

Aus dem
Zentrum für Präklinische Forschung der Technischen Universität
am Klinikum rechts der Isar München
(Leitung: PD Dr. med. vet. J. Henke, Dr. med. vet. T. Brill)

Angefertigt unter der Leitung von
PD Dr. med. vet. J. Henke und
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt durch Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. vet. habil. W. Rambeck
Veterinärwissenschaftliches Department der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik

**Teilantagonisierbare intramuskuläre Injektionsnarkose mit Midazolam,
Medetomidin und Ketamin bei der Katze – eine klinische Studie**

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

von
Johanna Katharina Sophie Ebner
aus München

München 2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E.P. Märtlbauer

Referent: Prof. Dr. Rambeck

Koreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Ammer

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

Das kleinste Katzentier ist ein Meisterstück.

(Leonardo da Vinci)

1.	EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG	3
2.	SCHRIFTTUM	5
2.1.	Anästhesierelevante Stoffwechselbesonderheiten der Katze	5
2.2.	Injektionsnarkose: Etablierte Kombinationen bei der Katze	6
2.2.1.	Acetylpromazin und Ketamin.....	6
2.2.2.	Midazolam und Ketamin	7
2.2.3.	Diazepam und Ketamin	7
2.2.4.	Tiletamin und Zolazepam.....	7
2.2.5.	Alpha ₂ -Adrenoceptoragonist und Ketamin	9
2.2.6.	Alphaxalon und Alphadolon.....	11
2.2.7.	Total intravenöse Anästhesie (TIVA)	12
2.3.	Antagonisierungsmöglichkeiten	13
2.3.1.	Naloxon	13
2.3.2.	Atipamezol.....	13
2.3.3.	Flumazenil	14
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	15
3.1.	A comparative clinical study of three different dosages of intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine immobilization in cats	15
3.1.1.	Summary.....	15
3.1.2.	Introduction	16
3.1.3.	Materials and Methods	17
3.1.4.	Results	19
3.1.5.	Discussion.....	21
3.2.	Partial antagonisation of midazolam-medetomidine-ketamine in cats – atipamezole versus combined atipamezole and flumazenil	29
3.2.1.	Summary.....	29
3.2.2.	Introduction	30
3.2.3.	Materials and Methods	30
3.2.4.	Results	32
3.2.5.	Discussion.....	33
4.	ERWEITERTE DISKUSSION	38
5.	ZUSAMMENFASSUNG	42

Inhaltsverzeichnis

6.	SUMMARY	44
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	46
8.	TABELLENVERZEICHNIS	47
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	47
10.	LITERATURVERZEICHNIS	48
11.	DANKSAGUNG	58
12.	CURRICULUM VITAE	59

1 Einleitung und Aufgabenstellung

Obwohl es inzwischen viele etablierte Methoden der Immobilisation für Katzen gibt, stellt diese Spezies unter anderem aufgrund ihrer geringen Körpergröße, ihrer oft mangelnden Kooperationsbereitschaft und einiger Stoffwechselbesonderheiten immer noch eine besondere Herausforderung für den Anästhesisten dar.

Wichtige Eigenschaften einer modernen Anästhesieführung sind eine gute Steuerbarkeit und ein geringes Nebenwirkungsspektrum, was die Sicherheit, und die Verträglichkeit wesentlich verbessert. Idealerweise sollte jede Narkosekomponente (Sedation, Hypnose, Relaxation und Analgesie) zu jedem Zeitpunkt in Dauer und Ausprägung gezielt verändert werden können. Mit einer Monoanästhesie (per inhalationem oder per injectionem) kann lediglich das Anästhesiestadium III₁ (Stadium der Hypnose) ohne wesentliche Analgesie erreicht werden. Eine Vertiefung bis zum Stadium III₂ (Stadium der chirurgischen Toleranz) ist nur durch kreislaufbelastende Konzentrationen bis in den toxischen Bereich zu erzielen. Deshalb ist die Kombination mehrerer Substanzen mit unterschiedlichen Wirkspektren sinnvoll und Injektionsnarkosen mit großer therapeutischer Breite sind eine praktikable Methode. Ihre Steuerbarkeit besteht in der Möglichkeit zur kompetitiven Antagonisierung bestimmter Substanzen aus der Gruppe der α_2 -Adrenozeptoragonisten, Benzodiazepine oder Opioide. Durch ihre Kombination lässt sich die Dosis der Einzelkomponenten reduzieren und Nebenwirkungen dadurch einschränken. Bei der Katze ist eine vollständig antagonisierbare Anästhesie (VAA), wie sie für kleine Heimtiere bereits etabliert ist, nicht erste Wahl, da Opioide in klinischen Dosen kreislauf- und atemdepressiv wirken, was eine Intubation und Sauerstoffsubstitution unverzichtbar macht. Einsatzmöglichkeiten für kurzwirksame Opioide bieten sich aber beispielsweise im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) auch für Katzen. Ohne primär venösen Zugang werden dagegen Anästhetika bevorzugt, die kaum kreislauf- und stoffwechseldepressive Wirkung haben, wie z.B. Ketamin-Racemat, das durch seine Eigenschaften die Nebenwirkungen anderer Substanzen ausgleichen kann. Eine intramuskuläre Applikation macht wegen der verzögerten Resorption allerdings höhere Dosen notwendig, die zu längeren Nachschlafperioden mit Hypothermie, Atem- und Kreislaufdepression oder Stoffwechsellentgleisungen führen können.

Aus anästhesiologischer Sicht gibt es keine Universalmethode, die für alle Eingriffe gleichermaßen gut geeignet ist. Als Ziel dieser Arbeit sollte deshalb speziell für eine einjährige Studie des Instituts für Tierernährung und Diätetik zur Verbesserung der Maulhöhlengesundheit und Zahnsteinprophylaxe eine Injektionsnarkose entwickelt werden, die eine ausreichen-

Einleitung

de chirurgische Toleranz im Maulbereich bietet, bis zu 10 mal wiederholbar und ohne Inhalationsmöglichkeit sicher und praktikabel einsetzbar ist. Dafür werden die bereits bekannten Wirkstoffe Midazolam, Medetomidin und Ketamin in bisher nicht beschriebener Art und Dosis eingesetzt. Im Hinblick auf die kurative Praxis könnte diese Kombination das Spektrum der etablierten Injektionsnarkosen für bestimmte Indikationen erweitern.

2 SCHRIFTTUM

2.1. Anästhesierelevante Stoffwechselbesonderheiten der Katze

Bei der Katze existieren für viele Medikamente noch keine pharmakokinetischen Daten, weshalb diese oft von anderen Spezies übernommen werden müssen. Das ist grundsätzlich möglich, wenn physiologische Ähnlichkeiten zwischen Spezies bestehen (Karnivore, Herbivore etc.), sodass auch Absorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion von Pharmaka ähnlich sind. Das Verteilungsmuster kann allerdings durch unterschiedliche Plasma- und Gewebeproteinbindung oder den Ernährungszustand beeinflusst werden. Der Leberstoffwechsel der Katze ist an die fast ausschließlich karnivore Ernährung angepasst. Grundsätzlich wird er in zwei Phasen unterteilt: Phase I ist die katabole Reaktion, die Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse einschließt. Eine Hauptrolle spielt dabei das Zytochrom P450 System. Diese membranassoziierten Hämoproteine, die sich in den Mitochondrien oder im Endoplasmatischen Retikulum befinden, sind als Co-Enzyme vieler Monooxygenasen am Elektronentransport an Oxidationsreaktionen beteiligt. Die Katze besitzt davon vergleichsweise wenig Aktivität. Die Phase I endet in einer Aktivitätsänderung des abzubauenen Stoffes (Inaktivierung oder eine inaktive Vorstufe wird zum aktiven Metaboliten aktiviert), wodurch das Ausgangsprodukt für Phase II geschaffen wird. In dieser wird es an ein endogenes Substrat (Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fettsäuren oder anorganisches Sulfat) gekoppelt, um eine gute Wasserlöslichkeit zur weiteren Ausscheidung über die Nieren zu erreichen. Die Konjugation an Glucuronsäure stellt den Hauptweg bei den meisten Säugetieren dar. Karnivore haben hier aber allgemein im Vergleich zu Herbivoren, die Phytoalexine in Pflanzen abbauen können, ein relatives Defizit (COURT und GREENBLATT 2000). Speziell Katzen haben nur geringe Mengen an Glucuronyl-Transferase, die Acetylierung erfolgt dagegen effektiver als bei Hunden. Nicht alle Stoffe, die von einer Glucuronsäurekonjugation abhängen, sind zugleich auch toxisch für Katzen, weil nicht alle Transferasen fehlen und teilweise alternative Abbauwege zur Verfügung stehen (ALEF 2005). Dosierung und Dosierungsintervalle müssen allerdings daran angepasst werden. Ein alternativer, wenn auch langsamerer Abbauweg ist die Bildung von Schwefelkonjugaten. Ein kleiner Teil wird auch zu seltenen Konjugaten wie Phosphat- und Glycyltaurin-Derivaten umgebaut. Wenn dieser alternative Stoffwechselfad beschränkt wird, führt das zur Verzögerung der Elimination und Produktion anderer Stoffwechselprodukte. Ob es letztendlich zur Akkumulation kommt, hängt von dem einzelnen Stoff ab (PYPENDOP 2005). Phenol-Derivate zum Beispiel (Propofol, Paracetamol etc.) werden bei der Katze nicht

primär glucuronidiert, sondern über verschiedene P450 Zytochrome hydroxyliert, und erst sekundär glucuronidiert, wobei das spezifische Zytocrom bei der Katze noch nicht definiert werden konnte. Das für die Glucuronidierung von einfachen Phenol-Derivaten zuständige Enzym ist die Glucuronosyltransferase UGT1A6. Das Gen, das in der Leber für die Produktion dieses Enzyms codiert, wurde bei der Katze als Pseudogen entschlüsselt, woraus vermutlich ein untaugliches Protein resultiert (COURT und GREENBLATT 2000).

Für die vorliegende Arbeit ist der besondere Phenolmetabolismus der Katze am bedeutendsten. Andere Substanzen weisen aber ebenso Besonderheiten in ihrer Biotransformation bei Katzen auf. Morphine zum Beispiel haben bei dieser Spezies einen biphasischen Effekt. Niedrige Dosen (1 - 2 mg/kg) senken Blutdruck und Herzfrequenz, während diese in hohen Dosen (8 - 12 mg/kg) erhöht werden (WALLENSTEIN 1979). Außerdem können Opioide in höheren Dosierungen, wenn sie bereits zur Narkoseeinleitung zugegeben werden, in der Einschlaf- und Aufwachphase Exzitationen verursachen. In klinischen Dosen wirken Opioide analgetisch und leicht sedativ. Sie werden bei Katzen aber nur zu einem geringen Teil in den aktiven Metaboliten Morphin-6-glucuronid umgewandelt, weshalb die anästhetische Wirkung kürzer anhält als bei anderen Spezies. Die Elimination dauert dagegen länger als bei Hunden (TAYLOR et al. 2001).

2.2. Injektionsnarkose: Etablierte Kombinationen bei der Katze

2.2.1. Acetylpromazin und Ketamin

Für diese intramuskuläre Kombination ist bei der Katze eine relativ gute kardiovaskuläre Stabilität mit einer Herzfrequenz von ca. 180-200/min beschrieben, allerdings mit einer Abnahme des Blutdrucks um ca. 22% (BEGLINGER et al. 1977). Dieser Blutdruckabfall basiert auf der antagonistischen Wirkung von Acepromazin an α -Rezeptoren, die eine Vasokonstriktion verhindert, und gleichzeitig auf der β_2 -Rezeptor-vermittelten Vasodilatation durch Ketamin. Die Herz- und Atemfrequenz, der PaO₂ und der systemische Gefäßwiderstand werden nicht signifikant beeinflusst. Der PaCO₂ dagegen steigt signifikant an, während Herzminutenvolumen (Herzfrequenz mal Schlagvolumen), Cardiac Index (Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche), Schlagvolumen, arterieller Blutdruck und der arterielle pH-Wert signifikant abnehmen. Deshalb ist diese Kombination nur bei gesunden Katzen und nicht bei hypovolämischen Tieren oder Herzpatienten empfehlenswert (INGWERSEN et al. 1988). Nach VERSTEGEN et al. (1991) bleibt nicht nur die Atemfrequenz unbeeinflusst, sondern auch die Blutgase verändern sich nicht signifikant. Bei einer Dosierung von 1 mg/kg

Blutgase verändern sich nicht signifikant. Bei einer Dosierung von 1 mg/kg Acepromazin und 10 mg/kg Ketamin wird allerdings die Muskelrigidität und die kurze Narkosedauer von nur etwa 20 Minuten als negativ beurteilt. INGWERSEN et al. (1988) dagegen erreichen mit 20 mg/kg Ketamin und 0,11 mg/kg Acepromazin eine chirurgische Toleranz für ca. 30-45 Minuten.

2.2.2. Midazolam und Ketamin

Die Dosierung von 1 mg/kg Midazolam und 10 mg/kg Ketamin i.m. ist als gute Narkoseeinleitung oder Prämedikation zu verwenden (AKKERDAAS et al. 2001). Für die Kastration von 6 - 14 Wochen alten männlichen und weiblichen Katzen wird für die Kombination Ketamin-Midazolam eine schnelle Sedation, gute Relaxation und eine ruhige Einschlafphase beschrieben. Die Analgesie ist dagegen nicht zufrieden stellend (FAGELLA und ARONSOHN 1993). Die Herzfrequenz liegt bei ca. 150 - 160 Schlägen pro Minute, es kommt aber zu einem signifikanten Abfall des MAP von 153 ± 28 mmHg (Basalwert) auf 98 ± 20 mmHg. Die Intubation ist als Folge der schlechten Muskelrelaxation kaum möglich. Die Atemdepression hat eine respiratorische Azidose zur Folge. In der Aufwachphase sind die Tiere oft unruhig (AKKERDAAS et al. 2001).

2.2.3. Diazepam und Ketamin

Bei der intravenösen Kombination von 0,25 mg/kg Diazepam, 5 mg/kg Ketamin und 0,04 mg/kg Atropin, erreicht man ein Narkosestadium, bei dem alle Reflexe bis auf den Palpebralreflex nicht mehr auslösbar sind und die Tiere problemlos intubiert werden können (MOON 1997). Die Herzfrequenz liegt bei ca. 170 Schlägen pro Minute, der systolische Blutdruck bei 80 - 90 mmHg und die Atemfrequenz ist nicht signifikant erniedrigt.

