppe 2) ($p = 0,0187$), den Masttieren (Gruppe 3) ($p = 0,0043$) und den Zuchttieren (Gruppe 4) ($p = 0,0025$). Die Tiere der Absatzferkelgruppe heben auch signifikant später den Kopf als die Masttiere

($p = 0,0274$). Die Zuchttiere zeigen signifikant ($p = 0,383$) später die Fähigkeit den Kopf zu heben als die Masttiere.

Die Zeitpunkte, an welchem erste spontane Bewegungen der Gliedmaßen gezeigt werden, unterscheiden sich zwischen keiner der vier Gruppen signifikant.

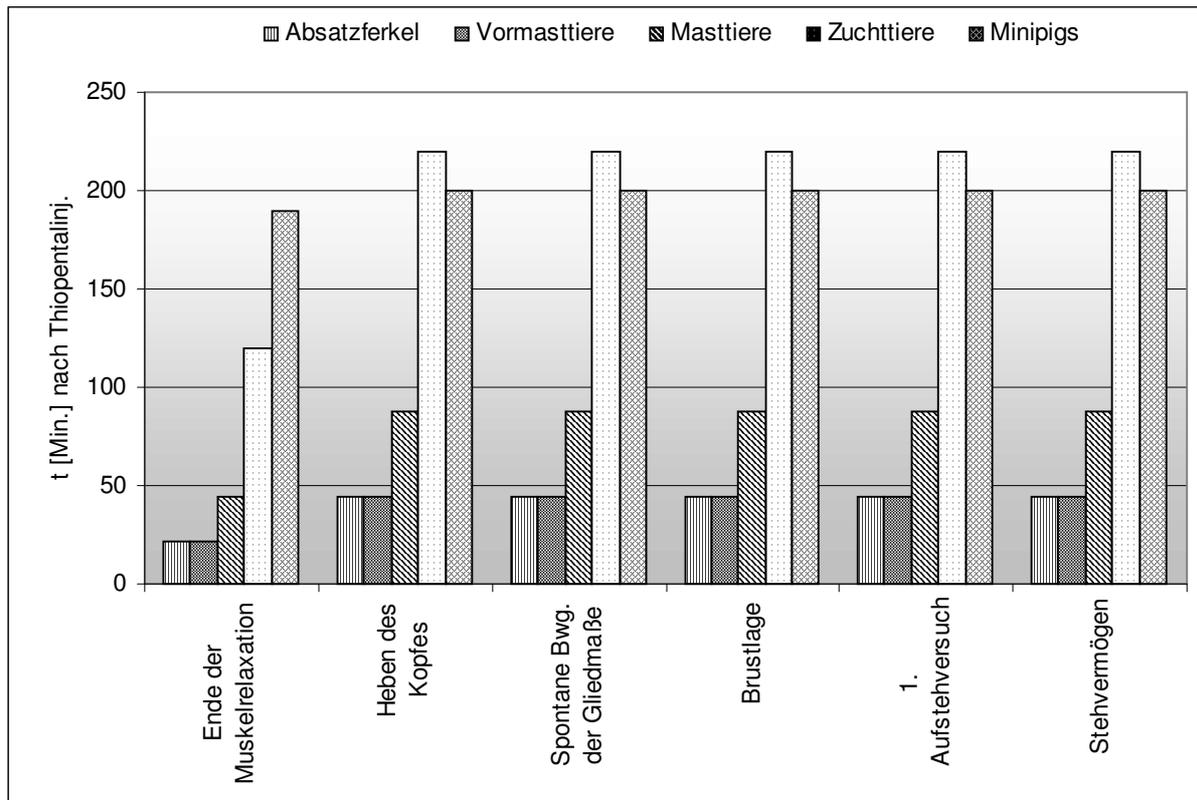
Die Brustlage wird von den Zuchttieren signifikant später eingenommen als bei den Tieren der Absatzferkeln ($p = 0,0006$), den Vormasttieren ($p = 0,0002$) und den Masttieren ($p = 0,0001$). Ähnlich verhält es sich mit dem ersten Aufstehversuch. Die Zuchttiere unternehmen ihn signifikant später als die Vormasttiere ($p = 0,0023$) und die Masttiere ($p = 0,0039$). Auch das Stehvermögen erlangen die Tiere der Zuchttiergruppe signifikant später als die Tiere der Absatzferkelgruppe ($p = 0,0020$), der Vormasttiergruppe ($p < 0,0001$) und der Masttiergruppe ($p < 0,0001$).

Bei einem Vergleich des klinischen Verhaltens der Aufwachphasen der Minipig-Gruppe gegenüber den Gruppen 1 bis 4 gesamt mittels eines t-Tests, zeigen sich kaum signifikante Unterschiede. Lediglich der Zeitpunkt, an welchem erstmals der Kopf gehoben wird, ist bei den Tieren der Minipig-Gruppe signifikant später ($p = 0,0362$ im Equal-Test).

Tab. 18: Klinisches Verhalten aller beobachteten Tiere während der Aufwachphase

| | Ende der Muskelrelaxation | Heben des Kopfes | Spontane Bwg. der Gliedmaße | Brustlage | 1. Aufstehversuch | Stehvermögen |
|------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| $\bar{x} \pm SD$ | 29,18 ± 15,09 min | 57,22 ± 29,14 min | 50,92 ± 21,54 min | 110,63 ± 54,16 min | 123,43 ± 53,95 min | 153,13 ± 55,47 min |
| min. – max. | 10 – 95 min | 20 – 144 min | 19 – 100 min | 40 – 241 min | 60 – 275 min | 80 – 301 min |

Abb. 8: Klinisches Verhalten der verschiedenen Gruppen während der Aufwachphase



5.11 Besonderheiten

Im Verlauf der Untersuchungen kommt es zu einem Todesfall (1,1%). Bei diesem Tier fällt die periphere Sauerstoffsättigung von 90% in der Phase der Neuroleptanalgesie auf 75% nach Einleitung der Narkose. Fünf Minuten später ist der Wert auf 78% angestiegen, die Atemfrequenz sinkt jedoch von 24 Atemzügen pro Minute nach Narkoseeinleitung auf 12 Atemzüge pro Minute. Nach weiteren 5 Minuten hat sich die Atemfrequenz nicht gebessert, die periphere Sauerstoffsättigung sinkt kontinuierlich. Ab einer Sauerstoffsättigung von 75% wird reiner Sauerstoff appliziert. Fünfzehn Minuten nach Einleitung der Narkose beträgt die Atemfrequenz nur noch 6 Atemzüge pro Minute und die Sauerstoffsättigung 59%. Trotz Unterstützung der Atmung durch manuelle Kompression des Thorax, weitere Sauerstoffapplikation und wiederholte i.v.-Injektion des Analeptikums Doxapram beträgt die periphere Sauerstoffsättigung 45 Minuten nach Einleitung der Narkose 34%. Der Kornealreflex ist bereits 40 Minuten nach Narkoseeinleitung negativ. Der pathologisch-anatomische Befund des Tieres ergab eine hochgradige, die gesamte Lunge betreffende fibrinös bis fibroplastische Pleuritis und eine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie der Spitzen- und Mittellappen. Dieser Befund kann auch histologisch bestätigt werden. Die bakteriologische Untersuchung zeigt eine Beteiligung des Erregers *Pasteurella multocida*.

Eines der Tiere (1,1%) zeigt einen Atemstillstand 5 Minuten nach Einleitung der Narkose. Direkt nach Applikation des Anästhetikums fällt die periphere Sauerstoffsättigung von 94% in der Phase der Neuroleptanalgesie auf 75% und die Atemfrequenz fällt von 48 Atemzügen pro Minute auf 10. Das Tier wird durch manuelle Kompression des Thorax beatmet und erhält eine Sauerstoffdusche. Zehn Minuten nach Narkoseeinleitung beträgt die periphere Sauerstoffsättigung wieder 80% und das Tier atmet 44 mal in der Minute. Die Sauerstoffsättigung steigt kontinuierlich und erreicht 91% nach 30 Minuten. Die weitere Narkose verläuft ohne Besonderheiten.

Bei weiteren 5 Tieren (5,6%) fällt die periphere Sauerstoffsättigung 5-10 Minuten nach Einleitung der Narkose auf 62%, 65%, 66%, 69% und 73%. Bereits 2-3minütige Sauerstoffduschen führen zu einem Anstieg in Bereiche über 80%.

Ein 350 kg schwerer Pietraineber zeigt am Tag nach der Narkose Symptome einer Radialislähmung. Das Tier benötigte 3 Stunden und 45 Minuten nach der Narkoseeinleitung bis zur Wiedererlangung des Stehvermögens.

Bei keinem der Tiere kommt es zu Erbrechen, obwohl den Tieren vor der Untersuchung Futter und Wasser ad libitum zur Verfügung steht.

