

Einfluss von Ketamin auf die Kortisolkonzentration im Plasma von Kälbern

von Patricia Steckeler

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

Einfluss von Ketamin auf die Kortisolkonzentration im
Plasma von Kälbern

von Patricia Steckeler

aus Kiel

München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:
Univ.-Prof. Dr. G. Knubben-Schweizer

Mitbetreuung durch: Dr. M. Metzner, Dr. S. Nüske

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka
Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Tag der Promotion: 06. Februar 2016

Meinen Eltern

„Die Neugier steht immer an erster Stelle
eines Problems, das gelöst werden will.“

Galileo Galilei

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Allgemeinanästhesie beim Rind	2
1.1.	Injektionsanästhesie	3
2.	Ketamin	5
2.1.	Pharmakokinetik.....	6
2.2.	Pharmakodynamik.....	7
2.2.1.	Wirkung auf das zentrale Nervensystem.....	7
2.2.2.	Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem	9
2.2.3.	Wirkung auf das respiratorische System.....	11
2.2.4.	Endokrine Reaktionen nach Ketamin.....	11
2.2.5.	Nebenwirkungen	13
3.	Xylazin.....	13
3.1.	Pharmakokinetik.....	13
3.2.	Pharmakodynamik.....	14
3.2.1.	Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem	14
3.2.2.	Wirkung auf das respiratorische System.....	15
3.2.3.	Endokrine Reaktionen nach Xylazin.....	15
3.2.4.	Nebenwirkungen	16
4.	Kortisol.....	16
III.	MATERIAL UND METHODEN	18
1.	Versuchsziel	18
2.	Tiere.....	18
3.	Material	19
3.1.	Medikamente	19
3.2.	Medikamentenapplikation und Blutentnahme	19
3.3.	Untersuchungs- und Verbrauchsmaterial	19
3.4.	Herzfrequenz-Messung	20
4.	Methode.....	21
4.1.	Versuchsvorbereitungen.....	21

4.2.	Versuchsdurchführung	22
4.2.1.	Blutentnahme	22
4.2.2.	Narkoseüberwachung	23
4.2.3.	Aufwachphase	23
4.2.4.	Abschlussuntersuchung	24
4.3.	Laborparameter	24
4.3.1.	Kortisolbestimmung	24
4.4	Statistische Auswertungen	25
IV.	ERGEBNISSE	26
1.	Einfluss von Ketamin auf den Plasmakortisolspiegel	26
1.1.	Dauer der erhöhten Plasmakortisolspiegel nach Xylazin- und Ketamininjektion	29
2.	Einfluss von Ketamin auf die Herzfrequenz.....	30
3.	Einfluss von Ketamin auf die Aufwachphase	35
V.	DISKUSSION	37
1.	Einfluss von Ketamin auf den Plasmakortisolspiegel	37
1.1.	Bedeutung für das Immunsystem	40
1.2.	Bedeutung für die Schmerzforschung	42
2.	Einfluss von Ketamin auf die Herzfrequenz.....	43
3.	Einfluss von Ketamin auf die Aufwachphase	44
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	46
VII.	SUMMARY	48
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	50
IX.	ANHANG	63
1.	Zusammensetzung der Total-Mixed-Ration für Milchvieh	63
2.	Protokolle	64
X.	DANKSAGUNG	66