2.2.4. Tiletamin und Zolazepam

SENDER et al. (1994) haben geringe Dosen von durchschnittlich je 2,1 mg/kg Tiletamin und Zolazepam untersucht, mit dem Ziel, die unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren. Die Einschlafzeit ist mit über 7 Minuten relativ lang, es wird dabei ein relativ kurzes Toleranzstadium von ca. 20 Minuten erreicht, wobei Schmerzreaktionen bei Ovariohysterektomie möglich sind. Die Reflexe sind erhalten und eine Intubation ist nicht möglich. Die Do-

siswirkung scheint geschlechtsabhängig zu sein. Typische Erscheinungen der Aufwachphase sind eine dosisabhängige Muskelrigidität, Hyperakusie, Exzitationen und Unruhe, bzw. eine Appetitsteigerung post operationem. Es sollten daher nur ca. $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der vom Hersteller empfohlenen Dosis verabreicht werden, da eine sehr lange, von Exzitationen begleitete Aufwachphase die Folge sein kann (LENDL und HENKE 2004). In höherer Dosierung von je 7,5 mg/kg Tiletamin und Zolazepam ist die Muskelrigidität deutlich ausgeprägt und die Aufwachphase unruhig. Die Narkosedauer verlängert sich allerdings auf ca. 50 Minuten mit guter Analgesie (VERSTEGEN et al. 1991). Für die Kastration männlicher und weiblicher 6 - 14 Wochen alter Katzen wird für Tiletamin-Zolazepam i.m. eine schnelle Sedation, gute Relaxation und ruhige Einschlafphase beschrieben. Die erreichte Analgesie ist zufrieden stellend, wobei die Aufwachzeit relativ lang ist. Die Intubation für eine Kastration von weiblichen Tieren ist auch ohne zusätzliche Inhalationsanästhetika möglich, aber die Aufwachzeiten danach sind relativ lang und unruhig (FAGELLA und ARONSOHN 1993). FORSYTH (1995) zeigt eine dosisabhängige Verlängerung und Vertiefung der Sedation (2,5 - 7,5 mg/kg s.c.). Mit der Dosierung 2,5 mg/kg zeigen sich einige Katzen eher aufgeregt als sediert. Die analgetischen Möglichkeiten werden in dieser Studie nicht explizit untersucht, aber grundsätzlich wird bezweifelt, dass Tiletamin-Zolazepam für schmerzhaft chirurgische Eingriffe geeignet ist. Eine Intubation ist in diesen geringen Dosen nicht möglich. Es wird eine 20 - 30-minütige Sedation erreicht, wonach die Tiere noch bis zu 4 Stunden ataktisch sind.

Die Herzfrequenz liegt nach SENDLER et al. (1994) bei ca. 200 Schlägen pro Minute mit einer peripheren arteriellen Sättigung von ca. 87% bei Spontanatmung. Auch in den Studien von VERSTEGEN et al. (1991) und FORSYTH (1995) fällt die Herzfrequenz nicht ab. Wenn man Tiletamin und Zolazepam nach Isoflurangabe in den Dosierungen 9,7 - 23,7 mg/kg i.v. verabreicht, sinkt der arterielle Blutdruck erst kurzzeitig ab, bevor er über den Basalwert ansteigt. Das Herzminutenvolumen nimmt in höheren Dosen (15,8 - 23,7 mg/kg) kurzzeitig ab, ebenso wie der periphere Gefäßwiderstand. Die Herzfrequenz, der zentralvenöse Druck und der links-ventrikuläre enddiastolische Druck verändern sich nicht (HELLEYER et al. 1988). Die Atemfrequenz ist mit denen der Kombinationen von α_2 - Agonisten und Ketamin vergleichbar (VERSTEGEN et al. 1991) und ändert sich im Vergleich zum Basalwert nur minimal, wobei die Körpertemperatur deutlich absinkt (FORSYTH 1995). Die arteriellen Blutgase weisen in der Dosierung von 23,7 mg/kg auf eine respiratorische Azidose hin. Bei Dosen über 15,8 mg/kg wird ein apnoeisches Atemmuster beobachtet (HELLEYER et al. 1988).

2.2.5. Alpha₂-Adrenoceptoragonist und Ketamin

a) Xylazin und Ketamin

Die Kombination aus α_2 - Agonist und Ketamin ist eine bei Katzen sehr häufig verwendete intramuskuläre Narkose. Ketamin und Xylazin in der Dosierung 10 und 1 mg/kg senken das Herzminutenvolumen, die Herzfrequenz und den Blutdruck signifikant im Vergleich zum Wachzustand. Der systemische Gefäßwiderstand und der zentral venöser Druck steigen dagegen an, die arteriellen Blutgase verändern sich nicht (ALLEN et al. 1986). Als vorteilhaft erweist sich aber die sehr große Dosierungsbreite ohne Toxizitätsanzeichen auch bei Verwendung extrem hoher Dosen (ARNBJERG 1979). Die Analgesie reicht allerdings für eine Ovariectomie mit nur einer Injektion nicht aus (VERSTEGEN et al. 1991), bzw. für schmerzhaft und länger dauernde Eingriffe wird eine Nachdosierung mit Ketamin i.v. empfohlen (HASHIM and WATERMAN 1991). In der Aufwachphase zeigen die Tiere häufig Ataxie und Exzitationen (VERSTEGEN et al. 1991). Bei einer höheren Dosierung von 22 mg/kg Ketamin und 1,1 mg/kg Xylazin tritt gehäuft Erbrechen in der Einschlafphase auf und die Tiere haben lange Aufwachzeiten bis zu 8 Stunden, bedingt durch Hypothermie. Eine Intubation ist nur mit Hilfe von dem Lokalanästhetikum Lidocain möglich. Die zusätzliche Gabe von Atropin wird wegen der auftretenden xylazin-bedingten Bradykardie und der ketamin-bedingten Salivation empfohlen (CULLEN und JONES 1977).

b) Medetomidin und Ketamin

Mit Ketamin und Medetomidin in einer Dosierung von 10 und 0,05 mg/kg schlafen die Tiere innerhalb von ca. 3 Minuten ein und sind nicht mehr weckbar, wobei Vomitus und Salivation in der Einschlafphase auftreten können und deshalb die zusätzliche Gabe von Atropin empfohlen wird. Die Intubation ist gut möglich, die Katzen sind gut relaxiert und die Analgesie ist ausreichend für kurze (bis zu 30 Minuten), bzw. weniger schmerzhaft Eingriffe. Für schmerzhaft, bzw. länger dauernde Eingriffe wird eine Nachdosierung mit 1 - 2 mg/kg Ketamin i.v., Alphaxalon-Alphadolon, epiduralem Mepivacain oder Inhalationsanästhetika vorgeschlagen (BECKER und OECHTERING 1996).

Mit der Kombination von 7 mg/kg Ketamin und 0,08 mg/kg Medetomidin ist der Zwischenzehenreflex nicht mehr auslösbar, die Tiere sind gut relaxiert und die Analgesie ist ausreichend für Kastrationen. Erbrechen wird aber als unerwünschte Wirkung häufiger beobachtet

(YOUNG und JONES 1990). Die Kombination mit Medetomidin bewirkt grundsätzlich eine bessere Analgesie als mit Xylazin, aber für Ovariectomien sind teilweise auch Nachdosierungen notwendig. Obwohl die Einschlafzeit sehr kurz ist, sollten die Tiere währenddessen nicht gestört werden solange bis ein tieferes Anästhesiestadium erreicht ist (VERSTEGEN et al. 1990).

Die Herzfrequenz liegt mit 10 mg/kg Ketamin und 0,05 mg/kg Medetomidin zwischen 120 – 130 Schlägen pro Minute mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von 95 - 97% (BECKER und OECHTERING 1996). Eine Kombination mit einer höheren Dosis Medetomidin (0,08 mg/kg) und weniger Ketamin (5 mg/kg) zeigt einen erhöhten systolischen Blutdruck (SAP) von 170 - 180 mmHg, die Herzfrequenz liegt bei ca. 125 Schlägen pro Minute. Über ca. 20 Minuten wird eine respiratorische Sinusarrhythmie beobachtet. Laut DOBROMYLSKYJ (1996) würde man bei α_2 - Agonisten eher eine Blutdrucksenkung erwarten, wofür sie ursprünglich entwickelt wurden. Folglich müsste das Ketamin für die Hypertonie verantwortlich sein. Diese kann durch zusätzliche Atropingabe noch unterstützt werden, da Atropin die Herzfrequenz und als Folge auch den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöht. Die durch Medetomidin verursachte periphere Vasokonstriktion lässt die Messwerte zusätzlich höher erscheinen. Wenn der Ketaminanteil auf 7 mg/kg erhöht wird (in Kombination mit 0,08 mg/kg Medetomidin), sinkt die Herzfrequenz um über 32% ab (YOUNG and JONES 1990). Je höher der Ketaminanteil ist, desto eher zeigt sich eine Neigung zur Tachy- anstatt zur Bradykardie.

Außerdem steigt damit die Tendenz zum apnoeischen Atemmuster und die Narkosedauer verlängert sich, wobei die Narkosequalität nicht von der Ketaminmenge abhängt (VERSTEGEN et al. 1991). Mit 10 mg/kg Ketamin und 0,05 mg/kg Medetomidin zeigen die Tiere ein typisches intermittierendes Atemmuster, wobei keine Entgleisungen des Gasaustausches feststellbar sind. Die Körpertemperatur fällt ohne zusätzliche Wärmequelle (z.B. Heizdecke) um 3,5°C innerhalb von 90 Minuten ab. Dadurch wird der Stoffwechsel verlangsamt und die Aufwachphase verlängert. In der Aufwachphase wird teilweise eine Re-Sedation beobachtet, wenn die Tiere in Ruhe gelassen werden. Deshalb wird eine Antagonisierung des Medetomidinanteils mit Atipamezol (125 µg/kg) empfohlen (BECKER und OECHTERING 1996).

c) **Dexmedetomidin und Ketamin**

Dexmedetomidin ist als Enantiomer (D-Form) des Medetomidin Racemates optisch aktiv. Das Racemat selbst besteht aus gleichen Teilen rechts- (Plus- oder D-Form) und linksdrehender (Minus- oder L-Form) Isomere, weshalb es optisch inaktiv ist. Da sich die Spiegelbild-

isomere in ihrer Wirkung unterscheiden, sollen enantioselektive Substanzen die unerwünschten Wirkungen verringern. Die Hälfte der Medetomidindosis entspricht etwa der gleichen Wirkung. In der Studie von SELMI et al. (2003) (0,01 mg/kg Dexmedetomidin und 5 mg/kg Ketamin) wird kein Erbrechen bei den Katzen beobachtet. Die Herzfrequenz liegt bei ca. 100 – 120 Schlägen pro Minute und die Sauerstoffsättigung zwischen 95 und 97%. Der MAP bewegt sich zwischen 90 und 100 mmHg (SAP 110-120 mmHg und DAP 70-85 mmHg).

d) Medetomidin und S(+)-Ketamin

S(+)-Ketamin ist das Enantiomer (s. Dexmedetomidin und Ketamin) des Ketamin Racemates. Medetomidin in der Kombination mit S(+)-Ketamin zeigt bei der Katze keinen erkennbaren Vorteil gegenüber dem Ketamin Racemat. Es werden die intramuskulären Dosierung von 10 mg/kg Ketamin Racemat und 5 mg/kg S(+)-Ketamin mit je 0,08 mg/kg Medetomidin verglichen. Beide Vergleichsgruppen haben Einschlafzeiten von 5 - 6 Minuten, zeigen eine Bradykardie, Hypotonie und Hypothermie. Das Racemat verursacht aber eine signifikant stärkere Atemdepression. Nach Antagonisierung mit Atipamezol wird die Stehfähigkeit nach $23,5 \pm 15,6$ Minuten in der S(+)-Gruppe, bzw. nach $27 \pm 16,3$ Minuten in der Racemat-Gruppe wiedererlangt. Als Ursache für dieses Ergebnis wird der Ketaminmetabolismus gesehen. Bei der Katze wird Ketamin fast ausschließlich in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. D.h. die Anästhesie wird weder durch die Interaktion der S(+)- und der R(-)-Form im racemischen Gemisch beim Lebermetabolismus, noch durch anästhetisch wirksame Metabolite beeinflusst. Allerdings kann bei Verwendung der S(+)-Form, vergleichbar mit Dexmedetomidin, die Dosierung auf die Hälfte reduziert und damit die toxische Belastung verringert werden (STELTER 2001).

2.2.6. Alphaxalon und Alphadolon

Die Steroidkombination Alphaxalon und Alphadolon mit dem Lösungsvermittler Cremophor EL ist unter dem Handelsnamen Saffan[®] bekannt. Sie enthält 12 mg/ml der beiden Neurosteroiden (9 mg Alphaxalon und 3 mg Alphadolon). Als nachteilig beschrieben ist die cremophorbedingte Histaminausschüttung, die in 69% mit Hyperämie oder Ödeme an den Pfoten verbunden ist. Andere Nebenwirkungen können Husten, Laryngospasmus, Zyanose, Erbrechen in der Aufwachphase oder Opisthotonus sein (DODMAN 1980). Um diese auf dem Lösungsvermittler basierenden Nebenwirkungen zu minimieren, wurde in Australien eine neue For-

mulierung ohne Cremophor und Alphadolon (10 mg Alphaxalon, Alphaxan-CD RTU[®]) mit dem Lösungsvermittler 2-hydroxypropyl-beta cyclodextrin (HPCD) für Hunde und Katzen zugelassen (FERRÉ et al. 2006).

Mit Saffan[®] werden außerdem ein initialer Blutdruckabfall um ca. 20 – 30% und eine Steigerung der Herzfrequenz um ca. 20 – 40% beschrieben. Die Wirkung auf die Atmung ist eine starke initiale Depression, bis hin zu einer kurzen Apnoe. In der Studie von BALDY-MOULINIER et al. (1975) bezüglich der cerebralen Hämodynamik werden Dosierungen von 7,2 - 19,2 mg/kg Alphaxalon-Alphadolon verglichen. Der cerebrale Blutfluss ist bei Spontanatmung erhöht, in Verbindung mit einem gleichzeitigen PaCO₂-Anstieg, der durch die Atemdepression verursacht wird. Die Aufwachphase ist oft unruhig, wenn die Tiere in dieser Zeit gestört werden. Einschlaf- und Aufwachphase, sowie die Anästhesiedauer sind ziemlich kurz. Nach intravenöser Injektion wachen die Katzen nach ca. 10 Minuten wieder auf, bzw. nach ca. 15 Minuten nach intramuskulärer Injektion. Die Tiere sind gut relaxiert, die Kombination wirkt analgetisch und hypnotisch und besitzt eine relativ große therapeutische Breite (ITTNER et al. 1985). Vorteilhaft ist die äußerst geringe Akkumulationsneigung nach Langzeitapplikation (TACKE 1996).