Alle Tiere zeigen keine oder nur geringgradige Salivation.

6 DISKUSSION

6.1 Diskussion der Methode

Die Eignung der Kombination der Neuroleptanalgesie mit Ketamin/Stresnil[®] und Atropin mit anschließender Applikation des Thiobarbiturates Thiopental bei Schweinen wurde für den Einsatz unter Praxisbedingungen geprüft. Es wurden nur Wirkstoffe verwendet, die für die Anwendung beim Schwein zugelassen sind oder umgewidmet werden können.

Das Tierkollektiv wurde in fünf Gruppen eingeteilt. Bei den Tieren der Gruppen 1 bis 4 handelte es sich um landwirtschaftliche Nutztiere, die in Gewichtsklassen eingeteilt wurden. Die fünfte Gruppe bildeten Tiere, bei denen es sich um Liebhabertiere wie vietnamesische Hängebauchschweine oder um Rassen, die ursprünglich für die Versuchstierkunde gezüchtet wurden, wie Münchner oder Berliner Trollschweine, handelte, die unter dem Begriff Minipigs zusammengefasst werden können.

Die Anästhetika zur Einleitung der Neuroleptanalgesie wurden stets in gleicher Dosierung angewendet. Die zeitlichen Abläufe wurden in möglichst engem Rahmen konstant gehalten und die klinischen Parameter wurden aus methodischen Gründen stets in gleicher Reihenfolge erhoben.

6.2 Praktikabilität

Das Nutztier Schwein stellt besondere Anforderungen an eine Narkose. Die zur Anästhesie des Schweins verwendbaren Medikamente müssen ohne großen apparativen Aufwand einsetzbar (HEINRITZI und KÖNIG 1988), für die Anwendung beim Lebensmittellieferanten Schwein zugelassen und kostengünstig (EMMERICH und UNGEMACH 2003) sein sowie möglichst kurze Wartezeiten aufweisen. Da die zur i.v.-Injektion der Tiere notwendige Zwangsimmobilisation mittels Oberkieferschlinge eine erhebliche Stresssituation für die Tiere darstellt (BLOCH et al. 1986), wäre die schonendste Art der Narkoseeinleitung mittels eines intramuskulär zu applizierenden Anästhetikums (GANTER und KANNGIESSER 1991). Für die Anwendung beim Schwein sind zur Zeit nur Ursotamin[®] und Stresnil[®] zugelassen, die weder einzeln noch in Kombination den generellen Anforderungen an eine Anästhesie wie Immobilisation, Analgesie und Muskelrelaxation gerecht werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Vorteile der intramuskulär applizierbaren Neuroleptanalgesie mit Ketamin und Stresnil[®] zu nutzen, um eine schonende Einleitung zu bewirken und die notwendige Dosis des Thiobarbiturates Thiopental zu verringern. Die notwendige Dosis für Schweine verschiedener Gewichtsklassen und Nutzungsrichtungen wurde ermittelt.

6.3 Neuroleptanalgesie

Die Verabreichungsform der Ursotamin[®]-/Stresnil[®]-Kombination mittels eines Perfusionsschlauches, wie empfohlen von AMREIN (1996), erweist sich für die Anwendung beim Schwein als ideal. Die Tiere zeigen eine kurze Reaktion auf den Einstich der Kanüle, ansonsten beschränkt sich die Aufregung der Tiere auf ein Minimum. Das erste Tier geht bereits nach 62 Sekunden nieder, der durchschnittliche Zeitpunkt liegt bei $159,7 \pm 87,0$ Sekunden. Schon nach durchschnittlich $252,4 \pm 115,9$ Sekunden haben die Tiere eine Seitenlage eingenommen.

Die Vermutung von BOSCHERT et al. (1996), Ketamin wirke unterschiedlich bei verschiedenen Gewichtsklassen und eventuell Rassen, konnte insofern bestätigt werden, als sich die Zuchttiergruppe (Gruppe 4) mit Gewichten über 100 kg signifikant in den Zeitpunkten der Ataxie und des Niedergehens von den Gruppen 1 bis 3 unterscheidet.

Die Dosierung von 15 mg/kg KGW Ursotamin[®] und 2 mg/kg Stresnil[®] KGW erweist sich als ausreichend, um allen Tieren ohne oder nur mit geringen Abwehrbewegungen eine Venenverweilkanüle zu legen.

Insgesamt vergehen bis zur Applikation des Thiobarbiturates nur wenige Minuten, womit ein geringer Zeitaufwand bis zum Erreichen der chirurgischen Toleranz gewährleistet ist.

6.4 Dosisfindung

ERHARDT et al. (2004 a), WESTHUES und FRITSCH (1961) sowie DUNDEE et al. (1982) halten Faktoren wie das Alter des Patienten, das Körpergewicht oder das Allgemeinbefinden für entscheidend für die notwendige Dosis von Thiobarbituraten. Den Faktoren Alter und Körpergewicht der Patienten wird insofern Rechnung getragen, als das Tierkollektiv in Gewichtsklassen eingeteilt wird. Das Allgemeinbefinden wird anhand einer ausführlichen klinischen und einer hämatologischen Untersuchung bewertet. Es gehen nur Tiere mit in die Untersuchung ein, deren Allgemeinbefinden als ungestört bewertet wird.

Nach ERHARDT et al. (2004 a) können bei fettleibigen Tieren besondere Verhältnisse auftreten, da schon während der Injektion größere Anteile im Fettgewebe abgefangen werden können und so höhere Initialdosen notwendig werden können. Dieses Phänomen konnte bei der eigenen Untersuchung nicht beobachtet werden, da die besonders fettleibigen Minipigs (Gruppe 5) eine signifikant niedrigere durchschnittliche Dosis zum Erreichen der chirurgischen Toleranz benötigen, als der Durchschnitt aller Tiere der Gruppen 1 bis 4. Die zwei Minipigs, welche die höchste Dosis zum Erreichen des Toleranzstadiums benötigen, weisen einen auffällig schlechten Ernährungszustand auf. Auch die Gruppe der Zuchttiere (Gruppe 4), welche Gewichte von 100 bis 350 kg aufweisen, benötigen verglichen mit den Gruppen 1 bis 3 eine signifikant niedrigere Dosis.

Eine mögliche Erklärung, weshalb die Zuchttiere und die Minipigs eine signifikant niedrigere Dosierung in mg/kg benötigen, könnte in den unterschiedlichen Blutvolumina zu finden sein. Nach VON ENGELHARDT (2000) liegt das Blutvolumen monogastrischer Tiere zwischen 70 und 80 ml/kg Körpergewicht. Bei fetten Schweinen ist durch den wenig durchbluteten hohen Fettanteil das relative Blutvolumen meistens niedriger. Auch jüngere Tiere haben ein höheres Blutvolumen als ausgewachsene Tiere. Dies bedeutet, dass bei der Zuchttiergruppe und der Minipiggruppe nicht nur eine wesentlich höhere Dosierung in mg pro Tier injiziert wird, sondern dass diese Dosis zusätzlich in einem prozentual niedrigeren Blutvolumen gelöst das ZNS erreicht.

Auch nach EBERT et al. (2002) wird die Wirkung von Pharmaka auf das ZNS erheblich vom Erreichen der spezifischen Region beeinflusst.

Nach ERHARDT et al. (2004 a) kann durch eine Prämedikation bis zu 50% der Gesamtdosis an Thiobarbiturat eingespart werden. Die Autoren empfehlen initial etwa 10 bis 30% der Richtdosis zu verabreichen und zwischen etwaigen Nachdosierungen etwa 30 Sekunden zu warten. Die eigene Untersuchung soll helfen, die Richtdosis für das jeweilige Tier nach Prämedikation mit Ketamin und Azaperon festzulegen, dennoch muss die individuelle Empfindlichkeit eines jeden Tieres berücksichtigt werden, weswegen Thiobarbiturate streng nach Wirkung dosiert werden sollten.

6.5 Körpertemperatur

Die rektal gemessene Körpertemperatur erfährt bei allen 5 Gruppen eine kontinuierliche Abnahme der Durchschnittstemperatur im Verlauf des gesamten Messzeitraumes. Bereits die zehnminütige Phase der Neuroleptanalgesie bewirkt bei allen Gruppen einen Abfall, bei den Gruppen 1, 3 und 5 sogar einen signifikanten Abfall der Körpertemperatur. Zum einen ist hier die sicherlich erhöhte Temperatur der wachen Schweine aufgrund des Stresses bei der Messung zu beachten, zum anderen die temperatursenkenden Eigenschaften sowohl des Azaperons als auch des Ketamins. LANG (1970) beschreibt eine Senkung der Körpertemperatur um 1 bis 2 Grad für die Dauer von 4 bis 6 Stunden nach Anwendung von Azaperon, die auch von SYMOENS et al. (1973) bestätigt wird. GANTER et al. (1990) beobachten dieselbe Nebenwirkung nach Anwendung von Ketamin.