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AF	Atemfrequenz
ASV	Aufstehversuch
AU	Anteilnahme an der Umgebung
AWP	Aufwachphase
Az	Aktenzeichen
BL	Wiedereinnahme der stabilen Brustlage
bzw.	beziehungsweise
Kl.	Kortisol
C_{\max}	maximale Konzentration/Kurvenmaximum
C_{\min}	Kurvenminimum
ggr.	geringgradig
HF	Herzfrequenz
HFbasis	Basisherzfrequenz
hgr.	hochgradig
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IL-6	Interleukin-6
KGW	Körpergewicht
KH	1. Kopfbeben
LVG	Lehr – und Versuchsgut
mgr.	mittelgradig
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NaCl	Natriumchloridlösung, 0,9-prozentig
$PaCO_2$	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO_2	Sauerstoffpartialdruck
s.c.	subcutan
siSt	sicheres Stehen
$t_{1/2\alpha}$	initial schneller Abfall (Verteilungsphase) der Halbwertszeit von Ketamin
$t_{1/2\beta}$	langsamere Eliminationsphase der Halbwertszeit von Ketamin
$T_{K1.0}$	Zeitpunkt, bei welchem kein signifikanter Unterschied zwischen dem zugehörigen Plasmakortisolwert und dem Basiswert mehr feststellbar ist
$T_{<K1.0}$	Zeitpunkt, bei welchem der zugehörige Plasmakortisolwert den Basiswert signifikant unterschritten hat
T_{\max}	Zeitpunkt des Kurvenmaximums
T_{\min}	Zeitpunkt des Kurvenminimums
TMR	Total-mixed-Ration

TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
V.	Vena
VWK	Venenverweilkanüle
ZNS	zentrales Nervensystem
ZP	Zeitpunkt

I. EINLEITUNG

Die International Association for the Study of Pain definiert 1979 Schmerz als „...eine unangenehme Sinnes- oder Gefühlswahrnehmung, die mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Schmerz geht stets mit Stress einher, sodass der Organismus auf die negative Empfindung mit einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und des sympathischen Nervensystems reagiert, wodurch es zur Ausschüttung von Kortisol kommt.

Im Rahmen einer Studie zu unterschiedlichen Narkoseverfahren beim Kalb konnten bei Tieren ohne chirurgischen Eingriff unerwartet hohe Kortisolspiegel gemessen werden, die von der verabreichten Menge Ketamin abhängig zu sein schienen (HEFTI, 2010). Die Wirkung von Ketamin auf die Ausschüttung von Kortisol wurde in zahlreichen Studien beim Menschen bewiesen. Ein erhöhter Kortisolspiegel könnte Einfluss auf das Immunsystem und damit die postoperative Heilungsphase haben. Außerdem wird Kortisol in zahlreichen Studien als Biomarker für Nozizeption und / oder Schmerz herangezogen, sodass die Ergebnisse Bedeutung für zukünftige Schmerzstudien haben könnten.

In dieser Studie soll geklärt werden, ob Ketamin auch beim Kalb zu einer Erhöhung des Kortisolspiegels führt, ob diese abhängig von der Ketamindosis ist und wie lange möglicherweise erhöhte Plasmakortisolspiegel bestehen bleiben. Außerdem wird der Einfluss unterschiedlicher Dosierungen von Ketamin auf die durch Xylazin induzierte Bradykardie sowie die Beeinflussung der Aufwachphase untersucht.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Allgemeinanästhesie beim Rind

Der Begriff Anästhesie geht auf das griechische Wort „anaesthesia“ zurück und bedeutet Unempfindlichkeit. Anästhesie kann im zentralen Nervensystem, lokal oder regional durch Medikamente hervorgerufen werden, die die Aktivität von Nervengewebe hemmen, ohne jedoch das Bewusstsein zu beeinträchtigen (THURMON und SHORT, 2007).

Im Gegensatz dazu steht die Narkose, eine Form der Allgemeinanästhesie, die durch Bewusstlosigkeit, zentrale, reversible Ausschaltung der Empfindungs- und Sinneswahrnehmungen und Muskelrelaxation gekennzeichnet ist (AMMER und POTSCHKA, 2010).