2.2.7. Total intravenöse Anästhesie (TIVA)

Nach erfolgreichem Einsatz in der Humanmedizin wird die total intravenöse Anästhesie auch in der Tiermedizin immer beliebter. Vorteil gegenüber reiner Inhalations- bzw. balancierter Anästhesie ist die geringe intraoperative Stressantwort, die schnelle, ruhige postoperative Aufwachphase und der geringe apparative Aufwand. Es können analgetisch wirkende Substanzen wie Fentanyl, Ketamin oder Alphaxalon-Alphadolon und Hypnotika wie Propofol, Midazolam oder Alphaxalon-Alphadolon verwendet werden (TACKE 1996). Auch α_2 -Agonisten und das zentrale Muskelrelaxanz Guafenesin kommen als Komponenten in Frage. Durch die kardiorespiratorische Depression ist eine Intubation zur Sauerstoffzufuhr und möglichen Beatmung unerlässlich (MENDES und SELMI 2003). Eine sedative Prämedikation erfolgt i.m., bevor die Narkose i.v. via Dauertropfinfusion fortgeführt wird. Bei der Katze sollte die Fentanylzufuhr ca. 20 Minuten vor Operationsende abgestellt werden, um mögliche Exzitationen durch einen Hang-over zu vermeiden (LENDL und HENKE 2004). Propofol kann aufgrund des verminderten Phenolmetabolismus (s. 2.1 Anästhesierelevante Stoffwechselfbesonderheiten der Katze) für verlängerte Aufwachzeiten verantwortlich sein (PASCOE et al. 2006). Eine Studie von ILKIW und PASCOE (2003) zeigt, dass hämodynamisch betrach-

tet eine Propofol-Mono-TIVA etwas besser ist als eine Kombination mit Ketamin, weil die Tiere besser oxygeniert sind. Alphaxalon-Alphadolon (Saffan[®]) wird von TACKE (1996), nach einer Langzeitnarkose über 19 - 25 Stunden bei zwei Katzen mit schwerer Dyspnoe, als eine sehr geeignete Narkose für Risikopatienten beurteilt.

2.3. Antagonisierungsmöglichkeiten

2.3.1. Naloxon

Naloxon ist der spezifische Antagonist der Opioid-Agonisten, der aber hier nicht weiter erwähnt werden soll, nachdem er in vorliegender Arbeit nicht verwendet wurde.

2.3.2. Atipamezol

Atipamezol wurde parallel zu Medetomidin entwickelt als kompetitiver spezifischer Antagonist an zentralen und peripheren α_2 -Rezeptoren. Alle Agonistwirkungen wie Sedation, Analgesie, Relaxation, und auch die Nebenwirkungen (z.B. Bradykardie, Hypothermie) werden aufgehoben. Maximale Plasmakonzentrationen werden ca. 10 Minuten nach intramuskulärer Injektion erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit von Atipamezol (ca. 2 - 3 Stunden) ist etwa doppelt so lang wie die von Medetomidin, weshalb die Gefahr einer Re-Sedation kaum besteht (PADDELFORD und HARVEY 1999). Nach intravenöser Gabe, bzw. bei zu hohen Dosen kann es aber zu Exzitationen, Muskeltremor, Hypotonie, Tachykardie, Salivation und Diarrhö kommen. Deshalb sollte der Antagonist eher unter- anstatt überdosiert werden (LEMKE 2004). Der Hersteller empfiehlt das gleiche Volumen wie Medetomidin, wobei Atipamezol fünfmal höher konzentriert ist als Medetomidin.

Der Unterschied zwischen den Dosierungen 0,2 und 0,5 mg/kg ist nicht signifikant, wobei unerwünschte Wirkungen wie Tachykardie und Tachypnoe aber in der höheren Dosis häufiger beobachtet werden. Die aufgetretene Ataxie wird eher dem Ketamin zugeschrieben (VERSTEGEN et al. 1991). In der Dosierung 0,6 mg/kg wird die Atipamezolwirkung als fast zu potent beschrieben. Solch hohe Dosen sind auch nicht notwendig, da 0,2 mg/kg ausreichen, um ein sicheres Aufwachen zu gewährleisten (VÄHÄ-VAHE 1990). Mit einer niedrigeren Dosierung von 0,125 mg/kg wachen die Tiere ebenfalls innerhalb von 10 Minuten auf. Verstärkte Putzbewegungen (Gesichtreiben) werden als typisches Verhalten nach Antagonistengabe beobachtet (BECKER und OECHTERING 1996).

2.3.3. Flumazenil

Flumazenil ist ein kompetitiver Benzodiazepinantagonist, der an der zentralen Benzodiazepinrezeptorseite angreift. Benzodiazepinwirkungen wie Sedation, Muskelrelaxation, Anxiolyse und Amnesie werden aufgehoben. ILKIW et al. (2002) haben erstmals Dosisfindung und Dosiswirkung von intravenös appliziertem Flumazenil nach einer intravenösen Ketamin-Midazolam Narkose (3 mg/kg und 0,5 mg/kg) bei der Katze etabliert. Die Aufwachzeit wird durch Flumazenil zwar verkürzt, aber trotzdem zeigen die Katzen in der Aufwachphase abnormales Verhalten wie Vokalisation und Ataxie. Vermutlich hat der Antagonist auch bei der Katze eine wesentlich kürzere Wirkdauer im Vergleich zum Agonisten, wie es bereits beim Menschen beschrieben wurde. Aufgrund von Studien mit Hunden legen ILKIW et al. (2002) ein Agonist-Antagonist-Verhältnis von 13:1 zugrunde, sodass 0,04 mg Flumazenil 0,5 mg Midazolam antagonisieren können. Wenn also in höheren Dosen noch nicht die gewünschte Wirkung eintritt, lässt dies darauf schließen, dass Flumazenil extrem schnell eliminiert wird. Agonist und Antagonist unterliegen beim Menschen einer raschen Umverteilung vom Plasma ins Gewebe; Flumazenil benötigt dafür weniger als 5 Minuten, Midazolam dagegen 25 - 30 Minuten. Die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil beträgt ca. 1 Stunde und die von Midazolam 1,5 - 3 Stunden. Midazolam ist zu 96% an Plasmaproteine gebunden, Flumazenil dagegen nur zu 50% (AMREIN und HETZEL 1990; KLOTZ 1988; KLOTZ und KANTO 1988; REVES et al. 1985). Weil Flumazenil diese kürzere Eliminationszeit hat, kommt es häufig zu Re-Sedation (LUGER et al. 1990; PHILIP et al. 1990; SHORT und GALLETLY 1989). Vereinfacht kann man sich die Agonist-Antagonist-Wirkungen mit einem Rezeptor-Bindungs-Konzept vorstellen. Je nach Dosis werden unterschiedlich viele Benzodiazepinrezeptoren besetzt, was zu unterschiedlichen Wirkungen wie Anxiolyse, Sedation oder Hypnose führt (AMREIN et al. 1988).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

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

Johanna Ebner¹, Ulrich Wehr², Raymonde Busch³, Wolf Erhardt⁴ and Julia Henke¹

¹ Centre of Preclinical Research, Klinikum rechts der Isar, Technical University, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

² Institute of Physiology, Physiological Chemistry and Animal Nutrition, Ludwig-Maximilian-University, Schönleutnerstr. 8, 85764 Oberschleißheim, Germany

³ Institute of Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

⁴ Institute for Experimental Oncology and Therapy Research, Technical University, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

Manuscript accepted for publication in Journal of Veterinary Medicine Series A on 12 February 2007

3.1.1. Summary

A low dose of midazolam-medetomidine-ketamine (MMK) combination was evaluated in three increasing dosages. Each of the 18 cats was randomly allocated for several times to one of four groups. Five minutes after premedication with intramuscular (IM) 0.04 mg/kg atropine, group A (n = 43), B (n = 40) and C (n = 28) all were anaesthetized with 0.5 mg/kg midazolam, combined with 10, 20 or 30 µg/kg medetomidine, and 1.0, 2.0 or 3.0 mg/kg ketamine, respectively, IM in one syringe. Group D (n=11) received the established combination of 50 µg/kg medetomidine and 10.0 mg/kg ketamine for comparison. Because this study was in cooperation with a project on dental prophylaxis, cats had to be immobilized for approximately 1 h. Therefore, anaesthesia was prolonged with propofol to effect, if necessary. Duration of MMK anaesthesia was between 30 ± 15 , 45 ± 19 and 68 ± 28 minutes in groups A, B and C, respectively. A significant decrease of respiratory rate was observed with increasing

dosage, but venous carbon dioxide (pCO₂) and pH values in combination with arterial oxygen saturation (SpO₂) values were not alarming. The diastolic blood pressure particularly showed an increase. MMK combination A showed the best cardiovascular results, but it cannot be recommended due to disadvantages like a long induction time sometimes accompanied by excitations and the short duration of surgical immobilization. Dosage C in contrast had fewer side effects but less favourable cardiovascular results and a longer recovery period. However, either dosage B or C was suitable as a repeatable intramuscular immobilization method for non-invasive procedures in healthy cats.

3.1.2. Introduction

There are many established intramuscular (IM) anaesthetic combinations existing in cats like acepromazine/ketamine (BEGLINGER et al. 1977), diazepam/ketamine (LEE and CLEMENT 1980) or midazolam/ketamine (LANGREHR and ERDMANN 1981), tiletamine/zolazepam (HELLYER et al. 1988), xylazine/ketamine (FRITSCH and NAGEL 1975), medetomidine/ketamine (VERSTEGEN et al. 1989). To produce a general anaesthesia with good surgical depth rather high doses are used causing disadvantages like respiratory and circulatory depression or hypothermia which may result in a prolonged recovery period.

A suitable anaesthetic regimen was needed for a 1-year-long study on dental prophylaxis, which should be preferable administered intramuscularly due to lacking cooperation caused by the difficult conditioning in the group husbandry and the frequent handling of the animals for immobilization. Because of the high number of times each cat had to be anaesthetized, the main purpose was to find a general anaesthesia with the best qualities of the combinations above. Medetomidine-ketamine is a favourable combination in cats, but to be able to minimize the dose a third drug was chosen to be added. Midazolam seemed to be suitable because in combination with ketamine it shows only limited cardiopulmonary effects (AKKERDAAS et al. 2001). In low doses midazolam causes muscle relaxation and moderate ataxia in cats. When administered intramuscularly, abnormal behaviour is not as pronounced as administered intravenously. Additionally, midazolam is water-soluble, well absorbed following intramuscular administration and is rapidly eliminated (ILKIW et al. 1996). Similar combinations of a benzodiazepine, medetomidine and ketamine were tested intravenously in mallard ducks (MACHIN and CAULKETT 1998) and dogs (KO et al. 1998), subcutaneously in rabbits (MERO et al. 1989) and intramuscularly in Siberian tigers (CURRO et al. 2004).

This anaesthesia was intended to guarantee a sufficient immobilization for non-invasive procedures particularly in the mouth and to be safe and well tolerated. Simultaneously, midazolam-medetomidine-ketamine (MMK) should open a new way of combining well known drugs in a low dose in cats. By comparing three dosages of MMK, at least one should be found that could be recommended for some clinical interventions as a preferable alternative to the established IM protocols.

3.1.3. Materials and Methods

Nine female (two neutered) and nine male (five neutered) mature European Shorthair cats (mean 4.1 ± 1.2 years old and weighing 4.1 ± 0.8 kg) were treated. They were part of a study on dental prophylaxis (ELSBETT 2004, GORISSEN 2004) and had therefore to be anaesthetized every 4 weeks each up to 6 - 7 times in total, including preliminary dose finding studies resulting in differing patient numbers in each group. The cats, owned by the Institute of Physiology, Physiological Chemistry and Animal Nutrition (Ludwig-Maximilian-University of Munich), were group-housed and fed alternatively special or commercial food for 4 weeks. Prior to the experimental period they were clinically examined, vaccinated and dewormed. All cats were starved for 12 hours prior to anaesthesia but had free access to water. Cats were weighed and five minutes after an IM anti-cholinergic premedication with atropine (Atropinum sulfuricum, Eifelfango, Bad Neuenahr-Ahrweiler, Germany), anaesthesia was intramuscularly induced with either one of the three combinations of midazolam (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany), medetomidine (Domitor[®]; Pfizer, Karlsruhe, Germany) and ketamine (Narketan[®], Chassot, Ravensburg, Germany) (MMK) or with a medetomidine-ketamine (MK) regime in one syringe. MK (group D) served as a reference group to compare the results with an established and routinely used protocol. In this randomised cross-over study all cats were treated with each of the three MMK combinations. The exact dosages administered are presented in Table 1.

During induction time cats were kept undisturbed in a dark and quiet cage until they were in lateral recumbency. The different anaesthetic stages were divided into: induction (from injection of drugs to loss of pedal withdrawal reflexes, elicited by pinching a toe-web by fingernail), stage of immobilization (from loss to return of pedal withdrawal reflexes) and recovery (from return of pedal withdrawal reflexes to regain the ability to stand). Total time of anaesthesia was defined from time of drug administration to time to regain standing. During induction, lateral recumbency and loss of righting reflex could be observed before the anterior and

posterior pedal withdrawal reflexes could no longer be elicited. During anaesthesia, reflexes were tested regularly every 10 min or noted if they appeared spontaneously. During recovery, parameters like the ability of the cat to lift its head and the return of righting reflex were observed.

In order to stabilize body temperature cats were kept on a heating pad. A catheter was placed in the cephalic vein for blood sampling and propofol (Rapinovel[®], Essex, Munich, Germany) administration. Prolongation of anaesthesia was sometimes necessary to complete the measurements in the mouth which lasted approximately 60 min. Therefore, an additional dose of intramuscular anaesthetics was tested during the preliminary dose finding studies. However, the result was not satisfactory since side effects increased instead of obtaining a deeper plane of anaesthesia. Propofol was chosen instead for maintenance in cases when a sluggish pedal withdrawal reflex had returned before the measurements in the mouth were completed. Routine intubation of the cats was technically not performed because of the interference of the endotracheal tube with the complex measurements for the dental health care project. Therefore, animals were spontaneously breathing without any additional oxygen supplementation. The possibility of intubation was tested within the first 30 min of anaesthesia. Quality of intubation was judged by parameters like swallowing, coughing, jaw and tongue tone and reaction of the glottis. Cats were not partly reversed by the specific benzodiazepine and α_2 - antagonist flumazenil and atipamezole, respectively. After return of the pedal withdrawal reflexes, their behaviour during recovery was observed. Adverse reactions such as vomiting, excitation, limb paddling and apnoea were recorded as well.