Nach Einleitung der Narkose kommt die temperatursenkende Wirkung von Barbituraten hinzu, welche von WESTHUES und FRITSCH (1961), HEINRITZI und KÖNIG (1988) und WALDMANN et al. (1994) beschrieben wird.

Ursache dieser Wirkung ist nach ERHARDT et al. (2004) der durch Barbiturate herabgesetzte Grundumsatz in Kombination mit der peripheren Vasodilatation und der zentralen Dämpfung der Thermoregulation.

Bei länger dauernden Eingriffen und während der Aufwachphasen empfiehlt sich die Verwendung einer Wärmelampe. Die Unterlage während des Aufwachens sollte trocken und möglichst wärmeisolierend sein.

6.6 Atemfrequenz

Die Applikation der Ketamin-/Stresnil[®]-/Atropin-Kombination bewirkt bei allen Gruppen einen hochsignifikanten Anstieg der Atemfrequenz verglichen mit dem durchschnittlichen Wachwert. Alle Tiere zeigen eine oberflächliche und unregelmäßige Atmung. GANTER (1988), MEREDITH und LEES (1986) und LÖSCHER et al. (1991) beobachten ebenfalls Tachypnoe nach Ketamin-Applikation und CALLEAR und VAN GESTEL (1971) und PORTER und SLUSSER (1985) beschreiben eine hochfrequente Atmung als häufigste Nebenwirkung der Azaperon-Applikation.

Verglichen mit der durchschnittlichen Atemfrequenz nach Applikation der Neuroleptanalgesie bewirkt die Thiopentalinjektion eine hochsignifikante Reduktion der Atemfrequenz. Im Vergleich mit den durchschnittlichen Wachwerten ist die Reduktion ebenfalls im Fall der Vormasttiere, der Masttiere und der Minipigs signifikant. Die Quantität der Atmung ändert sich nach der Barbituratinjektion von der unregelmäßigen oberflächlichen Atmung während der Neuroleptanalgesie zu einer regelmäßigen, physiologischen Atmung. Auch SCHULZE und BOLLWAHN (1962) beschreiben die Atmung während der Toleranzphase beim Schwein als ruhig, tief und betont abdominal.

Die Abnahme der Atemfrequenz nach Barbituratinjektion bestätigt die Beobachtungen von KERSJES (1999), HEINRITZI und KÖNIG (1988) sowie BENSON und THURMON (1979). Eine mögliche Erklärung ist die atemdepressive Wirkung von Barbituraten. Diese beruht vorwiegend auf einer Hemmung der neurogenen Steuerung des Atemzentrums und auf dessen herabgesetzter Empfindlichkeit gegenüber CO₂ Anstieg und pH-Abfall (TAUBE 1979). Diese Wirkung zeigt sich bei der eigenen Untersuchung von kurzer Dauer. Bei den Absatzferkeln, den Zuchttieren und den Minipigs zeigt sich schon 5 Minuten nach der Barbituratinjektion eine kontinuierliche Steigerung der Atemfrequenzen, bei den Vormasttieren und den Masttieren hält die atemdepressive Wirkung etwa über einen Zeitraum von 10 Minuten an.

6.7 Herzfrequenz

Der deutlich positive inotrope Effekt, der in der Literatur dem Ketamin zugeschrieben wird (SCHMID 1980, WRIGHT 1982, THURMON et al. 1972) kann in der eigenen Untersuchung nicht bestätigt werden. Lediglich die Absatzferkel zeigen 10 Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie einen Anstieg der Herzfrequenz von im Durchschnitt $127,8 \pm 36,3$ Schläge/Min auf $135,9 \pm 22,0$ Schläge/Min, wobei es sich jedoch um keine signifikante Veränderung handelt.

Ursache dieser Beobachtung kann zum einen die hemmende Wirkung des Azaperons auf das kardiovaskuläre System sein, welche HAPKE und PRIGGE (1972) postulieren, zum anderen eine mögliche Erhöhung der Herzfrequenz der wachen Tiere durch Unruhe bei der Untersuchung.

Nach Einleitung der Barbituratnarkose kommt es bei allen 5 Gruppen zu einer unterschiedlich ausgeprägten Reduktion der Herzfrequenz. Die Absatzferkelgruppe zeigt eine nicht signifikante Reduktion der Herzfrequenz direkt nach Einleitung der Narkose, jedoch einen hochsignifikanten Abfall der Frequenz von $134,7 \pm 22,0$ Schläge/Min auf $125,0 \pm 21,0$ Schläge/Min 5 Minuten nach Applikation des Thiobarbiturates. Bei den Zuchttieren und den Minipigs verhält es sich genauso. Fünf Minuten nach Applikation des Barbiturates reduziert sich die Herzfrequenz der Zuchttiergruppe hochsignifikant von $96,2 \pm 31,2$ Schläge/Min auf $81,0 \pm 25,6$ Schläge/Min, bei den Minipigs hochsignifikant von $108,7 \pm 38,1$ Schläge/Min auf $91,3 \pm 26,0$ Schläge/Min. Bei den Vormasttieren und den Masttieren sinkt die Herzfrequenz ebenfalls, es handelt sich jedoch zu keinem Zeitpunkt um signifikante Veränderungen. In der Literatur wird eine Reduzierung der Myokardkontraktilität mit anschließender Herzfrequenzsteigerung aufgrund der Vagusdämpfung nach Thiopental-Applikation beschrieben (MATHER et al. 2004, TAUBE 1979, ERHARDT et al. 2004 a).

JAKUBOWSKI et al. (1971) halten den Einfluss der Prämedikation für entscheidend. Die Autoren beobachten in eigenen Versuchen, dass die Applikation eines Thiobarbiturates nach Prämedikation mit Stresnil® signifikant niedrigere Herzfrequenzmaxima bewirkt, als die alleinige Applikation des Thiobarbiturates.

Eventuell hatte auch die Aufregung bei der Auskultation und die Wirkungen der Pharmaka der Neuroleptanalgesie die durchschnittliche Herzfrequenz der Tiere derart erhöht, dass die Narkosewerte lediglich die physiologischen Ruhewerte der

Gruppen widerspiegeln. SØFTELAND et al. (1995) ziehen auch die Möglichkeit in Betracht, dass die abflauende Wirkung des Atropins und die Wirkung des Anästhetikums zu einem Abfall der Herzfrequenz führt.

6.8 Periphere Sauerstoffsättigung

Die periphere Sauerstoffsättigung liegt unmittelbar nach Barbituratinjektion bei $88,0 \pm 6,6\%$. Damit liegt die Sauerstoffsättigung in dem von LENDL (1991) angegebenen physiologischen Bereich zwischen 87,1 – 96,3%.

Verglichen mit der durchschnittlichen peripheren Sauerstoffsättigung der Tiere nach der zehnmütigen Phase der Neuroleptanalgesie führt die Barbituratinjektion zu einem hochsignifikanten Absinken der peripheren Sauerstoffsättigung. Auch THIELSCHER et al. (1994) beobachten diese initiale Verminderung der Sauerstoffsättigung nach Injektion eines Barbiturates. Die von den Autoren beschriebene kontinuierliche Verminderung im Verlauf der gesamten Narkose kann in eigener Untersuchung jedoch nicht bestätigt werden, hier kommt es bereits 5 Minuten nach Thiopentalinjektion wieder zu einem hochsignifikanten Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung verglichen mit dem Wert, direkt nach Applikation des Thiobarbiturates.

Die teilweise sehr niedrigen Minimalwerte, wie z.B. 59% periphere Sauerstoffsättigung 15 Minuten nach Einleitung der Narkose oder 34% periphere Sauerstoffsättigung 45 Minuten nach Einleitung der Narkose spiegeln die Werte des Tieres wieder, welches 55 Minuten nach Barbituratinjektion stirbt. Die pathologische Untersuchung dieses Tieres ergab eine hochgradige fibrinös bis fibroplastische Pleuritis und eine katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie der Spitzen- und Mittellappen.

6.9 Reflexe, Muskelrelaxation, Bulbusrotation, Hautsensibilität

EGER et al. definierten 1988 bei Versuchen zur MAC-Wert Bestimmung für Isofluran beim Schwein einen „supramaximalen Stimulus“. Die Untersuchung ergab, dass der Test des Afterklauenreflexes mit einer Klemme als „supramaximaler Stimulus“ beim Schwein angesehen werden kann. Dieser Reflex erweist sich auch in der eigenen Untersuchung als sehr geeigneter Test. Zeigt sich dieser Reflex negativ, sind gleichzeitig auch der Reflex der lateralen Lippenfalte, die Zwischenklauenreflexe der Vorder- und der Hintergliedmaße und der Schluckreflex negativ.