Beim Rind treten, bedingt durch die physiologischen Besonderheiten dieser Tierart, spezielle Risiken während einer Allgemeinanästhesie auf. Der Pansen hat bei adulten Milchkühen ein Volumen von über 200 Litern. Durch Druck des Pansens auf das Zwerchfell wird die Atmung beeinträchtigt; das funktionelle Residualvolumen nimmt ab, das Risiko einer Hypoxie durch Behinderung des Gasaustausches steigt. Als Folge treten respiratorische Azidose und Hyperkapnie auf (GREENE, 2003). Durch α 2-Agonisten wie Xylazin oder Detomidin wird eine Atonie des Pansens und der Haube hervorgerufen (RUCKEBUSCH und ALLAL, 1987). Da weiterhin die Futterpartikel aktiv fermentiert werden, kommt es zu starker Blähung des Organs, die ihrerseits das oben beschriebene Problem verstärkt. Durch große Ingestamengen wird außerdem die Wahrscheinlichkeit einer Regurgitation und Aspiration von Futterpartikeln erhöht. Regurgitation kann einerseits aktiv bei leichter Narkose durch Reizung während der Intubation hervorgerufen werden, andererseits passiv durch Relaxation des Ösophagus während tiefer Narkose auftreten (GREENE, 2003). Dadurch wird die Gefahr einer Aspirationspneumonie deutlich erhöht, weshalb eine Intubation empfohlen wird (GREENE, 2003). Um die Inzidenz von Regurgitation und Blähung zu reduzieren, sollten Tiere mit funktionell ausgebildetem Pansen 18 bis 24 Stunden vor einer Allgemeinanästhesie gefastet werden (GREENE, 2003).

Ein weiteres Problem stellt das starke Speicheln dar. Beim Rind wird durch

Anticholinergika nur die Speichelkonsistenz beeinflusst, nicht jedoch die Menge. Der Speichel wird visköser und ist somit schwieriger aus der Trachea zu entfernen (RIEBOLD, 2007). Sinnvoller ist es für den Abfluss des anfallenden Speichels aus der Maulhöhle zu sorgen, beispielsweise durch Überstrecken des Nackens, wenn die Narkose in Rückenlage durchgeführt wird (GREENE, 2003).

Es stehen grundsätzlich drei Möglichkeiten zur Verfügung, eine Allgemeinanästhesie zu erreichen: die Injektions-, die Inhalations- und die Kombinationsanästhesie. Zum Erreichen einer Allgemeinanästhesie beim Rind können in Deutschland derzeit die α_2 -Agonisten Detomidin und Xylazin, das dissoziative Anästhetikum Ketamin und nach Umwidmung das Inhalationsanästhetikum Isofluran verwendet werden.

1.1. Injektionsanästhesie

Im Gegensatz zur Inhalationsanästhesie ist die Injektionsanästhesie weniger aufwändig. Injektionsanästhetika sind aber aufgrund der für die Elimination notwendigen Umverteilung und Biotransformation im Körper schlechter steuerbar als die Inhalationsnarkotika (MUIR, 2007).

Zu den Injektionsanästhetika werden Hypnotika, Sedativa und Analgetika gezählt.

Zu den Hypnotika gehören die Barbitursäurederivate, die Imidazolderivate, das Propofol und das Chloralhydrat. Für das Rind ist jedoch keiner dieser Wirkstoffe zugelassen.

Zu den Sedativa lassen sich die Neuroleptika (Phenothiazine), die Ataraktika (Benzodiazepine) und die α_2 -Adrenozeptoragonisten zuordnen. Für das Rind zugelassen sind Xylazin und Detomidin, jeweils α_2 -Agonisten. Dosisabhängig bewirkt Xylazin eine Depression des ZNS bis hin zum Niederlegen des Tieres. Beim Rind wirkt Xylazin gut sedativ-hypnotisch (LÖSCHER, 2006) sowie stark blutdruck- und herzfrequenzsenkend (CAMPBELL et al., 1979). Es besitzt ebenfalls eine analgetische Komponente, die bei den verschiedenen Spezies unterschiedlich stark ausgebildet ist, wobei das Rind am empfindlichsten reagieren soll (AMMER und POTSCHKA, 2010). Beim Pferd konnte festgestellt werden, dass Xylazin besser bei viszeralen und somatischen Schmerzen hilft als Flunixin, Morphin, Butorphanol und Levorphanol (KALPRAVIDH et al., 1984).