Physiological parameters like respiratory rate, heart rate and rectal body temperature were recorded directly before administration of drugs to obtain a baseline value and every 5 - 10 minutes after the onset of the stage of immobilization. Respiratory rate was measured by observing the chest movements. Rectal temperature was controlled with a permanent digital rectal probe; heart rate and arterial oxygen saturation (SpO₂) were measured by a pulse oxymeter (Highspeed Pulsoxymeter 8600[®], Nonin Medical, Minneapolis, USA) on the paw. In cases where dark skin pigmentation was present, auscultation with a stethoscope enabled measurement of heart rate. Systolic and diastolic blood pressures were measured non-invasively with an oscillometric device around the upper foreleg (Memo Print[®], S+B med Vet, Babenhausen, Germany). Conscious blood pressure measurements were not taken immediately before drug administration to avoid undue stress on induction. Instead, values of two blood pressure measurements were obtained during a period of 3 months, each derived from at least five measurements. Samples for CBC, serum chemistry (Celldyn[®]-Analysegeraet, Munich, Ger-

many), venous blood gas values [pH, partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) and base excess (Irma SL Blood Analysis System Series 2000[®], Diagnostics Medical, Buckinghamshire, England)] and blood glucose (Glucometer Elite[®], Kyoto, Japan) were taken immediately after the venous catheter was inserted; blood glucose was measured a second time after approximately 30 min. Venous blood gas analysis was taken from only a few randomly selected cats to gauge a general tendency between the groups, not to obtain hard data. Haematology (red blood cell count, haemoglobin, haematocrit, mean corpuscular haemoglobin/ haemoglobin concentration/ volume, platelets, white blood cell count with differentiation of leucocytes, basophils, eosinophils, monocytes and lymphocytes) and clinical chemistry [alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glutamate dehydrogenase and alkaline phosphatase for liver function, urea and creatinine for kidney function and fructosamine] were supposed to serve as a general control of the tolerance to repeated anaesthesia.

Non-parametric tests not requiring normal distribution of data were used. First, the different groups were compared using the global Kruskal Wallis Test. In case of a significant difference between at least two of the groups, the method of MARKUS et al. (1976) was applied for a comparison of the groups in pairs with the Mann-Whitney Test to verify the significance. P-values < 0.05 were considered as significantly different. All tests were performed two-sided. The results were represented as mean ± SD, minimum and maximum values. A non-statistical analysis of data was carried out for the parameters intubation, observed side effects and values after propofol administration. Due to the individually different time points when cats needed propofol, it was not possible to compare the course of anaesthesia statistically over time.

3.1.4. Results

The different times of anaesthetic stages are exactly presented in Table 2. Generally, duration of induction decreased while duration of stage of immobilization increased significantly with increasing concentration of medetomidine and ketamine. Two cats from groups MMK A and B did not sleep after injection and were therefore eliminated from the analysis of results. The propofol injections consisting of several bolus injections administered to effect (starting with 2 mg per bolus) were just sufficient to suppress the pedal withdrawal reflex. For prolongation of anaesthesia 20 cats from group A required 3.288 ± 1.854 mg/kg/h after 35 ± 14 minutes, 29 from group B 3.618 ± 1.92 mg/kg/h after 45 ± 12 minutes, 19 cats from group C 2.328 ± 1.692 mg/kg/h after 53 ± 13 minutes and five cats from group D 1.902 ± 2.856 mg/kg/h after

50 ± 18 minutes, respectively (duration see table 2). Recovery time after propofol was not significantly different between the groups. In contrast, cats waking up directly from intramuscular anaesthesia showed significant differences between the lower-dosed groups A and B and the higher-dosed MMK group C and the MK group D. Interestingly, the latter two groups slept longer compared to recovery time after propofol. Total time of anaesthesia increased significantly from group A, B, C to D especially without propofol (see Table 2).

No significant differences were observed with palpebral reflex or prolapse of the nictitating membrane. The palpebral reflex was no longer elicitable after 15.4 ± 16.6 minutes on average in any of the groups, and the nictitating membrane prolapsed approximately after 19.1 ± 21.4 minutes. Eye position rotated ventrally but returned to a central position with decreasing depth of anaesthesia. Only in group D, the eye did not rotate but remained in central position all the time. Vomiting occurred during induction in eleven, seven and one cat from groups A, B and C, respectively. During recovery vomiting was observed in one, two and four cats of groups A, C and D, respectively. Licking was shown either directly before vomiting or in isolation during the recovery period. Excitations like muscle spasm of all limbs partly with opisthotonus was generally observed in all groups, but mostly in A and B both in induction and recovery. Occasional muscle jerking of isolated limbs, jaw or tail in response to spraying water into the mouth after the teeth cleaning procedure was seen in two cats of groups A, B and D each and one cat of group C, respectively. During the recovery period side effects like crying, hyperaesthesia, restlessness and urination were equally observed in all groups. Significant differences in reflexes and physiological behaviour are shown in Table 3.

Compared to baseline values when conscious (see Table 4), all groups except for group A showed a significant depression in respiratory rate and blood pressure (especially C and D) while heart rate and SpO₂ did not differ significantly. Temperature could be kept in a physiological range between 37.9 and 38.6 °C in all groups with external heat. CBC and serum chemistry also showed no significant deviation due to anaesthesia. Blood glucose visibly increased within 30 min, but was not significantly different between the groups (see Table 5). Diastolic blood pressure showed a significant difference between groups A and B and A and D, respectively. Compared to values when conscious, blood pressure increased during anaesthesia in all groups, but mostly in C and D. An intermittent respiratory pattern was observed during the first 5 – 10 min of anaesthesia with all MMK dosages, whereas animals of group D needed about 20 min to regulate their breathing. Endotracheal intubation without additional local anaesthetic was possible in about 64% of all trials in all groups without any problems.

3.1.5. Discussion

In the present study on dental prophylaxis the depth of anaesthesia was evaluated by the assessment of reflexes and tolerance to manipulations in the mouth. Depth of anaesthesia could also be evaluated based on the ventrally rotated eye with prolapsed nictitating membrane (KO et al. 1998) and tolerance to intubation. In this study routine endotracheal intubation of the cats could not be carried out because of the complex measurements in the mouth. It is not recommended to use an IM anaesthesia for dental work with an unprotected airway. Therefore, endotracheal intubation was tested once and its quality judged. This was possible in 64% of cats in this trial without any problem which is a satisfactory result considering the effects of ketamine. These effects are not suppressing laryngeal and pharyngeal reflexes. Besides, this result was not to be expected due to the low dosage of MMK. Moreover, success could certainly be improved by using additional local anaesthetics.

The dosage of the MK reference group (50 µg/kg medetomidine + 10 mg/kg ketamine) is described by BECKER and OECHTERING (1996) as a good general anaesthetic combination with a calm and fast induction, good muscle relaxation, possibility of intubation and analgesia for shorter procedures. Side effects like vomiting and salivation, hypothermia and an intermittent respiratory pattern are described as well. Based on their own clinical experiences, the authors claim that ketamine in a lower dose than 10 mg/kg often results in insufficient analgesia. In those studies where ketamine is combined with midazolam (AKKERDAAS et al. 2001), acepromazine (VERSTEGEN et al. 1991) or dexmedetomidine (SELMİ et al. 2003), respectively, cats do not reach a stage of surgical tolerance. In this study, midazolam was added to be able to reduce the dosage of medetomidine and ketamine, but nevertheless a stage of general anaesthesia should be achieved. To decrease undesirable behavioural effects a constant low dose of 0.5 mg/kg midazolam (ILKIW et al. 1996) was combined with changing doses of medetomidine and ketamine in like manner. Midazolam acts on benzodiazepine receptors and this receptor blocking may explain the different dose-dependent behavioural, neurological, and electrophysiological effects of midazolam like anxiolysis, sedation or hypnosis. However, pharmacokinetic parameters of midazolam have hardly been reported for cats (ILKIW et al. 2002). The clinical suitability for painful interventions was not sufficiently tested in this study. In agreement with KO et al. (1998), who evaluated the effects of intravenous anaesthesia induced by 5 µg/kg medetomidine, 0.25 mg/kg diazepam and 5 mg/kg ketamine in dogs, analgesia of all MMK dosages is suitable for non-invasive or only slightly invasive procedures like dental prophylaxis. The prolongation of anaesthesia with propofol to en-

sure the absence of the pedal withdrawal reflex was sufficient for this study. In contrast, higher doses of medetomidine-ketamine combinations in cats (VERSTEGEN et al. 1990) and medetomidine-diazepam-ketamine in rabbits (MERO et al. 1989) produce a sufficient analgesia for painful visceral operations. An alternative for obtaining deeper analgesia without increasing the MMK dosage would be the supplementation of opioids.

In contrast to the mallard ducks investigated by MACHIN and CAULKETT (1998), all cats involved in this study survived in excellent general condition. A duration of 30 – 60 minutes of immobilization time in the MMK- regimes correlates well with the results of VERSTEGEN et al. (1991), who were combining 80 µg/kg medetomidine with 2.5 or 5 mg/kg ketamine, respectively. However, age and state of reproductive hormones seemed to have an influence on the dosage required. An explanation for the two cats which did not sleep after administration of the lower dosages, could be the young age combined with a fast metabolism and high level of reproductive hormones, because they were not neutered.

Salivation was successfully suppressed by anti-cholinergic premedication with atropine. Other side effects like vomiting or excitations could be seen mostly in group A and partially in group B both in induction and during recovery. This might be a result of the dose being too low resulting in skipping of the first stages of anaesthesia quickly resulting in the appearance of side effects. In contrast, the chosen dose of medetomidine seemed to have no influence on vomiting as the incidence of vomiting did not increase with increasing dose of medetomidine. Occasional muscle jerking as a reaction to spraying water into the mouth was regarded as a stimulus response because all these cats suffered from gingivitis or broken canine teeth.

A possible explanation for the minimally longer recovery time after propofol in groups A and B versus group C and the reference group could be the frequency of propofol bolus injections. In the low-dose groups propofol was used effectively to prolong the duration of anaesthesia in order to allow for the completion of the measurements in the mouth. Therefore, several bolus injections were necessary in most cases. Propofol is a phenolic, high lipid-soluble drug. Cats are reported to metabolize phenolic compounds slowly as these compounds undergo glucuronidation and cats are deficient in hepatic glucuronyl transferase. Therefore, a delayed recovery can be the consequence as observed by PASCOE et al. (2006). In contrast, MORGAN and LEGGE (1989) report no apparent effect on recovery times after intermittent doses of propofol used to keep cats anaesthetized for longer periods. In our study, the frequent bolus injections in groups A and B tended to delay recovery time exiguously compared to results without propofol. Cats with MMK C or MK D (higher medetomidine dose) generally slept longer and deeper. In those cases, when cats from groups C and D needed prolongation,

a single propofol bolus, which was metabolized rapidly, was sufficient, and therewith recovery time was not influenced by propofol. The duration of total time of anaesthesia and particularly recovery, was visibly shorter in MMK groups than in the MK group. Partial antagonization of medetomidine is often recommended in literature (YOUNG and JONES 1990) in order to shorten the recovery period and therewith reduce adverse effects. DOBROMYLSKYJ (1996), who evaluated cardiovascular changes, concluded that ketamine-medetomidine combination is not an ideal anaesthesia for cats for this reason.

The quality of recovery showed individual differences but a dark and quiet environment aided a smooth recovery. Regular urination during the recovery period and increasing blood glucose levels are caused by the effects of medetomidine (BURTON et al. 1998).

The moderate reduction of heart rate to approximately 150 beats/min can be compared to the midazolam-ketamine combination tested by AKKERDAAS et al. (2001). The high respiratory and heart rate baseline values can be induced by the preanaesthetic agitation of the cats. Respiratory rate decreased by approximately 50% compared to conscious values, but considering SpO₂ and venous blood gas values the respiratory depression within the MMK groups was not alarming. The low venous pCO₂ values measured directly after induction could be seen in consequence of the high preanaesthetic respiration rate. In combination with the good peripheral oxygen saturation, the breathing reflex is hardly elicited. A considerable remaining hypertension was mainly caused by the effect of ketamine accompanied by the α_2 -mediated peripheral vasoconstriction producing increased systemic vascular resistance, especially in groups with higher dosed medetomidine. The same is described by CURRO et al. (2004) in Siberian tigers. They explain the sustained effect by the centrally mediated sympathomimetic effects of concurrently administered ketamine. In contrast to CURRO et al. (2004), who only reached unsatisfactory 83 – 92% of SpO₂ with spontaneous breathing, a value of about 95% could be obtained in our study in all groups, which was found to be sufficient despite initial respiratory depression. However, CURRO et al. (2004) explain their low values by the method of pulse oxymetry as arterial blood gas analysis showed a higher oxygen saturation.

In conclusion, a stable, often repeatable but well-tolerated IM anaesthesia can be achieved with MMK. Although dosage A showed the best cardiovascular results, it cannot be recommended due to disadvantages like a long induction time sometimes accompanied by excitations and the short duration of immobilization. Dosage C in contrast had fewer side effects but less favourable cardiovascular results and a longer recovery period. Despite this, either dosage B or C is suitable for non-invasive procedures in healthy cats at this moment until more work has been done investigating other interventions.

Eigene Untersuchungen – Paper 1

Table 1: Dosages of drugs administered (mg/kg BW)

	Atropine ¹	Midazolam ²	Medetomidine ³	Ketamine ⁴
Group A (n = 43)	0.04	0.5	0.01	1.0
Group B (n = 40)	0.04	0.5	0.02	2.0
Group C (n = 28)	0.04	0.5	0.03	3.0
Group D (n = 11)	0.04		0.05	10.0

¹ Atropinum sulfuricum, Eifelfango, Bad Neuenahr-Ahrweiler, Germany

² Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany

³ Domitor[®], Pfizer, Karlsruhe, Germany

⁴ Narketan[®], Chassot, Ravensburg, Germany

Table 2: Times of anaesthetic stages (in minutes)

	MMK A	MMK B	MMK C	MK D
Induction	(n=43/43)	(n=40/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	13.7±8.8 ^a	8.2±4.8 ^{b,c}	6.3±2.6 ^{b,c}	4.2±0.9 ^d
GA	(n=43/43)	(n=40/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	31.1±14.5 ^a	47.2±16.2 ^b	67.6±28.2 ^{c,d}	114.2±68.9 ^{c,d}
Propofol	(n=20/43)	(n=29/40)	(n=19/28)	(n=5/11)
Mean±SD	37.1±15.6 ^{a,b,c}	40.9±15.3 ^{a,b,c}	46.9±16.3 ^{a,b,c}	90.4±24.7 ^d
Recovery +	(n=20/43)	(n= 29/40)	(n=19/28)	(n= 5/11)
Mean±SD	35.2±16.9 ^{a,b,c,d}	34.6±26.6 ^{a,b,c,d}	32.0±22.8 ^{a,b,c,d}	60.8±84.7 ^{a,b,c,d}
Recovery -	(n=23/43)	(n=10/40)	(n=9/28)	(n=6/11)
Mean±SD	26.2±14.4 ^{a,b}	32.9±18.9 ^{a,b}	56.8±27.8 ^{c,d}	110.0±59.9 ^{c,d}
Total +	(n=20/43)	(n= 29/40)	(n=19/28)	(n= 5/11)
Mean±SD	117.3±20.2 ^{a,b}	128.9±29.0 ^{a,b,c,d}	138.5±36.2 ^{b,c,d}	205.0±99.6 ^{b,c,d}
Total -	(n=23/43)	(n=10/40)	(n=9/28)	(n=6/11)
Mean±SD	70.7±19.6 ^a	95.7±26.6 ^b	160.8±29.2 ^c	282.2±69.9 ^d