Der Lidreflex als Beurteilungskriterium für die Anästhesietiefe, wie empfohlen von SCHULZE und BOLLWAHN (1962) oder EMMERICH und UNGEMACH (2003) erweist sich in eigenen Untersuchungen, wie schon bei HEINRITZI und KÖNIG (1988) und KERSJES et al. (2000) beschrieben, als ungeeignet, da er bei 26,7% der Tiere in der chirurgischen Toleranz positiv bleibt.

Ähnlich verhält es sich mit dem Analreflex. Bei 2,3% der Tiere ist er während der chirurgischen Toleranz schwach positiv, bei 75,3% der Tiere ist er deutlich positiv. SCHULZE und BOLLWAHN (1962) und EMMERICH und UNGEMACH (2003) empfehlen, dass der Nasenscheidewandreflex während der chirurgischen Toleranz noch auslösbar sein soll. Dies ist bei 74,4% der Tiere in der eigenen Untersuchung der Fall.

ERHARDT und HABERSTROH (2004) beschreiben eine meist nasobukkale Bulbusrotation und eine Mydriasis im Stadium der chirurgischen Toleranz bei Hund und Katze, erwähnen aber auch die möglichen speziesspezifischen Unterschiede. In der eigenen Untersuchung zeigt sich, dass der Bulbus direkt nach Erreichen der chirurgischen Toleranz bei 98,8% der Tiere zentralständig ist. Nur 1,2% der Tiere zeigen eine geringgradige Rotation des Bulbus. Erst bei abnehmender Narkosetiefe, kommt es bei allen Tieren zu einer Rotation des Augapfels. Bereits 10 Minuten nach Injektion des Thiobarbiturates weisen 24,7% der Tiere eine beginnende und 12,4% der Tiere eine deutliche Bulbusrotation auf. Die Mydriasis kann in diesem Fall nicht zur Beurteilung der Narkosetiefe herangezogen werden, da Atropin prämediziert wird.

Die Hautsensibilität ist bei 74,7% der Tiere 15 Minuten nach Einleitung und bei 49,4% der Tiere 20 Minuten nach Einleitung noch negativ. Dies bedeutet, dass bei etwa der Hälfte der Tiere nach 20 Minuten eine Hautnaht ohne Nachinjektion zur Verlängerung der Narkosedauer problemlos möglich ist.

6.10 Hämatologie

Die ermittelten Leukozytenzahlen, Erythrozytenzahlen, Hämoglobinwerte, Hämatokritwerte und die Erythrozytenindices MCV, MCH und MCHC bleiben zu jedem Messzeitpunkt in den von KRAFT et al. (1999 a) angegebenen physiologischen Referenzbereichen.

Die hohe Leukozytenzahl der wachen Tiere gegenüber den ermittelten Werten 10 Minuten nach Einleitung der Neuroleptanalgesie und 10 Minuten nach Narkoseeinleitung verdeutlicht die Erregung der wachen Tiere durch die Fixation mittels einer Oberkieferschlinge wie sie auch von BLOCH et al. (1986) beschrieben wird. Ursache ist die Erhöhung des Blutdruckes bei Aufregung, wodurch die Fließgeschwindigkeit des Blutes erhöht wird. Dies bewirkt, dass sich die Neutrophilen von der Gefäßwand lösen und so vermehrt im Blut nachweisbar sind (KRAFT et al. 1999 a).

RECHL et al. (1984) begründen einen Abfall von Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten- und Leukozytenzahl während einer Narkose mit einer Versackung der korpuskulären Bestandteile des Blutes in Milz und peripheren Blutgefäßen.

BRENNER et al. (1979) beobachten einen Anstieg der Hämoglobinkonzentration nach Fixation mit der Oberkieferschlinge, welcher sich in der eigenen Untersuchung bestätigt. Der Hämoglobinwert der wachen Tiere ist signifikant höher als die Werte zu den anderen Messzeitpunkten.

Ansonsten scheinen die Veränderungen der Erythrozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits nicht von Bedeutung zu sein, da die Veränderungen der Erythrozytenindices minimal sind.

6.11 Blutgas

6.11.1 pH-Wert (venös)

Der signifikante Anstieg des venösen pH-Wertes während der zehnminütigen Phase der Neuroleptanalgesie wird nach GANTER und KANNGIESSER (1991) durch die Atemfrequenzsteigerung durch die Ketamin-/Azaperon-Applikation bewirkt. Diese führt zu einer geringgradigen respiratorischen Alkalose, welche durch den Anstieg des Blut-pH-Wertes angezeigt wird. Die Autoren würden nach Applikation des Barbiturates eine wesentlich deutlichere Veränderung des pH-Wertes im Sinne einer respiratorischen Azidose erwarten, was sich in der eigenen Untersuchung aber nicht bestätigt. Der Wert zeigt sich 10 Minuten nach Applikation des Thiopentals kaum verändert, was die Beobachtung von THIELSCHER et al. (1994) in Untersuchungen über den pH-Wert unter Barbiturat-Anästhesie beim Schwein bestätigt, dass der pH-Wert „als Seismograph der Ionenebalance“ auffallend stabil bleibt und keinen systematischen Narkoseeinfluss erkennen lässt.

KRAFT (1999) weist daraufhin, dass die Untersuchung des Säure-Basen-Status im venösen Blut nur anhaltsweise verwertbare Ergebnisse bringt. Eine arterielle Blutentnahme bei den wachen Schweinen ist aufgrund der Lebhaftigkeit und die Gewinnung arteriellen Blutes nach Einleitung der Neuroleptanalgesie ist aufgrund des engen Zeitplanes des Versuchsaufbaus nicht möglich.

6.11.2 Arterielle Sauerstoffsättigung

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung 10 bis 15 Minuten nach Einleitung der Narkose im arteriellen Blut dient der Kontrolle der Verlässlichkeit der Pulsoxymetrie. Nach ERHARDT et al. (1989) zeigt sich eine ausgezeichnete Korrelation zwischen den Messverfahren Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse. Beide Verfahren registrieren eine Veränderung in der Oxygenierung des Hämoglobins gleichsinnig. In der eigenen Untersuchung liegt der Wert der mittels Pulsoxymetrie bestimmten peripheren Sauerstoffsättigung 15 Minuten nach Einleitung der Narkose bei $90,5 \pm 5,2\%$, wohingegen die mittlere Sauerstoffsättigung zum gleichen Zeitpunkt im arteriellen Blut $93,3 \pm 6,5\%$ beträgt. Nach ERHARDT et al. (1989) kommt diese Diskrepanz dadurch zustande, dass bei der Pulsoxymetrie sowohl Oxyhämoglobin als auch Dyshämoglobine wie Kohlenmonoxidhämoglobin und Methämoglobin summiert

gemessen werden. Die Blutgasanalyse hingegen unterscheidet zwischen den drei Fraktionen.

Nach KRAFT (1999) weist eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ über 50 mmHg auf eine respiratorische Azidose infolge alveolärer Hypoventilation nach zentraler Atemdepression hin. Der in der eigenen Untersuchung ermittelte Durchschnittswert von $47,6 \pm 8,4$ mmHg überschreitet den angegebenen Wert nicht. Dennoch muss bedacht werden, dass initiale Erhöhungen des $p\text{CO}_2$ direkt nach Applikation des Barbiturates verborgen bleiben können, da die Blutentnahme erst 10 bis 15 Minuten nach der Thiopental-Applikation durchgeführt wurde.

Der $p\text{O}_2$ -Wert, der nach KRAFT (1999) wichtige Hinweise auf die Sauerstoffversorgung des Organismus gibt, liegt mit $84,1 \pm 21,2$ mmHg weit unter dem angegebenen Normwert von 98 mmHg, was wiederum auf eine schlechtere Sauerstoffversorgung durch die atemdepressive Wirkung des Thiobarbiturates hinweist.

6.11.3 Elektrolyte

Die Natriumwerte liegen zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des von KIXMÖLLER (2004) angegebenen physiologischen Referenzbereiches. Auch der Wachwert und der Sedationswert des Kaliums liegen innerhalb des physiologischen Referenzbereichs. Lediglich der Narkosewert ist niedriger. Die Calciumwerte weichen erheblich von den von KRAFT et al. (1999 a) und KIXMÖLLER (2004) angegebenen Referenzwerten ab. Im unmittelbaren Vergleich zeigen sie aber kaum eine Veränderung vom Wachwert zum Sedations- und Narkosewert.