Ketamin wird als dissoziatives Anästhetikum beschrieben und führt zu Analgesie,

oberflächlichem Schlaf und mit steigender Dosierung zu Katalepsie (AMMER und POTSCHKA, 2010). Zudem bewirkt es eine gute somatische Analgesie.

Die Kombination von Xylazin und Ketamin erzielt eine gute Kurzzeitnarkose. Nach Injektion von Xylazin sollte vor Ketaminapplikation eine ausreichende Sedation abgewartet werden (GREENE, 2003). Wird Xylazin allein appliziert, so sinken Puls- und Herzfrequenz, beide steigen jedoch nach Ketaminapplikation wieder an (WATERMAN, 1981). Durch simultane intramuskuläre Injektion von Xylazin und Ketamin bleibt die initiale Bradykardie aus (WATERMAN, 1981).

Die Dauer der Narkose scheint altersabhängig zu sein und wird bei Kälbern mit zunehmendem Alter geringer (WATERMAN, 1981).

Tabelle 1 listet die in der Literatur zu findenden Dosierungen von Xylazin und Ketamin beim adulten Rind und beim Kalb auf.

Tabelle 1: Dosierungen von Xylazin und Ketamin beim adulten Rind und beim Kalb

Autor	Xylazin	Ketamin	Dauer der Narkose
BLAZE et al. (1988)	0,1 mg/kg i.m.	5 mg/kg i.m.*	Nachdosierung nach 45 min
GEHRING et al. (2009)	0,05 mg/kg i.v.	0,1 mg/kg i.v.*	zur Analgesie und leichten Sedation ohne Ablegen des Tieres
KUMAR und SINGH (1979)	0,22 mg/kg i.m.	11 mg/kg i.m.**	40-45 min
RINGS und MUIR (1982)	0,088 mg/kg i.m.	4,4 mg/kg i.m.*	55,7 +/- 10,4 min
TADMOR et al. (1979)	0,22 mg/kg i.m. bzw. 0,05 mg/kg i.v.	1,5-4,6 mg/kg i.v.**	keine Angabe
WATERMAN (1981)	0,2 mg/kg i.m.	5 mg/kg i.v. **	20 min
	0,2 mg/kg i.m.	10 mg/kg i.m. **	23,5 +/- 1,8 min
	0,2 mg/kg i.m.	10 mg/kg i.m.*	37 +/- 3,4 min
WATERMAN (1984)	0,2 mg/kg i.m.	5 mg/kg i.v.**	22,3 +/- 2,5 min 18,3 +/- 3,8 min
Herstellerangaben (Ursotamin®)	0,14 mg/kg i.v.	3-5 mg/kg i.v.	
	0,2 mg/kg i.v.	7-10 mg/kg i.m	

*Injektion gleichzeitig mit Xylazin

**Injektion 10 – 20 Minuten nach Xylazininjektion

2. Ketamin

Ketamin ist ein dissoziatives Anästhetikum mit der chemischen Bezeichnung (RS)-(+)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(methyl-amino)-cyclohexan-1-on und der in Abbildung 1 dargestellten Strukturformel.

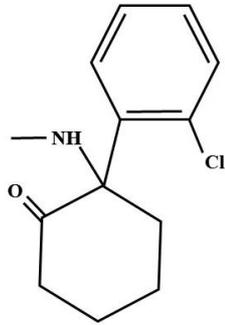


Abbildung 1: Strukturformel von Ketamin

Ketamin wurde 1960 erstmals aus Phencyclidin synthetisiert. 1965 wurde die erste klinische Studie zu Ketalar[®] veröffentlicht (DOMINO et al., 1965). Ketamin führt zu Katalepsie, leichter Sedation und starker Analgesie (CORSSSEN und DOMINO, 1966).