Values within rows with different superscripts differ significantly ($p < 0.05$)

Induction before loss of pedal withdrawal reflex; GA = general anaesthesia between loss and return of pedal withdrawal reflex induced intramuscularly; Propofol = prolongation between GA and recovery; Recovery after return of pedal withdrawal reflex; total = time from injection to regain of standing; +/- = with or without propofol; (n=x/y) = a number of x animals out of the whole group of y animals

^a = MMK A, ^b = MMK B, ^c = MMK C, ^d = MK D

Table 3: Times of reflexes and behaviour (in minutes)

	MMK A	MMK B	MMK C	MK D
Lat. Rec.	(n=43/43)	(n=40/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	5.5±3.4 ^{a,b,c,d}	5.6±3.0 ^{a,b}	4.1±1.5 ^{a,c,d}	3.6±1.0 ^{a,c,d}
Righting↓	(n=43/43)	(n=40/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	9.1±6.2 ^a	6.7±3.8 ^b	5.1±2.2 ^{c,d}	4.0±0.8 ^{c,d}
Blinking ↑	(n=35/43)	(n=37/40)	(n=22/28)	(n=7/11)
Mean±SD	54.9±18.8 ^a	71.5±19.6 ^{b,c}	80.4±25.2 ^{b,c,d}	99.4±23.3 ^{c,d}
Righting↑	(n=33/43)	(n=24/40)	(n=14/28)	(n=10/11)
Mean±SD	78.5±31.0 ^a	102.9±30.5 ^{b,c}	119.9±23.8 ^{a,b}	216.1±82.0 ^d
Head lifting	(n=33/43)	(n=27/40)	(n=22/28)	(n=11/11)
Mean±SD	83.6±29.6 ^a	104.5±32.0 ^b	119.6±22.0 ^c	197.1±74.0 ^d
Sitting	(n=30/43)	(n=34/40)	(n=28/28)	(n=9/11)
Mean±SD	95.9±30.0 ^a	117.9±31.3 ^{b,c}	132.1±28.9 ^{b,c}	207.8±88.0 ^d

Values within rows with different superscripts differ significantly (p<0.05)

↑ = return and ↓ = loss of reflex; Lat. Rec. = lateral recumbency; (n=x/y) = a number of x animals out of the whole group of y animals

^a = MMK A, ^b = MMK B, ^c = MMK C, ^d = MK D

Eigene Untersuchungen – Paper 1

Table 4: Vital parameters compared with preanaesthetic baseline values

	conscious animal	MMK A	MMK B	MMK C	MK D
RR /min	(n = 72)	(n=43/43)	(n=40/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	69±28	36.9±7.4 ^a	33.5±6.9 ^{b,c}	30.7±5.5 ^{b,c}	20.8±4.7 ^d
MIN		24 ^{a,c,d}	23 ^{b,c,d}	22 ^{a,b,c,d}	16 ^{a,b,c,d}
HR /min	(n = 72)	(n=43/43)	(n=40/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	182±21	151.0±16.0 ^{a,b,c,d}	147.3±14.9 ^{a,b,c,d}	147.5±14.6 ^{a,b,c,d}	144.7±15.1 ^{a,b,c,d}
MIN		119 ^{a,b,c,d}	117 ^{a,b,c,d}	121 ^{a,b,c,d}	119 ^{a,b,c,d}
SAP		(n=35/43)	(n=34/40)	(n=24/28)	(n=10/11)
Mean±SD	140±14	144.1±20.6 ^{a,b,c,d}	147.9±16.5 ^{a,b,c,d}	150.0±18.7 ^{a,b,c,d}	147.4±27.8 ^{a,b,c,d}
MIN		108 ^{a,b,c,d}	114 ^{a,b,c,d}	110 ^{a,b,c,d}	83 ^{a,b,c,d}
MAX		184 ^{a,b,c,d}	178 ^{a,b,c,d}	180 ^{a,b,c,d}	181 ^{a,b,c,d}
DAP		(n=35/43)	(n=34/40)	(n=24/28)	(n=10/11)
Mean±SD	103±14	108.2±14.9 ^{a,b,c}	112.9±12.7 ^{a,b,c,d}	113.8±14.4 ^{a,b,c,d}	117.7±18.0 ^{b,c,d}
MIN		75 ^{a,b,c,d}	79 ^{a,b,c,d}	84 ^{a,b,c,d}	72 ^{a,b,c,d}
MAX		139 ^{a,b,c}	133 ^{a,b,c,d}	135 ^{a,b,c,d}	133 ^{b,c,d}
SpO ₂ (%)		(n=35/43)	(n=28/40)	(n=20/28)	(n=7/11)
Mean±SD		95.9±3.2 ^{a,b,c,d}	95.1±4.3 ^{a,b,c,d}	93.2±4.2 ^{a,b,c,d}	95.6±1.8 ^{a,b,c,d}
MIN		86 ^{a,b}	83 ^{a,b,c,d}	85 ^{b,d}	92 ^{b,c}

Values within rows with different superscripts differ significantly ($p < 0.05$)

RR = respiratory rate; HR = heart rate; SpO₂ = arterial oxygen saturation; SAP and DAP = systolic and diastolic arterial pressure in mmHg; (n=x/y) = a number of x animals out of the whole group of y animals

^a = MMK A, ^b = MMK B, ^c = MMK C, ^d = MK D

Eigene Untersuchungen – Paper 1

Table 5: Tendency of blood glucose and venous blood gases compared with references from literature

	References	MMK A	MMK B	MMK C	MK D
Gluc		(n=42/43)	(n=39/40)	(n=28/28)	(n=11/11)
Mean±SD	55 – 125*				
	(A)	92±28 ^{a,b,c,d}	90±22 ^{a,b,c,d}	84±22 ^{a,b,c,d}	93±28 ^{a,b,c,d}
	(B)	131±46 ^{a,b,c,d}	138±58 ^{a,b,c,d}	151±62 ^{a,b,c,d}	162±48 ^{a,b,c,d}
pH		(n=11/43)	(n=12/40)	(n=15/28)	(n=6/11)
Mean±SD	7.300±0.09 [†]	7.330±0.05 ^{a,b,c}	7.343±0.07 ^{a,b,c}	7.378±0.08 ^{a,b,c}	7.277±0.03 ^d
pCO₂		(n=11/43)	(n=11/40)	(n=15/28)	(n=6/11)
Mean±SD	41.8±9.12 [†]	37.7±7.4 ^{a,b,d}	33.1±7.1 ^{a,b,c}	28.5±8.0 ^{b,c}	41.2±4.0 ^{a,d}
BE		(n=11/43)	(n=11/40)	(n=15/28)	(n=6/11)
Mean±SD	-5.7±4.6 [†]	-5.0±1.2 ^{a,b}	-5.4±1.3 ^{a,b,c,d}	-6.4±1.9 ^{b,c,d}	-6.6±1.1 ^{b,c,d}

Values within rows with different superscripts differ significantly (p<0.05)

Gluc = Blood glucose in mg/dl measured (A) immediately after induction and (B) thirty minutes later, pCO₂ = partial pressure of carbon dioxide in venous blood in mmHg, BE = base excess in blood; (n=x/y) = a number of x animals out of the whole group of y animals

^a = MMK A, ^b = MMK B, ^c = MMK C, ^d = MK D

* = Kraft and Dürr (1999)

† = Middleton et al. (1981)

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

Johanna Ebner¹, Ulrich Wehr², Christine Baumgartner³, Wolf Erhardt⁴ and Julia Henke¹

¹ Centre of Preclinical Research, Klinikum rechts der Isar, Technical University, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

² Institute for Physiology, Physiological Chemistry and Animal Nutrition, Ludwig-Maximilian-University, Schönleutnerstr. 8, 85764 Oberschleißheim, Germany

³ Trigen GmbH, Fraunhoferstr. 9, 82152 Martinsried, Germany

⁴ Institute for Experimental Oncology and Therapy Research, Technical University, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

Manuscript accepted for publication in Journal of Veterinary Medicine Series A on 28 March 2007

3.2.1. Summary

Two different methods, administered both subcutaneously and intravenously, to reverse intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine (MMK) are evaluated. 18 cats were anaesthetised twice each five minutes after premedication with atropine 0.04 mg/kg using midazolam 0.5 mg/kg, medetomidine 0.02 mg/kg and ketamine 2.0 mg/kg intramuscularly in one syringe. Because this study was conducted in cooperation with a dental prophylaxis project, cats had to be immobilised for approximately one hour. Therefore, anaesthesia was prolonged with propofol to effect, if necessary. After 68 ± 11 minutes on average, immobilization was partially reversed by either atipamezole 0.05 mg/kg subcutaneously (group A/SC, n = 7) or intravenously (group A/IV, n = 10), or by atipamezole 0.05 mg/kg and flumazenil 0.05 mg/kg subcutaneously (group AF/SC, n = 10) or intravenously (group AF/IV, n = 9), respectively. These four groups were additionally compared to a non-reversed group. Recovery time and total time of immobilization (until cats regained a standing position) were not significantly shortened using the antagonists. However, unconsciousness and sedation (expressed through parameters like the time taken to head lifting, crawling, sitting and the return of righting re-

flex) were significantly shortened by the antagonists, especially if administered intravenously. Abnormal behaviour such as vocalisation, licking, hyperaesthesia, restlessness or salivation, was observed in all groups. However, excitation and hyperaesthesia were not observed in group AF/IV, whereas in this group only intensified salivation occurred. The addition of flumazenil showed no significant difference to atipamezole alone, but subcutaneous administration of atipamezole alone was not sufficient in the dosage used to show an advantage compared to non-reversed cats.

3.2.2. Introduction

Intramuscular anaesthesia is not as well controllable as an intravenous injection or the use of inhalant anaesthetics. Therefore, substances or combinations are recommended that can be antagonised. Benzodiazepines can be completely reversed by flumazenil (HUNKELER et al. 1981), α_2 -agonists by atipamezole (VIRTANEN et al. 1989), and opioids by naloxone (BLUMBERG et al. 1961). Ketamine being an uncompetitive N-methyl d-aspartate (NMDA) antagonist is also able to bind to naloxone-insensible sigma receptors inducing hallucinogenic effects, but a specific antagonist does not exist. However, for intramuscular anaesthesia in cats ketamine is preferred due to its synergistic qualities with α_2 -agonists to counterbalance a depression of the circulatory system. Therefore, a dosage as low as possible of ketamine may be advantageous to avoid an overhang after partial reversal of the other components. The combination of low-dosed midazolam-medetomidine-ketamine is evaluated in a previous study of EBNER et al. (data accepted for publication). Assuming that antagonisation of two anaesthetic components could be different to reversal of one component only, the effect of atipamezole alone versus combined atipamezole and flumazenil should be compared. Additionally, the general effect of partial antagonisation should be compared to the non-reversed anaesthesia. The purpose of this study was to increase the control and safety of midazolam-medetomidine-ketamine immobilization for short non-invasive procedures in healthy cats by investigating different antagonistic regimes.

3.2.3. Materials and Methods

Nine female (two neutered) and nine male (five neutered) adult European Shorthair cats with a mean body weight of 4.3 ± 1.0 kg and aged 4.1 ± 1.2 years (mean \pm SD) were used in this study. They were part of a study about oral health care prophylaxis (ELSBETT 2004, GORIS-

SEN 2004) and each was anaesthetised twice following a comparative study of different dosages of intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine (EBNER et al., data accepted for publication) for which each was anaesthetised 6-7 times every four weeks. Cats were weighed and 5 minutes after an intramuscular anticholinergic premedication with 0.04 mg/kg of atropine (Atropinum sulfuricum, Eifelfango, Bad Neuenahr-Ahrweiler, Germany), immobilization was induced using midazolam 0.5 mg/kg (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany), medetomidine 0.02 mg/kg (Domitor[®]; Pfizer, Karlsruhe, Germany) and ketamine 2.0 mg/kg (Narketan[®], Chassot, Ravensburg, Germany) intramuscularly in one syringe.

During the induction time cats were kept undisturbed in a dark and quiet cage until they were in lateral recumbency. The different anaesthetic stages were divided into: induction (from injection of drugs to loss of pedal withdrawal reflexes, elicited by fingernail), stage of immobilization (from loss to return of pedal withdrawal reflexes) and recovery (from return of pedal withdrawal reflexes to time to regain a standing position). Total time of immobilization was defined from drug administration to time to regain a controlled standing position. During induction, lateral recumbency and loss of righting reflex could be observed before the anterior and posterior pedal withdrawal reflexes could no longer be elicited. During immobilization, reflexes were tested regularly every ten minutes.

Different dosages of the triple-combination midazolam, medetomidine and ketamine in cats were evaluated in detail in a previous study of EBNER et al. (data accepted for publication) without reversal. However, the data of the group administered the same dose of anaesthetics (n = 40) was used for statistical comparison of recovery parameters. For reversal, cats were randomly allocated into four groups: group A/SC (n = 7) was injected with 0.05 mg/kg of atipamezole (Antisedan[®]; Pfizer, Karlsruhe, Germany) subcutaneously, group A/IV (n = 10) received 0.05 mg/kg of atipamezole intravenously, group AF/SC (n = 10) was injected with 0.05 mg/kg of atipamezole and 0.05 mg/kg of flumazenil (Anexate[®]; Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) subcutaneously and group AF/IV (n = 9) received 0.05 mg/kg of atipamezole and 0.05 mg/kg of flumazenil intravenously. After return of pedal withdrawal reflexes, the behaviour of the cats during recovery was observed, such as the time taken to head lifting, return of righting reflex, crawling and sitting. The presence of undesirable side effects such as licking, excitation, crying, restlessness and hyperaesthesia was also recorded.

In order to stabilise body temperature cats were kept on a heating pad. A catheter was inserted into the cephalic vein for blood sampling and propofol (Rapinovel[®]; Essex, Munich, Germany) administration. Propofol was chosen for prolongation of immobilization in cases when

a brisk pedal withdrawal reflex had returned before the measurements in the mouth were finished. For the completion of measurements in the mouth, reversal was postponed by about 60 minutes after induction. Animals were maintained spontaneously breathing without any additional oxygen supplementation because of some very specific manipulations and measurements in the mouth that did not allow intubation or artificial ventilation.

Respiratory rate, heart rate, rectal body temperature and blood pressure were monitored during stage of immobilization. During recovery no continuous physiologic data could be recorded after the animals began to move (not statistically analysable).

Non-parametric tests requiring no normal distribution of data were used. First, the different groups were compared using the global Kruskal-Wallis Test. In case of a significant difference between at least two of the groups, the method of MARKUS et al. (1976) was applied for a comparison of the groups in pairs with the Mann-Whitney Test to verify the significance. P-values < 0.05 were considered as significantly different. All tests were performed two-sided. The results were represented as mean \pm SD.