6.12 Aufwachphase

Die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vordergliedmaße sind 5 Minuten nach Einleitung der Thiopental-Narkose nur noch bei 71,8% der Tiere negativ, wohingegen der Reflex der lateralen Lippenfalte zu diesem Zeitpunkt noch bei 80,0% der Tiere negativ ist und die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Hintergliedmaße noch bei 81,1% der Tiere. Daher scheinen die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vordergliedmaße am besten geeignet, um das Ende der chirurgischen Toleranz zu bestimmen. Dies bedeutet, dass sich 10 Minuten nach Applikation des Barbiturates noch 38,5% der Tiere in der chirurgischen Toleranz befinden und 15 Minuten nach Einleitung immerhin noch 19,8% der Tiere. Zwanzig Minuten nach Injektion des Thiobarbiturates sind es noch 11,1% der Tiere. Diese Unterschiede kommen nach ERHARDT et al. (2004 a) nicht nur durch individuelle Empfindlichkeiten, sondern durch die besondere Pharmakokinetik der Thiobarbiturate zustande. Thiobarbiturate werden größtenteils unverstoffwechselt aus dem ZNS in weniger durchblutete Räume wie das Fettgewebe umverteilt. Die Umverteilung der Thiobarbiturate bedingt die Schlafzeit. Ist eine Umverteilung nicht möglich, da die Umverteilungsräume z.B. durch Kumulation besetzt sind oder keine vorhanden sind wie bei kachektischen Patienten, so verbleibt das Thiobarbiturat über längere Zeit im ZNS. In diesen Fällen bestimmt nur die Metabolisierungsgeschwindigkeit und nicht mehr die Umverteilungsgeschwindigkeit die Wirkzeit. Die Metabolisierungsgeschwindigkeit beträgt 5% in der Stunde und bei einem Metabolisierungsgrad von etwa 40% kommt es zu Aufwacherscheinungen.

Nach HALL et al. (2001) und SHARMA et al. (1970) ist die Narkosetiefe und -dauer nach Thiopentalapplikation ebenfalls von der Umverteilungsrate aus dem ZNS in schwächer durchblutete Gewebe und Umverteilung in das Fettgewebe abhängig, aber auch von anderen Faktoren wie der injizierten Thiopentaldosis und der Geschwindigkeit der Injektion. Die initiale Dosis, welche das ZNS erreicht ist größer, um so schneller das Thiobarbiturat appliziert wird. Dies führt dazu, dass die ersten Aufwacherscheinungen bei einem höheren Plasmalevel auftreten, als bei einer langsamen Applikation.

Die Dauer der chirurgischen Toleranz ist kurz, jedoch für viele Eingriffe in der Schweinepraxis wie Kastration oder Operation eines Kryptorchiden ausreichend. Eine Nachinjektion zur Verlängerung der chirurgischen Toleranz ist möglich.

Es zeigt sich in der eigenen Untersuchung, dass der Zeitraum bis zur Wiederkehr der Muskelrigidität wesentlich länger als die Dauer der chirurgischen Toleranz ist. Dieser Zeitraum beträgt im Mittel $29,2 \pm 15,1$ Minuten. Das Minimum beträgt 10 Minuten, das Maximum hingegen 95 Minuten. Dieser Zeitraum kann für langwierigere nicht schmerzhaft Eingriffe wie Pflege der Klauen oder Ultraschall genutzt werden ohne dass eine den Nachschlaf verlängernde Nachinjektion nötig wird.

Nach LÖSCHER (2002 a) stellt der lange Nachschlaf auch einen entscheidenden Nachteil dar. Die Tiere können über mehrere Stunden nicht in ihr Abteil zurückgesetzt werden und bedürfen vermehrter Aufmerksamkeit. Zwischenfälle wie, die in der eigenen Untersuchung vorgekommene Radialislähmung bei einem Deckeber, sind möglich. Bei den Zuchttieren (Gruppe 4) dauert die Nachschlafphase signifikant länger als bei den Tieren der Gruppen 1 bis 3. Die Tiere nehmen wesentlich später wieder die Brustlage ein, unternehmen den ersten Aufstehversuch wesentlich später und erlangen im Durchschnitt erst nach $206,0 \pm 59,0$ Minuten das Stehvermögen wieder. Dieser Zeitpunkt liegt 52,9 Minuten hinter dem durchschnittlichen Mittelwert aller untersuchten Tiere. Nach SHARMA et al. (1970) und BURCH und STANSKI (1983) bedingt die Verteilung des Thiopental im Organismus und nicht die Metabolisierung seine Wirkdauer. Da die Zuchttiere über eine große Menge Fettgewebe verfügen, wird aus diesem Thiopental über einen wesentlich längeren Zeitraum wieder freigesetzt als bei den Tieren der Gruppen 1 bis 3. Auch BRANDON und BAGGOT (1981) erwarten, dass fettleibige erwachsene Tiere eine verlängerte Anästhesiedauer infolge der Umverteilung des Anästhetikums aufweisen. UNGEMACH et al. (1997) halten die begrenzte Steuerbarkeit generell für einen Nachteil der Injektionsnarkotika. Die einmal applizierte Dosis gibt die Wirkdauer vor und ist nach Verabreichung nicht mehr zu verkürzen.

Die von LÖSCHER (2002 a) beschriebenen postnarkotischen Erregungserscheinungen in der Aufwachphase konnten in der eigenen Untersuchung nicht beobachtet werden.

6.13 Besonderheiten

Ein Schwein verendet 45 Minuten nach Applikation des Thiobarbiturates. Die pathologischen Befunde fibrinös bis fibroplastische Pleuritis und katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie der Spitzen- und Mittellappen in Kombination mit der atemdepressiven Wirkung des Thiobarbiturates (BRANSON 2001) erklären die Ursache und betonen die Wichtigkeit einer ausführlichen klinischen Untersuchung (HEINRITZI und KÖNIG 1988).

Keines der Tiere speichelt auffallend, was auf die Wirkung des Atropins zurückgeführt werden kann (LÖSCHER 2002 b, ADAMS 2001).

6.14 Schlussbetrachtungen

Die Kombination einer Neuroleptanalgesie und einer Thiobarbituratanästhesie hat unbestreitbare Vorteile. Da Ketamin und Azaperon intramuskulär angewendet werden können, ist eine Applikation ohne Zwangsimmobilisation und somit besonders schonend für die Tiere möglich.

Die Dosierung von 15 mg/kg Ketamin (Ursotamin[®]) und 2 mg/kg Azaperon (Stresnil[®]) ist, unabhängig von Rasse, Alter und Geschlecht der Tiere, ausreichend, um nach wenigen Minuten eine Venenverweilkanüle ohne oder nur mit geringen Abwehrbewegungen in die Ohrvene zu legen.

Zusätzlich wirkt Ketamin geringgradig analgetisch und die Prämedikation bewirkt eine Verringerung der Dosis des Thiobarbiturates.

Ein wichtiger Vorteil des Thiopentals (Trapanal[®]) ist, dass es keinen apparativen Aufwand bedingt und so auch bei Bestandsbesuchen jederzeit anwendbar ist. Zusätzlich erfüllt es alle generellen Anforderungen an eine Anästhesie. Es bewirkt Muskelrelaxation, Bewusstlosigkeit und Reaktionslosigkeit auf alle Umweltreize.

Bei der Dosierung ist besondere Vorsicht bei schweren Zuchttieren und bei den häufig sehr fettleibigen Minipigs geboten. Diese Tiere benötigen teilweise äußerst niedrige Dosierungen. Grundsätzlich sollte Thiopental streng nach Wirkung dosiert werden. Die chirurgische Toleranz ist erreicht, wenn die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vorder- und der Hintergliedmaße sowie der Reflex der lateralen Lippenfalte erloschen sind. Der Nasenscheidewandreflex, der Analreflex und der Lidreflex können, der Kornealreflex muss erhalten bleiben.

Kurze chirurgische Eingriffe wie Kastration, Abszessspaltung oder Operation eines Kryptorchiden sind problemlos möglich. Bei länger dauernden Eingriffen kann nachdosiert werden. Für nicht schmerzhaftes Eingriffe wie Klauenpflege oder Ultraschall kann der lange Nachschlaf genutzt werden, der allerdings auch einen entscheidenden Nachteil des Thiopentals darstellt.

Die Reduktion der Atemfrequenz nach Einleitung der Thiobarbituratanästhesie ist von kurzer Dauer. Kommt es zu kurzen Atemstillständen, sind diese leicht beherrschbar. Ein Analeptikum und eine Sauerstoffflasche sollten dennoch sicherheitshalber griffbereit sein.

Dem Absinken der Körpertemperatur sollte mit einer Wärmelampe und einer wärmeisolierenden Unterlage in der Aufwachphase entgegengewirkt werden.

Die Anwendung der Medikamente wie beschrieben ist möglich, da Stresnil[®] und Ursotamin[®] für die Anwendung beim Schwein zugelassen sind und Trapanal[®] (Thiopental) umgewidmet werden kann. Die Wartezeit für essbares Gewebe beträgt 28 Tage.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Seit Einstellung der Produktion des Thiamylal (Surital®) im Jahr 2003 stellt die Anästhesie des Schweins einen Therapienotstand dar. Eine Zulassung für die Anwendung beim Schwein haben nur noch Ursotamin® und Stresnil®, die weder allein noch kombiniert eine chirurgische Toleranz beim Schwein bewirken. Gleiches gilt für andere bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassene Anästhetika. Durch Umwidmung ist es möglich, das Thiobarbiturat Thiopental (Trapanal®) aus der Humanmedizin anzuwenden, um die bestehende Therapielücke zu schließen.