In der Veterinärmedizin liegt Ketamin als 10%ige wässrige Lösung (Ursotamin[®]) vor. Ketamin ist ein Razemat aus den zwei Enantiomeren S(+)- und R(-)-Ketamin, wobei beim Menschen das rechtsdrehende S(+)-Ketamin die 3,4-fache anästhetische und analgetische Potenz des R(-)-Enantiomers und die zweifache Potenz des Razemats besitzt (WHITE PF, 1980). Unter S(+)-Ketamin kommt es zu einer deutlich verkürzten Aufwachzeit im Vergleich zum Razemat (ADAMS et al., 1992). Bei gleicher Trauminzidenz konnte bei Patienten in der Humanmedizin eine höhere Akzeptanz des S(+)-Ketamins festgestellt werden (WHITE PF, 1980; ADAMS et al., 1992). Ketanest-S[®] wird in der Humanmedizin in Deutschland als Notfallmedikament eingesetzt und beinhaltet nur das S(+)-Enantiomer.

Wird Ketamin in subanästhetischen Dosen bei einem multimodalem Schmerzmanagement verabreicht, wird postoperativer Hyperalgesie vorgebeugt (MENIGAUX et al., 2001).

2.1. Pharmakokinetik

Ketamin ist beim Rind und Kalb i.v. und i.m. applizierbar (Herstellerangaben Ursotamin®). Ketamin kann mit oder ohne vorangehende Sedation mit Xylazin (0,05 bis 0,1 mg/kg i.v. oder 0,2 mg/kg i.m.) in einer Dosierung von 2,0 bis 5,0 mg/kg i.v. bzw. bis 11 mg/kg i.m. verabreicht werden (KUMAR und SINGH, 1979; TADMOR et al., 1979; WATERMAN, 1981, 1984; LIN, 2007) (Tabelle 1).

Nach i.v. Applikation tritt innerhalb von einer Minute die Wirkung ein. Nach i.m. Applikation kommt es nach drei bis zehn Minuten zum Wirkungseintritt (AMMER und POTSCHKA, 2010). Die Wirkdauer ist abhängig von Dosis, Applikationsart und Prämedikation. So hält die Anästhesie bei mit Xylazin prämedizierten weiblichen Kälbern signifikant länger an als bei nicht prämedizierten ($9,8 \pm 1,7$ min vs. $22,3 \pm 2,5$ min) (WATERMAN, 1984).

Das Proteinbindungsverhalten von Ketamin ist tierartspezifisch. Beim Pferd und Hund beträgt die Plasmaproteinbindung ca. 50 % (KAKA et al., 1979; KAKA und HAYTON, 1980).

Die Aufnahme von Ketamin in die meisten Gewebe sowie der Metabolismus in einigen Geweben sind enantioselektiv (EDWARDS und MATHER, 2001). Ketamin ist stark lipophil, sodass es zu einer schnellen Umverteilung aus dem Plasma in andere Gewebe kommt (WRIGHT, 1982). Bei der Ratte wird im Gehirn bereits nach weniger als einer Minute nach Injektion ein Konzentrationspeak erreicht, der 6,5-fach höher ist als die Konzentration im Plasma (COHEN et al., 1973).

Norketamin, der erste Metabolit von Ketamin, kann innerhalb der ersten zwei Minuten nach Ketamininjektion im Plasma erfasst werden. (WATERMAN, 1984)

Dissoziative Anästhetika werden einer extensiven hepatischen Biotransformation unterzogen. Tiere mit signifikanter hepatischer Dysfunktion metabolisieren Ketamin langsamer als gesunde Tiere (LIN, 2007). Ketamin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (CHANG und GLAZKO, 1974), wobei nach 20 Minuten ein Konzentrationspeak von Ketamin im Urin erreicht wird, der über zwei Stunden anhält (WATERMAN und LIVINGSTON, 1978a). Als Hauptmetaboliten im Harn treten die Metaboliten II und III auf (WATERMAN und LIVINGSTON, 1978a). Tiere mit renaler Dysfunktion oder Obstruktion der harnableitenden Wege haben verlängerte Narkosezeiten bei Applikation größerer

Mengen an Ketamin.