3.2.4. Results

As expected, the intravenous route of administration caused a significant faster effect on behaviour (both normal and abnormal) compared to non-reversed cats and the subcutaneously reversed groups. The addition of flumazenil versus atipamezole alone had no significant effect. Group A/SC showed no advantage compared to non-reversed cats, except the ability to crawl returned significantly earlier (see table 1).

Excitation like muscle spasms of all limbs partly with opisthotonus and hyperaesthesia were not observed in group AF/IV, whereas in this group only salivation occurred after 71 ± 6 minutes after induction in five of the cats. One cat of group A/SC, three of group A/IV and two of group AF/SC showed excitation after 66, 68 ± 7 and 69 ± 4 minutes after induction, respectively. Cats receiving both antagonists showed vocalisation like miaowing. Licking and restlessness was a phenomenon after intravenous arousal and hyperaesthesia was much more marked when atipamezole was given alone (see figure 1).

The intra-operative measured parameters are not separately presented, because all cats received the same dosage of MMK as evaluated in detail in our previous study (EBNER et al., accepted for publication), and results did not deviate from that study.

3.2.5. Discussion

In this study, the effects of two different methods of partial reversal of midazolam-medetomidine-ketamine immobilization in cats on recovery behaviour were compared to non-reversed anaesthesia. Compared to the non-reversed cats, total time of immobilization and recovery time tended to decrease in the four reversed groups, even not significantly. The significant decreased state of unconsciousness and sedation could be seen as being advantageous. In accordance to ILKIW et al. (2002), who tested the influence of different doses of intravenous flumazenil after ketamine-midazolam in healthy cats, the antagonists had significant effects on body position but did not shorten the time to walking without ataxia, and therewith the duration of anaesthesia. We only analysed data until cats regained a controlled standing position (total time of immobilization). But an ongoing ataxia for a variable amount of time was regularly noticed both in the non-reversed group and in the antagonistic groups. The same is reported by CURRO et al. (2004). Their Siberian Tigers were able to stand 21 ± 2 minutes after MMK anaesthesia (0.05 mg/kg medetomidine, 1.0 mg/kg midazolam and 2.5 mg/kg ketamine) that was reversed by 0.25 mg/kg atipamezole intramuscularly. VERSTEGEN et al. (1991) also described an ataxia attributed to ketamine-related effect after reversal of ketamine-medetomidine anaesthesia in cats with atipamezole.

Reversal was postponed by 68 ± 11 minutes mainly due to the simultaneous oral health care study. Additionally, plasma levels of ketamine and medetomidine are expected to have decreased after this time correlating with VERSTEGEN et al. (1991) combining 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine and 5.0 mg/kg ketamine intramuscularly. They judged that a reduction in the ketamine dose or delaying the atipamezole injection for 15 minutes, when the plasma levels of ketamine are virtually zero, would enhance the effectiveness of α_2 -adrenoceptor antagonists and result in more smooth recoveries. Considering cardiovascular changes associated with 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine and 5.0 mg/kg ketamine anaesthesia in cats, administration of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ atipamezole at the earliest possible stage is recommended by DOBROMYLSKYJ (1996), because of the occurrence of respiratory depression, frequent cardiac arrhythmias and invariable hypertension.

There are not many results published concerning an adequate dose of flumazenil in cats. The flumazenil dose used in our study was based on the dose finding study of ILKIW et al. (2002). However, the addition of flumazenil had no significant benefit compared to atipamezole alone. Group A/SC, with sole subcutaneous atipamezole, needed the longest time to regain consciousness. This may be due to a too low dose of atipamezole that is equivalent to a

fivefold higher concentration of medetomidine. However, the dosage of atipamezole used in this study only corresponds to half of the dosage of medetomidine that is recommended by the drug manufacturer, based on the conclusion of VÄHÄ-VAHE (1990) that the quality of arousal is better the lower the dose of atipamezole due to cardio-respiratory variables. The injected atipamezole in his study was two, four and six times the preceding medetomidine dose of 100 µg/kg intramuscularly. In contrast, no tachycardia and tachypnoea were observed by VERSTEGEN et al. (1991) in relation to doses higher than 200 µg/kg atipamezole.

The triple-combination midazolam-medetomidine-ketamine was already used in some non-feline species. Only in the study of MACHIN and CAULKETT (1998) in Mallard ducks a combined partial reversal using atipamezole and flumazenil was administered. The ducks receiving MMK anaesthesia (50 µg medetomidine, 2.0 mg midazolam and 10.0 mg ketamine) were intravenously reversed by atipamezole (250 µg) and flumazenil (25 µg) after thirty minutes. They regained consciousness rapidly and struggled and flapped their wings.

Although a completely reversible anaesthesia with benzodiazepine, α_2 -agonist and fentanyl, as established for rodents and rabbits (HENKE et al. 1996), would be the most controllable method of intramuscular anaesthesia, ketamine is more preferable due to its counterbalancing effect on circulatory depression, under the circumstances without any additional oxygen supplementation because of some very specific manipulations and measurements in the mouth that did not allow intubation or artificial ventilation. Nevertheless, endotracheal intubation and possibility of oxygen supplementation has to be recommended. Fentanyl can be better used within a total intravenous anaesthesia (TIVA), when cats are intubated routinely and the option of artificial ventilation and oxygen supplementation is available.

Though two cats in group AF/SC showed excitation, vocalisation and restlessness occurred earliest after full arousal when the cats wanted to get out of the small cages. BECKER and OECHTERING (1996) used 125 µg/kg atipamezole intramuscularly after short surgical or diagnostic procedures following anaesthesia with 50 µg/kg medetomidine and 10.0 mg/kg ketamine and described a quiet recovery within ten minutes. However, their cats showed an untypical excessive cleaning behaviour. YOUNG and JONES (1990) administered 500 µg/kg atipamezole intramuscularly after 80 µg/kg medetomidine and 7.0 mg/kg ketamine and observed a typical response: muscle tone increased before head lifting and sitting within about four minutes. This was prolonged in our study, but also no special adverse reactions were noted, even when the pedal withdrawal reflex was already elicitable at the point of antagonist administration.

In conclusion, recovery and total time of immobilization were not significantly affected by the antagonists compared to the group without reversal. However, unconsciousness and sedation were significantly shortened by both intravenous versions and the subcutaneous protocol using combined atipamezole and flumazenil. To verify the most comfortable method due to respiratory and cardiovascular effects, it would be interesting to investigate the parameters by telemetry in animals during arousal. Considering the high costs of flumazenil, atipamezole alone could rather offer an alternative, even if it is recommended to use it at a higher dosage than in this study.

Eigene Untersuchungen – Paper 2

Table 1: Variables of recovery and total time of immobilization and of the observed normal behaviour during recovery (minutes; mean ± SD)

	Without reversal	A/SC	A/IV	AF/SC	AF/IV
	(n=40)	(n=7)	(n=10)	(n=10)	(n=9)
Reversal					
Mean±SD		63.6±15.3 ^{2,3,4,5}	65.9±6.9 ^{2,3,4,5}	71.4±14.0 ^{2,3,4,5}	68.0±5.1 ^{2,3,4,5}
Head lift					
Mean±SD	104.5±32.0 ^{1,2}	85.1±15.6 ^{1,2,3,4}	71.6±12.8 ^{2,5}	79.8±7.7 ^{2,4}	68.9±5.1 ^{3,5}
Crawling					
Mean±SD	117.1±24.4 ¹	86.0±10.3 ^{2,4,5}	71.4±10.5 ^{3,4,5}	80.0±7.7 ^{2,3,4,5}	76.4±8.4 ^{2,3,4,5}
Righting↑					
Mean±SD	102.9±30.5 ^{1,2,4}	96.4±29.1 ^{1,2,4}	72.9±9.5 ^{3,5}	83.6±7.9 ^{1,2}	69.7±4.7 ^{2,3,5}
Sitting					
Mean±SD	117.9±31.3 ^{1,2}	98.4±28.4 ^{1,2,4}	73.3±16.8 ^{3,4,5}	84.8±11.9 ^{2,3,4}	71.0±5.0 ^{3,5}
Recovery					
Mean±SD	32.9±18.9 ^{1,2,3,4,5}	34.5±34.6 ^{1,2,3,4,5}	9.3±6.6 ^{1,2,3,4,5}	38.8±39.4 ^{1,2,3,4,5}	11.3±9.8 ^{1,2,3,4,5}
Total					
Mean±SD	95.7±26.5 ^{1,2,3,4,5}	98.5±31.8 ^{1,2,3,4,5}	71.0±6.8 ^{1,2,3,4,5}	106.2±39.4 ^{1,2,3,4,5}	77.0±11.9 ^{1,2,3,4,5}

Values within rows with different superscripts differ significantly, $p < 0.05$

¹ = non-reversed group, ² = Atipamezole subcutaneously (A/SC), ³ = Atipamezole intravenously (A/IV), ⁴ = Atipamezole and flumazenil subcutaneously (AF/SC), ⁵ = Atipamezole and flumazenil intravenously (AF/IV)

↑ = return of reflex; Total = time from injection to regain a controlled standing position

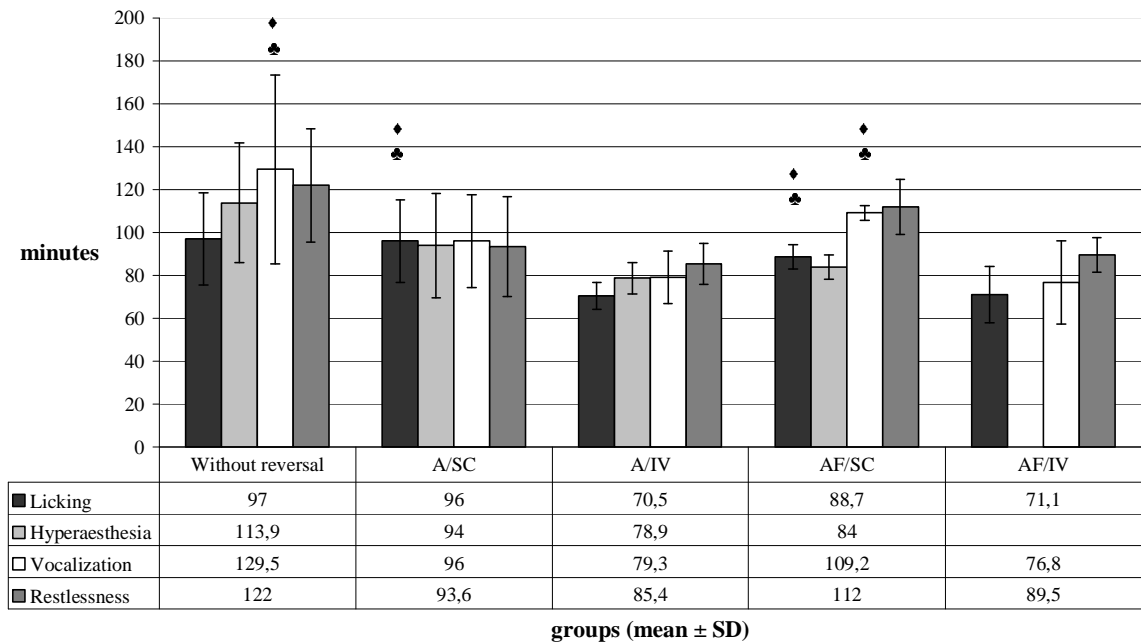


Figure 1: Variables of the observed adverse behaviour (minutes; mean ± SD)

A/SC= Atipamezole subcutaneously, A/IV= Atipamezole intravenously, AF/SC= Atipamezole and flumazenil subcutaneously, AF/IV= Atipamezole and flumazenil intravenously;

◆ = significant difference to A/IV ($p < 0.05$), ♣ = significant difference to AF/IV ($p < 0.05$)

4 ERWEITERTE DISKUSSION

Nachdem in den beiden Veröffentlichungen (s. 3.1 und 3.2) die Ergebnisse der Narkosezeiten der drei verschiedenen MMK-Dosierungen, der zusätzlichen Propofolgabe bei einigen Tieren, der Monitoring-Parameter, der verschiedenen Antagonisierungsregime und des unerwünschten Verhaltens bereits diskutiert wurden, sollen sie an dieser Stelle nicht ausführlich wiederholt werden.

Das Neue an der Kombination Midazolam, Medetomidin und Ketamin in den Dosierungen 0,5 + 0,01 + 1,0 mg/kg (MMK A), 0,5 + 0,02 + 2,0 mg/kg (MMK B) oder 0,5 + 0,03 + 3,0 mg/kg (MMK C) ist die Dosisreduktion v.a. des nicht antagonistischen Ketamins. Bisher wurde eine Dosisreduktion bei gleicher Wirkung mit Hilfe des selektiven Enantiomers (Dexmedetomidin, S(+)-Ketamin) versucht. In der vorliegenden Studie wird Midazolam als dritte Komponente zur Dosisreduktion verwendet. Die Komponenten einer Allgemeinanästhesie Sedation, Hypnose und Relaxation werden in allen drei MMK-Dosierungen mit guter Qualität erreicht. Aufgrund des Versuchsaufbaus kann aber keine ausreichende Aussage über die Qualität der Analgesie getroffen werden, weshalb die Kombination nicht als Allgemeinanästhesie, sondern als Immobilisation bezeichnet wird.