Ziel der Arbeit war es, die Dosierung des Thiopentals (Trapanal®) nach vorhergehender Neuroleptanalgesie mit einer Ketamin-/Stresnil®-/Atropin-Kombination für Schweine verschiedener Gewichtsklassen und Nutzungsrichtungen zu ermitteln.

Die Untersuchung wurde unter klinischen Bedingungen an insgesamt 90 Schweinen, davon 18 Minipigs, mit Gewichten zwischen 7,5 und 350 kg durchgeführt.

Allen Tieren wurde Ketamin (Ursotamin®) und Azaperon (Stresnil®) in einer Dosierung von 15 mg/kg KGW und 2 mg/kg KGW zusammen mit Atropin in einer Dosierung von 0,02 mg/kg KGW in einer Mischspritze über einen Perfusorschlauch i.m. appliziert. Die Dosierung erwies sich als ausreichend, um allen Tieren ohne oder nur mit geringen Abwehrbewegungen eine Venenverweilkanüle in die Vena auricularis lateralis zu legen.

Anschließend wurde Thiopental (Trapanal®) schrittweise bis zum Erreichen der chirurgischen Toleranz i.v. verabreicht. Der Reflex der lateralen Lippenfalte, die Afterklauen- und Zwischenklauenreflexe sowohl der Vorder- als auch der Hintergliedmaße und der Schluckreflex dienten als Referenzreflexe zur Definition der chirurgischen Toleranz.

Der Narkoseverlauf wurde anhand der Parameter Atem- und Herzfrequenz, Körpertemperatur, periphere Sauerstoffsättigung, Reflexaktivität und Bulbusrotation bis zur Wiederkehr der Muskelrigidität in fünfminütigem Abstand dokumentiert. Venöses und arterielles Blut wurde für die Untersuchung der hämatologischen Parameter und der Blutgase entnommen.

Es ergaben sich folgende durchschnittliche Dosierungen für Thiopental (Trapanal®) für die unterschiedlichen Gruppen:

| | Absatzferkel | Vormasttiere | Masttiere | Zuchttiere | Minipigs |
|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Anzahl | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 8,20 ± 2,74 mg/kg | 8,20 ± 2,14 mg/kg | 7,33 ± 1,10 mg/kg | 3,20 ± 1,41 mg/kg | 2,79 ± 1,87 mg/kg |
| min. – max. | 3,83 – 13,78 mg/kg | 5,00 – 13,11 mg/kg | 6,00 – 9,05 mg/kg | 0,86 – 6,49 mg/kg | 0,93 – 7,67 mg/kg |

Die Dosierungen können nur als Anhaltspunkte dienen, da eine Dosierung nach Wirkung unter ständiger Reflexkontrolle unerlässlich bleibt.

Die chirurgische Toleranz ist erreicht, wenn die Zwischenklauen- und Afterklauenreflexe der Vorder- und der Hintergliedmaße sowie der Reflex der lateralen Lippenfalte erloschen sind. Der Nasenscheidewandreflex und der Lidreflex können, der Kornealreflex muss erhalten bleiben.

8 SUMMARY

Evaluation and dosage determination of the anesthetic, thiopental, for the anesthesia of pigs after induction with the neuroleptanalgesia, ketamine and azaperone

Since production of thiamylal (Surital®) was discontinued in 2002, no single acceptable replacement drug for pig anesthesia has been identified. Although both Ursotamin® and Stresnil® have been permitted for use in pig anesthesia, these two drugs, neither alone nor in combination, will produce an adequate plane of surgical anesthesia. The same lack of acceptable anesthetic tolerance applies for other anesthetics, which have been permitted for use in other food-producing animals.

Rededication makes it possible to use the thiobarbiturate, thiopental, which is used in human medicine, to close the therapy gap and achieve an adequate plane of surgical anesthesia in the pig.

The aim of this study was to determine the intravenous dosage (mg/kg) of the thiobarbiturate thiopental (Trapanal®), necessary to obtain an adequate plane of surgical anesthesia after induction with an atropine/neuroleptanalgesia combination, ketamine/ azaperone, for pigs of differing weights and purpose of use.

The study was carried out on a total of 90 pigs with bodyweights between 7,5 and 350 kg under clinical conditions.

All 90 animals were injected intramuscularly with a combination of ketamine (15 mg/kg), azaperone (2 mg/kg) and atropine (0,02 mg/kg). This dosage combination proved to be effective for placing a permanent ear vein catheter with minimal to no patient resistance.

After induction, the thiobarbiturate thiopental, was administered intravenously until a surgical plane of anesthesia was achieved.

The lateral angle of mouth reflex, the dew claw reflex, the forelimb and hind limb withdrawal reflexes and the swallow reflex defined the surgical tolerance.

While under anesthesia, respiratory rate, heart rate, body temperature, peripheral oxygen saturation, reflex activity, eye position and skin sensitivity were recorded every 5 minutes.

Venous and arterial blood was drawn for gas analysis and hematology prior to anesthesia, ten minutes after neuroleptanalgesia was administered and 10-15 minutes after induction of surgical anesthesia.

The following mean dosages were measured for thiopental (Trapanal®) for the different groups of weight and purpose of use:

| | Weaned piglets | Pre-fattening pigs | Fattening pigs | Breeding animals | Minipigs |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Number | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| $\bar{x} \pm SD$ | 8,20 ± 2,74 mg/kg | 8,20 ± 2,14 mg/kg | 7,33 ± 1,10 mg/kg | 3,20 ± 1,41 mg/kg | 2,79 ± 1,87 mg/kg |
| min. – max. | 3,83 – 13,78 mg/kg | 5,00 – 13,11 mg/kg | 6,00 – 9,05 mg/kg | 0,86 – 6,49 mg/kg | 0,93 – 7,67 mg/kg |

The above dosages can only be used as a guideline but should not replace dosing via reflex monitoring. A surgical plane of anesthesia is reached when the reflex of the lateral angle of mouth, the reflex of the dew claw and the withdrawal reflexes of the front and hind leg-s are negative.

The reflex of the nasal septum and the lid-reflex may stay positive. The corneal reflex must stay positive.

9 **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

- Abb. 1: Klinisches Verhalten der verschiedenen Gruppen nach Applikation der Ketamin/Azaperon/Atropin-Kombination
- Abb. 2: Notwendige Trapanal[®]-Dosierungen bis zum Erreichen der chirurgischen Toleranz
- Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der mittleren Körpertemperatur innerhalb der untersuchten Tiergruppen
- Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der mittleren Atemfrequenz innerhalb der untersuchten Tiergruppen
- Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz der untersuchten Tiergruppen
- Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der peripheren Sauerstoffsättigung gemittelt über alle untersuchten Tiergruppen
- Abb. 7: Reflexe, Muskelrelaxation, Bulbusrotation und Hautsensibilität
- Abb. 8: Klinisches Verhalten der verschiedenen Gruppen während der Aufwachphase

10 TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1: Physiologische Werte der zu untersuchenden klinischen Parameter
- Tab. 2: Physiologische Werte der zu untersuchenden hämatologischen Parameter
- Tab. 3: Gruppeneinteilung
- Tab. 4: Verwendete Pharmaka
- Tab. 5: Ermittelte Parameter und Messzeitpunkte
- Tab. 6: Methodik der Reflexkontrolle und Scorepunkte zu ihrer Bewertung
- Tab. 7: Gruppeneinteilung der Versuchstiere entsprechend dem Körpergewicht
- Tab. 8: Klinisches Verhalten der Schweine nach Applikation der Ketamin/Azaperon/Atropin-Kombination
- Tab. 9: Eingesetzte Thiopentaldosis für die Narkose
- Tab. 10: Zeitlicher Verlauf der Temperatur [$^{\circ}\text{C}$] der untersuchten Tiergruppen
- Tab. 11: Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz der untersuchten Tiergruppen
- Tab. 12: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenz innerhalb der untersuchten Tiergruppen
- Tab. 13: Periphere Sauerstoffsättigung in %
- Tab. 14: Zeitlicher Verlauf der gemessenen Reflexe (in %) gemittelt über alle untersuchten Tiergruppen
- Tab. 15: Hämatologische Parameter
- Tab. 16: Venöser pH –Wert der wachen Tiere, 10 Minuten nach Applikation der Neuroleptanalgesie und 10 Minuten nach Narkose-Einleitung
- Tab. 17: Arterielle Blutgase
- Tab. 18: Klinisches Verhalten aller beobachteten Tiere während der Aufwachphase

11 LITERATURVERZEICHNIS

Adams H.R. (2001)

Cholinergic Pharmacology: Autonomic Drugs

In: H.R. Adams (Hrsg.): Veterinary Pharmacology and Therapeutics

8. Aufl., WB Saunders, Philadelphia, 117-136

Amrein K.M. (1996)

Zur Einleitungsanästhesie beim Schwein mit Azaperon/Ketamin i.m. und kurzwirkenden Barbituraten i.v.