Bei mit Xylazin prämedizierten weiblichen Kälbern ist die durchschnittliche Plasmaclearance halb so groß wie bei nicht prämedizierten, während die Werte von prämedizierten männlichen Kälbern kaum von den Werten der nicht prämedizierten weiblichen Kälber abweichen (WATERMAN, 1984). Bei drei Wochen alten Ratten konnte ein Unterschied in der Narkosezeit zwischen männlichen und weiblichen Tieren festgestellt werden. Weibliche Tiere schlafen signifikant länger als männliche (WATERMAN und LIVINGSTON, 1978b). Im Plasma der weiblichen Tiere ist die Konzentration von Metabolit I signifikant höher als bei den männlichen, während die Konzentration von Metabolit II bei männlichen Tieren höher ist (WATERMAN und LIVINGSTON, 1978b). Außerdem wird durch die Prämedikation mit Xylazin das Verteilungsvolumen von Ketamin signifikant reduziert (WATERMAN, 1984).

Bezüglich der Halbwertszeit finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur, die durch Alter der Tiere, Rasse, Prämedikation und Dosierung bedingt sein können. WATERMAN (1984) beschreibt einen initial schnellen Abfall (Verteilungsphase) mit 6,9 Minuten, gefolgt von einer langsamen Eliminationsphase mit 60,5 Minuten. Diese unterscheiden sich nicht signifikant zwischen prä- und nicht prämedizierten Kälbern. Dem entgegen kommt GEHRING et al. (2009) zu einer Ketaminhalbwertszeit von $29,37 \pm 4,53$ Minuten und einer Norketaminhalbwertszeit von $15,54 \pm 2$ Minuten. Nach acht Stunden ist Ketamin zum letzten Mal im Plasma messbar mit einer Konzentration von ca. 25 ng/ml, in der Milch nach 24 bis 48 Stunden (SELLERS et al., 2010). Die Autoren geben eine Plasmaeliminationshalbwertszeit ($t/2_{\beta}$) von $1,8 \pm 0,5$ Stunden an.

Während die Aufwachphase bei Plasmaketaminkonzentrationen von rund 1 µg/ml beginnt (WATERMAN und LIVINGSTON, 1978a), ist Bewegung als Antwort auf Schmerz noch bei Plasmakonzentrationen von 2-2,5 µg/ml zu beobachten (WATERMAN, 1984).

2.2. Pharmakodynamik

2.2.1. Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Ketamin bewirkt eine dissoziative Anästhesie durch Hemmung thalamokortikaler

Bahnen bei gleichzeitiger Erregung des limbischen Systems (AMMER und POTSCHKA, 2010). Dosisabhängig führt es zu Bewusstlosigkeit und Analgesie. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) konnte gezeigt werden, dass schmerzreduzierende Plasmakonzentrationen von 200 ng/ml Ketamin die Insularcortex- und Thalamusaktivität reduzieren, welche normalerweise durch Schmerzreize aktiviert werden (ROGERS et al., 2004). Durch intravenöse Applikation subanästhetischer Dosen von Ketamin konnte eine dosisabhängige verminderte Schmerzwahrnehmung in Verbindung mit Reduktion der zerebralen Aktivierung gezeigt werden (SPRENGER et al., 2006). Magnesium und Ketamin addieren in Kombination ihre Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, weshalb beide Moleküle zusammen analgetischer wirken als alleine (LIU et al., 2001).

Ketamin wirkt an den NMDA-Rezeptoren und entfaltet so seine anästhetische Wirkung (YAMAMURA et al., 1990). Ketamin und Magnesium sind nicht-kompetitive Antagonisten am NMDA-Rezeptor (LIU et al., 2001). Dieser nicht-kompetitive Antagonismus führt zu Blockade von Ionenströmen und ist für die spezifischen Wirkungen des Ketamins verantwortlich (AMMER und POTSCHKA, 2010). Daneben sind aber auch noch Glutamat-unabhängige Wirkungen beschrieben.