Zähne, v.a. die Pulpa, gelten im Hinblick auf Schmerzempfindung als höchst sensibel, die Nervendichte ist 20 - 40-mal so hoch wie die der Haut. Die Reaktionen auf Schmerzreize gehen von der Großhirnrinde aus, d.h. um sie beurteilen zu können wird normalerweise das Bewusstsein des Tieres vorausgesetzt. Der Zwischenzehenreflex / Flexorreflex dagegen lässt, auch wenn er nicht mehr auslösbar ist (Definition des Immobilisationsstadiums), keine Aussage über das zentrale Schmerzempfinden zu, da der Reflexbogen nicht über das Gehirn, sondern über das Rückenmarksegment L6 - S2 (zwischen Lenden- und Schwanzwirbelsäule) abläuft. Ein Anzeichen für Schmerzempfinden in Narkose kann ein katecholaminbedingter Anstieg der Atem- und Herzfrequenz und des Blutdrucks sein. Durch die Aktivierung der sympathischen Nerven kommt es zu einer β -adrenergen Rezeptorwirkung am Myokard und damit zur Erhöhung der Frequenz und der Kontraktilität des Herzens (positive Inotropie und Chronotropie). An den Gefäßen führt die Sympathikuswirkung gleichzeitig zur peripheren Vasoconstriktion. Durch Erhöhung der Atemfrequenz wird die Atmung ineffizienter, was eine Hypoxie zur Folge haben kann. Bis zu einer Narkosetiefe, die dem Anästhesiestadium III₁ (Stadium der Hypnose) entspricht, ist mit keiner wesentlichen Analgesie zu rechnen. Schmerzreize in diesem Stadium führen zu den katecholaminbedingten Veränderungen und evtl. auch zu unkoordinierten Bewegungen. Dies ist allerdings nicht tierschutzrelevant, weil eine retrograde

Amnesie besteht und somit kurze schmerzhaft eingriffe toleriert werden können. Eine ausgeprägte Analgesie wird erst mit dem Anästhesiestadium III₂ (Stadium der chirurgischen Toleranz) erreicht (HENKE und ERHARDT 2001). Die Ergebnisse und Beobachtungen der MMK Kombinationen (z.B. Exzitationen mit Opisthotonus und Erbrechen in der Einschlafphase oder Myoklonien als Reaktion auf Wassersprühen in der Maulhöhle) lassen vermuten, dass in dem gewählten Dosierungsbereich kein echtes chirurgisches Toleranzstadium erreichbar ist. Das Benzodiazepin Midazolam bewirkt Sedation und Relaxation, besitzt aber keine analgetische Komponente. Alpha₂-Agonisten führen zu einer ausgeprägten Sedation, die 3 - 6 Stunden anhalten kann, ihre analgetische Komponente ist dagegen sehr kurz (bei Medetomidin 30 - 45 Minuten). Ketamin besitzt ein analgetisches Potential und kann postoperativ verabreicht sogar die zentrale Sensibilisierung wirksam verhindern (HENKE und ERHARDT 2001). Zur präoperativen Sedation verabreicht, sprechen TOBIAS et al. (2006) dem Ketamin aber keine ausreichende intraoperative Analgesie für eine Ovariohysterektomie von Katzen zu. Die systemische Verfügbarkeit ist nach intramuskulärer Gabe geringer als nach intravenöser, und eine Einzeldosis wirkt nur relativ kurz analgetisch. Deshalb werden in der Studie von TOBIAS et al. (2006) vier verschiedene perioperative Analgesieregime für die Ovariohysterektomie bei Katzen verglichen. Das beste Ergebnis liefert dabei für ca. 2 Stunden der Opiat-Agonist-Antagonist Butorphanol. Bei den Kombinationen α_2 -Agonist-Ketamin und Tiletamin-Zolazepam wird ebenfalls eine häufig unzureichende Analgesie mit nur einer Injektion für Ovariohysterektomien beschrieben, bzw. reicht eine Injektion lediglich für kurze, weniger schmerzhaft eingriffe aus (BECKER und OECHTERING 1996; HASHIM und WATERMAN 1991; SENDLER et al. 1994; VERSTEGEN et al. 1990 und 1991). Im Gegensatz dazu wurde von YOUNG und JONES (1990) die Analgesie mit der Kombination Ketamin und Medetomidin als gut bewertet. Diese unterschiedlichen Aussagen lassen darauf schließen, dass nicht nur die Dosis für die Qualität der Analgesie verantwortlich ist. Die kurze analgetische Wirkdauer von Medetomidin, sowie individuelle Parameter wie Körpergewicht, Alter, Sexual- oder Stresshormonspiegel können unserer Erfahrung nach ebenfalls deutlichen Einfluss auf die Narkosetiefe haben.

Solange kein Schmerzreiz gesetzt wird, liegen die Tiere der vorliegenden Studie sehr ruhig und entspannt in Narkose. Eine mögliche Erklärung für die Reaktionen (Kieferzucken, periphere Muskelzuckungen) einiger Tiere auf Reize durch Manipulationen in der Maulhöhle könnte eine Hyperalgesie sein, da ausschließlich Tiere mit einer Vorschädigung wie abgebrochenen Canini oder einer deutlichen Gingivitis diese Reaktionen zeigen. Eine daraus resultierende Erhöhung der Atem- und Herzfrequenz und des Blutdrucks kann aber nicht festgestellt

werden. Im Gegensatz zu den Kombinationen Ketamin-Acepromazin (BEGLINGER et al. 1977), Midazolam-Ketamin (AKKERDAAS et al. 2001) und Alphaxalon-Alphadolon (ITTNER et al. 1985) wird mit MMK eine Neigung zur Hypertonie bei allen Tieren beobachtet, die vermutlich ketaminbedingt ist. Allerdings haben wir bei unseren Tieren bereits im wachen Ruhezustand höhere Werte gemessen als die von EGNER (2002) als Referenzwert beschrieben (SAP/DAP [mmHg]: 140/103 versus 124/84). Der Einfluss der Atropin-Prämedikation auf die Narkose wird in der vorliegenden Studie nicht untersucht. DOBROMYLSKYJ (1996) erwähnt zwar einen verstärkenden Einfluss von Atropin auf die Hypertonie, die Herzfrequenz bleibt bei MMK aber unbeeinflusst. Im Zusammenhang mit Ketamin und α_2 -Agonisten wird eine Atropin-Prämedikation empfohlen, um die vagal stimulierte Bradykardie durch den α_2 -Agonisten und die erhöhte Salivationsneigung durch Ketamin auszugleichen (BECKER und OECHTERING 1996; CULLEN und JONES 1977). Salivation wird mit MMK nach Atropin auch nicht beobachtet, außer bei fünf Tieren in der Aufwachphase nach Antagonisierung mit Flumazenil und Atipamezol i.v.

Ein weiteres Anzeichen einer für chirurgische Zwecke ausreichenden Narkosetiefe ist die Intubationsfähigkeit. Die vagalen Reflexe bei der Katze sind in oberflächlicher Narkose sehr aktiv, so dass die Gefahr eines Laryngospasmus oder eines vagal bedingten Herzstillstandes bei Manipulationen am Kopf, Hals, Augen, Nase und Larynx gerade bei unzureichender Narkosetiefe besteht (ALEF 2005). Im Gegensatz zu den Kombinationen Ketamin-Acepromazin (VERSTEGEN et al. 1991), Benzodiazepin-Ketamin (AKKERDAAS et al. 2001) und Tiletamin-Zolazepam (SENDER et al. 1994) ist die Intubation mit MMK in 64% ohne Probleme möglich. Wenn es problematisch oder nicht möglich ist (36%), kommt dies in der niedrigsten Dosierung A tendenziell am häufigsten vor. Das Zeitfenster von 30 Minuten, in denen der Intubationsversuch unternommen wird, ergibt sich aus praktischen Gründen (Messungen in der Maulhöhle). Es lässt allerdings die Vermutung zu, dass der Erfolg des Versuches auch mit dem Zeitpunkt zusammenhängen kann. Die meisten Tiere zeigen keine Reaktion auf die verschiedenen Manipulationen in der Maulhöhle und auch keine spontanen Muskelzuckungen. Nachdem es sich hier aber nicht um einen gezielten Test der analgetischen Möglichkeiten handelt und keine schmerzhaften Operationen vorgenommen werden, kann man das erreichte Anästhesiestadium, selbst mit der höchsten Dosierung MMK C, nicht sicher als chirurgisches Toleranzstadium bezeichnen.

Die relativ kurze Aufwachzeit von ca. 30 – 40 Minuten, die selbst die Antagonisten nicht signifikant verkürzen können, ist im Vergleich zu Aufwachphasen bis zu 8 Stunden nach Ketamin-Xylazin (CULLEN und JONES 1977) als großer Vorteil der MMK Kombinationen zu

Erweiterte Diskussion

bewerten. Dadurch und durch die niedrige Dosierung ist MMK weniger belastend für den Stoffwechsel und für kürzere, bzw. wenig schmerzhafte Eingriffe eine echte Alternative zu bereits etablierten Kombinationen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die drei verschiedenen Midazolam – Medetomidin – Ketamin (MMK) Dosierungen 0,5 + 0,01 + 1,0 mg/kg (MMK A), 0,5 + 0,02 + 2,0 mg/kg (MMK B) und 0,5 + 0,03 + 3,0 mg/kg (MMK C), und eine etablierte Vergleichsgruppe mit 0,05 + 10,0 mg/kg Medetomidin und Ketamin (MK D) werden im Zusammenhang mit einer Studie zur Verbesserung der Maulhöhlengesundheit und Zahnsteinprophylaxe verglichen. Zusätzlich werden für die mittlere MMK-Dosierung 0,5 + 0,02 + 2,0 mg/kg zwei verschiedene Methoden zur Teilantagonisierung getestet: 0,05 mg/kg Atipamezol, subkutan (A/SC) und intravenös (A/IV), bzw. kombiniert je 0,05 mg/kg Atipamezol und Flumazenil, subkutan (AF/SC) und intravenös (AF/IV). Insgesamt wird jede der 18 Katzen acht- bis neunmal mit einer der verschiedenen Varianten nach dem Zufallsprinzip in Narkose gelegt. Zur Prämedikation bekommen alle Tiere 0,04 mg/kg Atropin fünf Minuten vorher intramuskulär verabreicht. Die Antagonisten werden nach durchschnittlich 68 ± 11 Minuten verabreicht.

Um die umfangreichen Messungen in der Maulhöhle abschließen zu können, wird die Hypnose bei Bedarf mit Propofol nach Wirkung verlängert. In den MMK-Gruppen A, B und C wird eine durchschnittliche Anästhesiedauer von 30 ± 15 , 45 ± 19 und 68 ± 28 Minuten erreicht. Alle Tiere sind gut relaxiert und eine Intubation ist in über 64% ohne Probleme möglich. Mit ansteigender Dosis wird ein signifikanter Abfall der Atemfrequenz beobachtet, der aber, im Zusammenhang mit venösen Blutgaswerten und der peripherer Sauerstoffsättigung betrachtet, nicht gravierend ist. Der diastolische Blutdruck steigt mit MMK signifikant an. Die Propofolgabe hat auf die Aufwachphase, auch nach Antagonisierung, keinen deutlichen Einfluss. Alle partiellen Antagonisierungsversuche zeigen im Vergleich zur Variante ohne Narkoseaufhebung nur eine Tendenz aber keine signifikante Verkürzung der Aufwachzeit, bzw. der Gesamtnarkosedauer. Die Wiedererlangung des Bewusstseins ist nach Antagonistengabe aber signifikant schneller. Exzitationen und Hyperästhesie treten in Gruppe AF/IV nicht auf, während nur in dieser Gruppe Speicheln beobachtet wird. Für eine Erhebung objektiverer Daten wie Atem- und Herz-Kreislauf Parameter während der Aufwachphase am bereits wachen Tier, wäre Telemetrie eine geeignete Messmethode. Die Kombination mit Flumazenil hat keinen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen Atipamezolgabe, wobei Atipamezol subkutan in dieser Dosierung kaum Wirkung zeigt.

MMK A ist trotz guter kardiovaskulärer Resultate nicht empfehlenswert. Das Verhältnis von Einschlafzeit und Narkosedauer von MMK B und C eignet sich dagegen gut, auch im Hinblick auf die kurative Praxis. Vor allem mit der Option einer Teilantagonisierung stellen diese

Zusammenfassung

beiden Dosierungen eine echte Alternative für kurze, bzw. wenig schmerzhaft Eingriffe (z.B. Zahnreinigung, Scheren, Röntgen, Wundversorgung etc.) zu etablierten Kombinationen dar, ohne das Tier mit einer hohen Dosis zu belasten.

6 SUMMARY

Partial reversible intramuscular midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia in cats – a clinical study

The combination midazolam-medetomidine-ketamine (MMK) is evaluated within a study about oral health care prophylaxis in three increasing doses of 0.5 + 0.01 + 1.0 mg/kg (MMK A), 0.5 + 0.02 + 2.0 mg/kg (MMK B) and 0.5 + 0.03 + 3.0 mg/kg (MMK C), respectively, and compared to an established medetomidine-ketamine (MK D) combination (0.05 + 10.0 mg/kg). Additionally, the dosage of 0.5 + 0.02 + 2.0 mg/kg MMK is used to test two different methods of partial antagonisation: 0.05 mg/kg of atipamezole, administered subcutaneously (A/SC) and intravenously (A/IV), and combined 0.05 mg/kg of atipamezole and 0.05 mg/kg of flumazenil, administered subcutaneously (AF/SC) and intravenously (AF/IV), respectively. 18 cats are randomly assigned up to 8 - 9 times each to the different groups. For premedication they receive 0.04 mg/kg of atropine intramuscularly. The antagonists are given after 68 ± 11 minutes on average.

To complete the complex measurements in the mouth, hypnosis is prolonged using propofol to effect, if necessary. The reached duration of anaesthesia with MMK A, B and C is 30 ± 15 , 45 ± 19 and 68 ± 28 minutes, respectively. Muscle relaxation is good in all groups and intubation is possible without any problems in over 64%. With augmenting dosage a significant decrease of respiratory rate is observed, which is not alarming due to results of venous blood gas analysis and peripheral oxygen saturation. The diastolic blood pressure increases significantly with MMK. Propofol bolus injections do not prolong recovery period, even after reversal. All partial antagonistic protocols show only a tendency but no significant shortening of recovery and total time of immobilisation compared to non-reversed cats. However, state of unconsciousness and sedation is significantly shortened. Excitation and hyperaesthesia does not occur in group AF/IV whereas only in this group salivation is observed. To verify the quality of arousal, telemetry would be a method to get more objective data like respiratory and cardiovascular parameters during recovery in conscious animals. The addition of flumazenil showed no significant difference to atipamezole alone, but subcutaneous administration of atipamezole alone was not sufficient in the dosage used to show an advantage compared to non-reversed cats.

MMK A is not recommended despite satisfactory cardiovascular results. In contrast, the relation induction time and duration of immobilisation of MMK B and C is suitable due to veterinary practice. In conjunction with the possibility of partial reversal, these two dosages are an

Summary

alternative to established combinations for short and less painful operations (e.g. teeth cleaning, shaving, x-rays, wound management etc.), respectively, avoiding cumbering high doses.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
BE	Basenabweichung
BW	Body weight / Körpergewicht
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
DAP	Diastolischer arterieller Blutdruck
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
h	Stunde
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
s.	siehe
s.c.	subkutan
SAP	Systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
SpO ₂	Periphere arterielle Sauerstoffsättigung
u.a.	unter anderem
µg	Microgramm
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

8 TABELLENVERZEICHNIS

Zu 3.1: Seite:

Table 1: Dosages of drugs administered (mg/kg BW)	24
Table 2: Times of anaesthetic stages (in minutes)	25
Table 3: Times of reflexes and behaviour (in minutes)	26
Table 4: Vital parameters compared with preanaesthetic baseline values	27
Table 5: Tendency of blood glucose and venous blood gases compared with references from literature	28

Zu 3.2: Seite:

Table 1: Variables of recovery and total time of immobilization and of the observed normal behaviour during recovery (minutes; mean \pm SD)	36
---	----

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Zu 3.2: Seite:

Figure 1: Variables of the observed adverse behaviour (minutes; mean \pm SD)	37
--	----

10 LITERATURVERZEICHNIS

AKKERDAAS LC, MIOCH P, SAP R, HELLEBREKERS LJ (2001)

Cardiopulmonary effects of three different anaesthesia protocols in cats.