Vet. med. Diss. München

Ball C., R. Westhorpe (2001)

The history of intravenous anaesthesia: the barbiturates, Part 2.

Anaesth. Intensive Care 29 (3): 219

Becker M., R. Reglinger (1974)

Die vergleichende Betrachtung der Vitalfunktionen nach Neuroleptika- und Narkosemittelapplikation beim Schwein.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 87: 165-170

Benson G.J., J.C. Thurmon (1979)

Anesthesia of Swine under field conditions

J. Am. Vet. Med. Ass. 174: 594-596

Bloch A., A. Bock, O. Dietz, L.-F. Litzke, R. Moldenhauer (1986)

Neue praktikable Injektionsnarkosen beim Schwein

Mh. Vet.-Med. 41: 534-537

Boschert K., P.A. Flecknell, R.T. Fosse, T. Framstad, M. Ganter, U. Sjostrand, J. Stevens, J. Thurmon (1996)

Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the consensus meeting on ketamine anaesthesia in pigs, Bergen 1994.

Lab. Anim. 30: 209-219

Brandon R.A., J.D. Baggot (1981)

The pharmacokinetics of thiopentone

J. Vet. Pharmacol. Therap. 4: 79-85

Branson K.R. (2001)

Injectable Anesthetics

In: Adams H.R. (Hrsg.): Veterinary Pharmacology and Therapeutics

8. Auflage, Iowa State University Press, Iowa, 213-267

Brenner K.-V., H. Gürtler, S. Ziebarth (1979)

Reaktion von Schweinen auf eine Fixation mittels Oberkieferschlinge anhand von klinisch-chemischen Parametern im Blut.

Mh. Vet. Med. 34: 28-31

Burch P.G., D.R. Stanski (1983)

The Role of Metabolism and Protein Binding in Thiopental Anesthesia.

Anesthesiology 58: 146-152

Callear J.F.F., J.F.E. van Gestel (1971)

An analysis of the results of field experiments in pigs in the UK: and Ireland with the sedative neuroleptic azaperone.

Vet. Rec. 89: 453-458

Cox J.E. (1973)

Immobilization and Anaesthesia of the Pig.

Vet. Rec. 92: 143-147

Clarke K.W. (1969)

Effect of azaperone on the blood pressure and pulmonary ventilation in pigs.
Vet. Rec. 85: 649-651

Clutton R.E., K.J. Blissitt, A.A. Bradley, M.A. Camburn (1997)

Comparison of three injectable anaesthetic techniques in pigs.
Vet. Rec. 141 (6): 140-146

Dimigen J., I. Reetz (1970)

Versuche zur Schmerzausschaltung beim Schwein mit dem Neuroleptikum Azaperon und dem Hypnotikum Metomidat.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77: 470-473

Dundee J.W, T.H. Hassard, W.A.W. McGowan, J. Henshaw (1982)

The induction dose of thiopentone.
Anaesthesia 37: 1176-1184

Dundee J.W. (1984)

Fifty years of thiopentone.
Br. J. Anaesth. 56 (3): 211-213

Ebert U., H.-H. Frey, R. Schulz (2002)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems
In: H.H. Frey, W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin
2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 87-138

Eger E.I., B.H. Johnson, R.B. Weiskopf, M.A. Holmes, N. Yasuda, A. Targ, I.J. Rampil (1988)

Minimum Alveolar Concentration of I-653 and Isoflurane in Pigs: Definition of a Supramaximal Stimulus.
Anesth. Analg. 67: 1174-1176

Emmerich U.E., F.R. Ungemach (2003)

Arzneimittel zur Allgemeinanästhesie des Schweines.
Tierärztl. Prax. 31: 352-355

Engelhardt von W. (2000)

Kreislauf
In: Engelhardt von W., G. Breves (Hrsg.): Physiologie der Haustiere
Enke Verlag, Stuttgart, 171-187

Erhardt W., C. Lendl, R. Hipp, M. Schindele, G. Blümel (1989)

Die Pulsoximetrie – ein nicht invasives Verfahren zur unmittelbaren und kontinuierlichen Überwachung von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz – Vergleichsstudien zur Blutgasanalyse und zum Hämoreflektometer an Hund, Schwein und Schaf.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 102: 289-292

Erhardt W. (2004 a)

Definition, Aufgaben und Bedeutung der tierärztlichen Anästhesiologie
In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier
Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 5-11

Erhardt W. (2004 b)

Anästhesieregime
In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier
Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 318-328

Erhardt W., J. Haberstroh (2004)

Anästhesietiefe und Anästhesiezeichen
In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier
Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 309-317

Erhardt W., J. Henke (2004)

Versuchstiere

In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 691-723

Erhardt W., C. Lendl (2004)

Anästhesie bei Tieren mit physiologischen oder pathophysiologischen

Besonderheiten: Pädiatrische Patienten

In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 411-420

Erhardt W., J. Henke, R. Kroker (2004 a)

Allgemeinanästhetika

In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 16-87

Erhardt W., J. Henke, R. Kroker (2004 b)

Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung

In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 15

Erhardt W., J. Henke, R. Kroker (2004 c)

Anticholinergika (Parasympatholytika, Cholinolytika)

In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 111-116

Fish R.E. (1997)

Pharmacology of Injectable Anesthetics

In: Kohn D.F., S.K. Wixon, W.J. White, G.J. Benson (Hrsg.): Anesthesia and analgesia in laboratory animals

Academic Press, New York, 1-27

Ganter M. (1988)

Cardiopulmonary responses of swine to intramuscular injection of ketamine.

Proc.: 10. Congress International Pig Veterinary Society, Rio de Janeiro: 401

Ganter M., K. Ruppert, M. Kanngiesser (1990)

Untersuchungen zur Entwicklung einer belastungsarmen Anästhesie beim Schwein.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 103: 341-348

Ganter M., M. Kanngiesser (1991)

Auswirkungen von Ketamin und dessen Kombinationen mit Xylazin und Clomazepam auf Kreislauf und Atmung beim Schwein.

J. Vet. Med. 38: 501-509

Guedel A.E. (1951)

Inhalation Anesthesia

Macmillan, New York

Hall L.W., K.W. Clarke, C.M. Trim (2001)

General pharmacology of the injectable agents used in anaesthesia

In: Hall, L.W., K.W. Clarke, C.M. Trim (Hrsg.): Veterinary Anaesthesia

10. Auflage, W.B. Saunders, 113-129

Hapke H.-J., E. Prigge (1972)

Herz- und Kreislaufwirkungen von Azaperon (Stresnil®).

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79: 500-504

Heinritzi K., H.E. König (1988)

Anästhesie beim Schwein.

Tierärztl. Prax. 16: 45-52

Hörnchen U., G. Tauberger (1980)

Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkungen von Ketamine (Ketanest®) auf den Kreislauf und die Atmung.

Anaesthesist 29: 547-551

Jakubowski H., E. Lang, D. Rohloff, K.H. Dieckmann (1971)

Ein Beitrag zur Narkose des Schweines. Registrierung der Herzschlagzahlen bei Ebern nach Verabreichung von Eunarcon-CASSELLA-RIEDEL, Thiogenal-MERCK, Stresnil-JANSSEN und Hypnodil-JANSSEN.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 21: 414-416

Kersjes C.M. (1999)

Untersuchungen zur Entwicklung praxisrelevanter Anästhesiemethoden beim Schwein.

Vet. med. Diss. München

Kersjes C.M., A.-C. Mack, P. Böttcher, J. Henke, W. Erhardt, K. Heinritzi (2000)

Praxisrelevante Anästhesiemethoden beim Schwein.

Tierärztl. Prax. 28 (G): 225-232

Kixmüller M. (2004)

Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen sowie histopathologische und immunhistochemische Untersuchung von Gehirnen älterer Sauen und Eber auf transmissible spongiforme Enzephalopathie im Rahmen der TSE-Studie.

Vet. med. Diss. München

Kraft W. (1999)

Säure-Basen-Haushalt

In: Kraft W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
5. Auflage, Schattauer, Stuttgart-New York, 166-168

Kraft W., U.M. Dürr, M. Fürll, H. Bostedt, K. Heinritzi (1999 a)

Hämatologie

In: Kraft W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
5. Auflage, Schattauer, Stuttgart-New York, 43-77

Kraft W., H. Bostedt, K. Heinritzi (1999 b)

Skelettmuskulatur, Knochen, Kalzium-, Phosphor-, Magnesiumstoffwechsel

In: Kraft W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
5. Auflage, Schattauer, Stuttgart-New York, 251-257

Lahrman K.H., M. Kmiec, R. Stecher (2004)

Frühkastration von Saugferkeln mit und ohne Allgemeinanästhesie.

Vet-Med Report, Sonderausgabe V5, 4-5

Lang E. (1970)

Über die Anwendung von Azaperone beim Schwein.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 8: 141-143

Lendl C. (1991)

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

Vet. med. Diss. München

Lim T.A., K. Inbasegaran (2001)

Predicted effect compartment concentration of thiopental at loss of eyelash reflex.

Br. J. Anaesth. 86: 422-424

Löscher W., G. Fredow, M. Ganter (1991)

Comparison of pharmacodynamic effects of the non-competitive NMDA receptor antagonists MK-801 and ketamine in pigs.

Eur. J. Pharmacol. 192: 377-382

Löscher W. (2002 a)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem

In: Löscher W., F.R. Ungemach, R. Kroker: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

5. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 52-105

Löscher W. (2002 b)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem

In: LÖSCHER W., F.R. Ungemach, R. Kroker: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren

5. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 24-44

MacPherson R.D., L.J. McLeod, A.J. Grove (1991)

Intra-arterial thiopentone is directly toxic to vascular endothelium.

Br. J. Anaesth. 67 (5): 546-552

Marsboom R., J. Symoens (1968)

Azaperone (R 1929) as a Sedative for Pigs.

Neth. J. Vet. Sci. 1: 124

Mather L.E., L. Ladd, S.E. Copeland, D.H.-T. Chang (2004)

Effects of imposed acid-base derangement on the cardiovascular effects and pharmacokinetics of bupivacaine and thiopental.

Anesthesiology 100 (6): 1457-1468

Meredith M.J., P. Lees (1986)

Ketamin hydrochloride as an immobilizing agent for pigs.

Proc.: 9. Congress International Pig Veterinary Society, Barcelona, 448

Muir W.W. (1993)

Spezielle Injektionsanästhetika

In: Muir W.W., J.A.E. Hubbel, R.T. Skarda: Veterinäranästhesie

Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 60-70

Mutschler E. (2001)

Am Parasympathikus angreifende Substanzen

In: Mutschler E., G. Geisslinger, H.K. Kroemer, M. Schäfer-Korting: Mutschler

Arzneimittelwirkungen

8. Aufl., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 351-365

Paddleford R.R., W. Erhardt (1992)

Injizierbare Allgemeinanästhetika

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

Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 37-57

Plonait H. (2004)

Umgang mit Schweinen, Zwangsmaßnahmen und Operationsvorbereitung

In: Waldmann K.-H., M. Wendt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten

4. Auflage, Parey Verlag, Stuttgart, 39-48

Porter D.B., C.A. Slusser (1985)

Azaperone: a review of a new neuroleptic agent for swine.

Vet. Med. 80: 88-92

**Rechl H., W. Erhardt, M. Hebestedt, J. Bachmeier, V. Riedl, W. Bollwahn,
H. Schebitz, G. Blümel (1984)**

Die Narkose beim Läuferschwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16660) intraperitoneal.

Tierärztl. Umschau 39: 80-93

Schmid A. (1980)

Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid.

Tierärztl. Prax. 8: 5-12

Schulze W., W. Bollwahn (1962)

Die Schmerzausschaltung beim Schwein.

Tierärztl. Umschau 17: 217-224

Sharma R.P., C.M. Stowe, A.L. Good (1970)

Studies on the distribution and metabolism of thiopental in cattle, sheep, goats and swine.

Pharmacol. Exp. Ther. 172 (1): 128-137

Skarda R.T. (1993)

Anästhesietechniken bei Schweinen

In: Muir W.W., J.A.E. Hubbel, R.T. Skarda: Veterinäranästhesie

Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 198-202

Smith A.C., W.J. Ehler, M.M. Swindle (1997)

Anesthesia and analgesia in swine

In: Kohn D.F., S.K. Wixon, W.J. White, G.J. Benson (Hrsg.): Anesthesia and analgesia in laboratory animals

Academic Press, New York, 313-334

Søfteland E., T. Framstad, T. Thorsen, H. Holmsen (1995)

Evaluation of thiopentone-midazolam-fentanyl anaesthesia in pigs.

Lab. Anim. 29 (3): 269-275

Starke K. (2001)

Pharmakologie cholinergischer Systeme

In: Forth W., D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

8. Aufl., Urban und Fischer, 147-173

Stephan M. (1986)

Experimentelle und klinische Untersuchungen zur opioidantagonistischen Wirksamkeit von Naloxon bei Hunden nach mittellanger und Langzeit-Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/ Droperidol bzw. I-Polamivet[®]/ Acetylpromazin.
Vet. med. Diss. München

Stier H., W. Leucht (1984)

Experimental surgery in miniature swine MINI-LEWE under thiobarbiturate anesthesia.
Z. Versuchstierkd. 26 (1): 39-42

St-Jean G., D.E. Anderson (1999)

Anesthesia and Surgical Procedures in Swine
In: Straw B.E., S. D'Allaire, W.L. Mengeling, D.J. Taylor (Hrsg.): Diseases of Swine
8. Aufl., Blackwell Science, 1133-1154

Symoens J. (1970)

Vorbeugen und Heilung von Aggressivität und Streß bei Schweinen durch das Neuroleptikum Azaperone.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77: 144-148

Symoens J., J. van Gestel, R. Marsboom (1973)

Klinische Prüfung eines neuen Sedativums für Schweine, Azaperon.
Tierärztl. Umschau 28: 232-240

Taube H.D. (1979)

Pharmakologie von Injektionsanästhetika.
Intensivmed. Prax. 1: 65-73

Thielscher H.-H., M. Steinhardt, N. Schwarze (1994)

Blutgase und pH-Wert unter Barbiturat-Anästhesie beim Schwein.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 101: 199-201

Thurmon J.C., D.R. Nelson, G.J. Christie (1972)

Ketamine anesthesia in swine.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 160 (9): 1325-1330

Tierschutzgesetz vom 25. Mai 1998

Traber D.L., R.D. Wilson, L.L. Priano (1970)

A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine.

South. Med. J. 63: 1077-1081

Ungemach F.R., K. Heinritzi, C.M. Kersjes, W. Erhardt (1997)

Anwendungsverbot für Metomidat (Hypnodil®) bei Schweinen.

Tierärztl. Prax. 25: 417-423

Waldmann K.-H., K. Otto, W. Bollwahn (1994)

Ferkelkastration – Schmerzempfindung und Schmerzausschaltung.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 101(3): 105-109

Westhues M., R. Fritsch (1961)

Die im Zusammenhang mit der Narkose verwendeten Mittel

In: Westhues M., R. Fritsch (Hrsg.) Die Narkose der Tiere: Band 2: Allgemeinnarkose
Parey Verlag, Berlin-Hamburg, 59-194

Wirth W. (1999)

Elektrolyte

In: Kraft W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin

5. Auflage, Schattauer, Stuttgart-New York, 159-165

Wong L.W. (1992)

Precautions when using ultrashort thiobarbiturates for induction of anesthesia.

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 22: 264-265

Wright M. (1982)

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

J. Am. Vet. Med. Ass. 180: 1462-1470

DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. K. Heinritzi für die Überlassung des interessanten und praxisnahen Themas sowie für die aufmerksame Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ganz herzlich danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Schweine der LMU-München in Oberschleißheim, besonders Herrn Dr. M. Ritzmann, Frau S. Elicker und Herrn A. Palzer für die tatkräftige und freundschaftliche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Dr. K. Osterkorn und Herrn H. Stanglmeier möchte ich für die Durchführung der statistischen Auswertungen danken.

Ein herzliches Dankeschön an Herrn A. Arnold der Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Diagnostics (Fernwald) für die kostenlose Bereitstellung und Wartung des Blutgasgerätes.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die freundliche und hilfsbereite Beratung im Vorfeld meiner Untersuchungen bedanken.

LEBENS LAUF

Name: Angela Susanne Saers
Geburtsdatum: 19.08.1978
Geburtsort: Duisburg
Eltern: Dr. med. vet. Karl-Josef Saers
Maria-Elisabeth Saers, geb. op de Hipt

Ausbildung und Beruf:

1984 – 1988 Grundschule in Mülheim an der Ruhr
1988 – 1997 Otto-Pankok-Gymnasium in Mülheim an der Ruhr
11/97 – 08/03 Studium der Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians Universität München
August 2003 Tierärztliche Approbation
August 2003 Beginn der Dissertation
11/03 – 09/04 Wissenschaftliche Hilfskraft an der Klinik für Schweine
der Ludwig-Maximilians Universität München