Vet Q 23, 182-186

ALEF M (2005)

Erhöhte Komplikationsrate bei Katzen. Was ist bei der Narkose der Katze besonders zu beachten?

51. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin der DVG, Berlin, Kongresspiegel, 6

ALLEN DG, DYSON DH, PASCOE PJ, O'GRADY MR (1986)

Evaluation of a xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat.

Can J Vet Res 50, 23-26

AMREIN R, LEISHMAN B, BENTZINGER C, RONCARI G (1987)

Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology.

Med Toxicol Adverse Drug Exp 2, 411-429

AMREIN R, HETZEL W, HARTMANN D, LORSCHIED T (1988)

Clinical pharmacology of flumazenil.

Eur J Anaesthesiol Suppl 2, 65-80

AMREIN R, HETZEL W (1990)

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

Acta Anaesthesiol Scand Suppl 92, 6-15

ARNBJERG J (1979)

Clinical manifestations of overdose of ketamine-xylazine in the cat.

Nord Vet Med 31, 155-161

Literaturverzeichnis

BALDY-MOULINIER M, BESSET-LEHMANN J, PASSOUANT P (1975)

Effects of combination alphaxalone and alphadolone, anesthetic derivatives of pregnanedione, on cerebral hemodynamics in cats.

C R Seances Soc Biol Fil 169, 126-131

BECKER K, OECHTERING G (1996)

Die Anästhesie mit Medetomidin und Ketamin bei der Katze.

Kleintierpraxis 41, 249-258

BEGLINGER R, HELLER A, DENAC M (1977)

Anaesthesia in the cat with ketamine-acepromazine: Effect on respiration and circulation.

Schweiz Arch Tierheilkd 119, 347-353

BLUMBERG H, DAYTON HB, GEORGE M, RAPAPORT DN (1961)

N-allylnoroxymorphone: a new potent narcotic antagonist.

Fed Proc 20, 311

BURTON S, LEMKE KA, IHLE SL, MACKENZIE AL (1998)

Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance and fractional clearance of sodium, chloride, potassium and glucose in dogs.

Am J Vet Res 59, 756-761

COURT MH, GREENBLATT DJ (2000)

Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms.

Pharmacogenetics 10, 355-369

CULLEN RK, JONES RS (1977)

Clinical observations on xylazine/ketamine anaesthesia in the cat.

Vet Rec 101, 115-116

Literaturverzeichnis

CURRO TG, OKESON D, ZIMMERMANN D, ARMSTRONG DL, SIMMSONS LG (2004)
Xylazine-midazolam-ketamine versus medetomidine-midazolam-ketamine anaesthesia in captive Siberian tigers (*Panthera tigris altaica*).

J Zoo Wildl Med 35, 320-327

DOBROMYLSKYJ P (1996)

Cardiovascular changes associated with anaesthesia induced by medetomidine combined with ketamine in cats.

J Small Anim Pract 37, 169-172

DODMAN NH (1980)

Complications of Saffan anaesthesia in cats.

Vet Rec 107, 481-483

EGNER B (2002)

Was ist der Normalwert bei Hund und Katze?

In: Egner B (Hrsg.): Blutdruck auf den Punkt gebracht.

Parey Buchverlag, Berlin, 11

ELSBETT K (2004)

Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin C und Epigallocatechingallat in Kombination mit Lactoferrin auf die Zahngesundheit bei der Katze.

Vet Med Diss LMU München

FAGELLA AM, ARONSOHN MG (1993)

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

J Am Vet Med Assoc 1, 56-62

FERRÉ PJ, PASLOSKE K, WHITTEM T, RANASINGHE MG, LI Q, LEFEBVRE HP
(2006)

Plasma pharmacokinetics of alphaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alphaxan-CD RTU.

Vet Anaesth Analg 33, 229-236

FORSYTH S (1995)

Administration of a low dose tiletamine-zolazepam combination to cats.

N Z Vet J 43, 101-103

FRITSCH R, NAGEL ML (1975)

General anaesthesia in cats using Ketamine-Xylazine.

Berl Munch Tierarztl Wochenschr 88, 284-286

GORISSEN S (2004)

Der Einsatz von Lactoferrin und Epigallocatechingallat in der Prophylaxe parodontaler Erkrankungen der Katze.

Vet Med Diss LMU München

HASHIM MA, WATERMAN AE (1991)

Effects of thiopentone, propofol, alphaxalone-alphadolone, ketamine and xylazine-ketamine on lower oesophageal sphincter pressure and barrier pressure in cats.

Vet Rec 129, 137-139

HELLEYER P, MUIR WW 3RD, HUBBEL JA, SALLY J (1988)

Cardiorespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to cats.

Vet Surg 17, 105-110

HENKE J, ROBERTS U, OTTO K, LENDL C, MATIS U, BRILL T, ERHARDT W (1996)

Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl / Clomazepam / Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon / Sarmazenil / Yohimbin beim Meerschweinchen.

Tierarztl Prax 24, 85-87

HENKE J, ERHARDT W (2001)

Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart, 4 und 77-81

HUNKELER W, MOEHLER H, PIERI L, POLC P, BONETTI EP, CUMIN R,
SCHAFFNER R, HAEFELY W (1981)

Selective antagonists of benzodiazepines.

Nature 290, 514-516

ILKIW JE, SUTER CM, FARVER TB, MCNEAL D, STEFFEY EP (1996)

The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam.

J Vet Pharmacol Therap 19, 205-216

ILKIW JE, FARVER TB, SUTER C, MCNEAL D, STEFFEY EP (2002)

The effect of intravenous administration of variable-dose flumazenil after fixed-dose ketamine and midazolam in healthy cats.

J Vet Pharmacol Therap 25, 181-188

ILKIW JE, PASCOE PJ (2003)

Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in cats.

Am J Vet Res 64, 913-917

INGWERSEN W, ALLEN DG, DYSON DH, PASCOE PJ, O'GRADY MR (1988)

Cardiopulmonary effects of a ketamine hydrochloride/acepromazine combination in healthy cats.

Can J Vet Res 52, 1-4

ITTNER J, KRAMER A, ERHARDT W (1985)

Vergleichsuntersuchungen zur Kurzzeitanästhesie mit Alfentanil/Etomidat und Alphaxolon/Alphadolon bei der Katze.

Tierarztl Prax Suppl 1, 132-138

KLOTZ U (1988)

Effects and side effects of benzodiazepines.

Anaesth Intensivther Notfallmed 23, 122-126

KLOTZ U (1988)

Drug interactions and clinical pharmacokinetics of flumazenil.

Eur J Anaesthesiol Suppl 2, 103-108

KLOTZ U, KANTO J (1988)

Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788).

Clin Pharmacokinet 14, 1-12

KO JC, NICKLIN CF, MELENDAZ M, HAMILTON P, KUONEN CD (1998)

Effects of microdose of medetomidine on diazepam-ketamine induced anaesthesia in dogs.

J Am Vet Med Assoc 213, 215-219

KRAFT W (1999)

Klinische Endokrinologie.

In: Kraft W, Dürr UM: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.

5. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 218 und 221

LANGREHR D, ERDMANN W, (1981)

Cardiocirculatory and respiratory effects of the combination of midazolam and ketamine.

Arzneimittelforschung 31, 2269-2273

LEE MJ, CLEMENT JG (1980)

Respiratory depression produced by diazepam in cats: effect of anaesthesia.

Arch Int Pharmacodyn Ther 248, 289-293

LEMKE K (2004)

Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals.

Can Vet J 45, 475-480

LENDL C, HENKE J (2004)

Katze.

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

Schattauer, Stuttgart, 607-628

LUGER TJ, MORAWETZ RF, MITTERSCHIFFTHALER G (1990)

Additional subcutaneous administration of flumazenil does not shorten recovery time after midazolam.

Br J Anaesth 64, 53-58

MACHIN KL, CAULKETT NA (1998)

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

Am J Vet Res 59, 598-602

MARKUS R, PERITZ E, GABRIEL KR (1976)

On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance.

Biometrika 63, 655-660

MENDES GM, SELMI AL (2003)

Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats.

J Am Vet Med Assoc 223, 1608-1613

MERO M, VAINIONPAA S, VASENIUS J, VIHTONEN K, ROKKANEN P (1989)

Medetomidine-ketamine-diazepam anaesthesia in the rabbit.

Acta Vet Scand Suppl 85, 135-137

MIDDLETON DJ, ILKIW JE, WATSON ADJ (1981)

Arterial and venous blood gas tensions in clinically healthy cats.

Am J Vet Res 42, 1609-1611

MOON PF (1997)

Cortisol suppression in cats after induction of anesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination.

Am J Vet Res 58, 868-871

MORGAN DW, LEGGE K (1989)

Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs.

Vet Rec 124, 31-33

PADDLEFORD R, HARVEY R (1999)

Alpha 2 agonists and antagonists.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 29, 737-745

PASCOE PJ, ILKIW JE, FRISCHMEYER KJ (2006)

The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats.

Vet Anaesth Analg 33, 2-7

PHILIP BK, SIMPSON TH, HAUCH MA, MALLAMPATI SR (1990)

Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anesthesia in ambulatory surgery patients.

Anesth Analg 71, 371-376

PYPENDOP B (2005)

Special considerations for anesthesia in cats.

VSR 491/493, 1-17

REVES JG, FRAGEN RJ, VINIK HR, GREENBLATT DJ (1985)

Midazolam: pharmacology and uses.

Anesthesiology 62, 310-324

SELMI AL, MENDES GM, LINS BT, FIGUEREDO JP, BARBUDO-SELMI GR (2003)

Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-ketamine in cats.

J Am Vet Med Assoc 222, 37-41

SENDLER K, LENDL C, HENKE J, OTTO K, MATIS U, MUNDT S, ERHARDT W (1994)

Anesthesia in cats using tiletamine/zolazepam in minimal doses.

Tierarztl Prax 22, 286-290

SHORT TG, GALLETLY DC (1989)

Residual psychomotor effects following reversal of midazolam sedation with Flumazenil
Anaesth Intensive Care 17, 290-297

STELTER A (2001)

Die Anästhesie bei der Katze mit Medetomidin und Ketamin bzw. S-Ketamin - eine klinische Studie.

Vet Med Diss LMU München

TACKE S (1996)

Total intravenous anesthesia (TIVA) with alphaxolon/alphadolon (Saffan) for permanent restraint of two cats with severe dyspnoea.

Tierarztl Prax 24, 484-488

TAYLOR PM, ROBERTSON SA, DIXON MJ, SEAR JW, LASCELLES BD, WATERS C, BLOOMFIELD M (2001)

Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat.

J Vet Pharmacol Therap 24, 391-398

TOBIAS KM, HARVEY RC, BYARLAY JM (2006)

A comparison of four different methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy.

Vet Anaesth Analg 33, 390-398

VÄHÄ-VAHE AT (1990)

Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats.

J Small Anim Pract 31, 193-197

VERSTEGEN J, FARGETTON X, ECTORS F (1989)

Medetomidine/ ketamine anaesthesia in cats.

Acta Vet Scand 85, 117-123

Literaturverzeichnis

VERSTEGEN J, FARGETTON X, DONNAY I, ECTORS F (1990)

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

Vet Rec 127, 424-426

VERSTEGEN J, FARGETTON X, ZANKER S, DONNAY I, ECTORS F (1991)

Antagonistic activities of atipamezole, 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine/ketamine-induced anaesthesia in cats.

Vet Rec 128, 57-60

VIRTANEN R, SAVOLA JM, SAANO V (1989)

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

Arch Int Pharmacodyn Ther 297, 190-204

WALLENSTEIN MC (1979)

Biphasic effect of morphine on cardiovascular system of the cat.

Eur J Pharmacol 59, 253-260

YOUNG LE, JONES RS (1990)

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

J Small Anim Pract 31, 221-224

11 DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt Frau PD Dr. med. vet. J. Henke für die Überlassung des Themas, ihre jederzeit gewährte Hilfestellung in allen Fragen der Durchführung und Veröffentlichung der Studie und für die mehrmalige Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Prof. rer. nat. Dr. med. vet. habil. W. Rambeck danke ich für die freundliche und bereitwillige Übernahme dieser Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt danke ich ganz herzlich für die stets freundliche und tatkräftige Unterstützung.

Den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung Herrn Dr. med. vet. U. Wehr und Frau Dr. med. vet. B. Dobenecker danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung im Oberwiesenfeld.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Cand. med. vet. J. Reinert für ihre freundschaftliche, organisatorische und tatkräftige Hilfe.

Frau Dipl. Math. R. Busch aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München danke ich für die statistische Auswertung des umfangreichen Datenmaterials.

Allen MitarbeiterInnen des Klinikums rechts der Isar danke ich für ihre große Hilfsbereitschaft, insbesondere Frau Dr. med. vet. C. Faltermeier, Frau Dr. med. vet. B. Eisner, Frau Dr. med. vet. E. Eberspächer und den OP-Schwestern. Außerdem den Tierpflegern im Oberwiesenfeld für die freundliche Unterstützung bei Pflege, Haltung und Handling der Katzen.

Frau Dr. med. vet. C. Baumgartner danke ich für ihre Unterstützung und hilfreichen Anmerkungen.

Ferner möchte ich mich bei Frau Dr. med. vet. B. und W. Egner für die wertvolle Hilfe in technischen Fragen rund um Blutdruckmessung und EKG bedanken.

Den ehemaligen Doktorandinnen am Institut für Tierernährung und Diätetik Frau Dr. S. Gorissen und Frau Dr. K. Elsbett danke ich für die gute Zusammenarbeit und das freundschaftliche Arbeitsklima.

Zum Schluss gilt mein herzlichster Dank meiner Mutter, Marion und Alan Jones und allen anderen Freunden ohne deren moralische Unterstützung und Geduld diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

12 CURRICULUM VITAE

Name:	Johanna Katharina Sophie Ebner
Geburtstag und –ort:	25.05.1979 in München
Nationalität:	Deutsch
Eltern:	Barbara Ebner-Tempich, geb. Tempich und Karl Ebner
1985 – 1989	Grundschule am Gotzinger Platz in München
1989 – 1998	Theresia-Gerhardinger-Gymnasium am Anger der Armen Schwestern v.U.L.Fr. in München
Juni 1998	Allgemeine Hochschulreife
1998 – 1999	Freiwilliges ökologisches Jahr (FÖJ) im Schullandheim Bairawies/ Dietramszell
1999 - 2000	Ausbildung zur Tierarzhelferin in der Kleintierpraxis Dr. med. vet. Friederike Hermann in München
2000 - 2006	Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
März 2006	Approbation als Tierärztin
Seit Aug. 2003	Beginn der vorliegenden Dissertation am Zentrum für Präklinische Forschung der Technischen Universität München (TU) am Klinikum rechts der Isar
Seit April 2006	Anstellung als Tierärztin im wissenschaftlich tierexperimentellen Bereich bei Trigen GmbH, Martinsried