Damit dissoziative Anästhetika binden können, muss der Rezeptorkanal zuvor aktiviert bzw. geöffnet werden (HUETTNER und BEAN, 1988; MACDONALD et al., 1991). Glycin potenziert die Wirkung von NMDA-Agonisten durch Erhöhung der Frequenz der Kanalöffnungen (JOHNSON und ASCHER, 1987). Die Rezeptorblockade ist spannungsabhängig. So verringert Magnesium die Blockade durch dissoziative Anästhetika bei positivem Membranpotential und die Abdiffusion von Ketamin vom Rezeptor wird beschleunigt (HUETTNER und BEAN, 1988; MACDONALD et al., 1991). Bei neuronaler Depolarisation wird die negative Ladung, die das Magnesium-Ion in Position hält, vermindert, sodass das Ion freigesetzt werden kann. Dadurch wird der Tunnel für Kalziumstrom frei (MION und VILLEVIEILLE, 2013). Die Bindung von Ketamin an den NMDA-Rezeptor ist vom extrazellulären pH abhängig (MACDONALD et al., 1991).

Ketamin blockiert den offenen Kanal und reduziert dadurch die mittlere Öffnungszeit des Kanals. Gleichzeitig senkt es die Frequenz der Kanalöffnungen

durch allosterische Mechanismen (ORSER et al., 1997). Die Bindungsaffinität für die Phencyclidin-Bindungsstelle ist für S-Ketamin deutlich höher als für das Razemat (HOLLMANN et al., 2001; LIU et al., 2001). Dadurch lässt sich erklären, dass die analgetischen und anästhetischen Effekte des S-Ketamins deutlich höher sind als die des Razemats. Durch Ketamin wird die Verstärkung von wiederholten Stimuli geschwächt (sogenanntes wind-up, Sensibilisierung des ZNS) (ARENDE-NIELSEN et al., 1995; GUIRIMAND et al., 2000). Außerdem können durch subanästhetische Dosen von Ketamin postoperative Dosen von Morphin gesenkt und die Wundhyperalgesie reduziert werden (DE KOCK et al., 2001).

Ketamin bindet an Phencyclidin-Rezeptoren sowie mit geringerer Affinität an muskarinerge Rezeptoren (HUSTVEIT et al., 1995). Die Autoren gehen davon aus, dass der analgetische Effekt von Ketamin über die Phencyclidin-Rezeptoren mediiert wird. Es konnte auch eine agonistische Wirkung an kappa-Rezeptoren nachgewiesen werden (HUSTVEIT et al., 1995). Diese ist jedoch nicht durch Naloxon antagonisierbar, weshalb nur einige psychomimetische Effekte während der Aufwachphase auf die Bindung von Ketamin an kappa-Opioidrezeptoren zurückgeführt werden (HUSTVEIT et al., 1995).

Einige Nachwirkungen von Ketamin ähneln dem sogenannten „anticholinergischen Syndrom“. Diese können durch Physostigmin antagonisiert werden (TORO-MATOS et al., 1980). An Ratten konnte gezeigt werden, dass Physostigmin die Narkosezeit verkürzt und die Dauer der Ataxie in der Regenerationsphase verringert, jedoch der analgetische Effekt unbeeinflusst bleibt (MIMURA et al., 1990).

2.2.2. Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem

Ketamin wirkt direkt myokardial depressiv, eine klinische Signifikanz scheint aber unwahrscheinlich (CHAMBERLAIN et al., 1981). Am isolierten Herzmuskel der Ratte konnte ein antiarrhythmischer Effekt von Ketamin festgestellt werden (GOLDBERG et al., 1970). Die Autoren gehen davon aus, dass negativ inotrope Effekte in vivo nur durch sehr hohe intravenöse Dosen erreicht werden können und Ketamin bei einer klinischen Dosierung von 1 bis 2 mg/kg sicher in Bezug auf die Kontraktilität des Herzens ist.

Beim Menschen führt Ketamin zu einem Anstieg der Herzfrequenz (+28%) sowie

zu steigendem systolischem und diastolischem Blutdruck (+28% bzw. 17%) (APPEL et al., 1979). Die Autoren führen diese kardiovaskuläre Stimulation auf sympathoneuronale und sympathoadrenale Aktivität zurück. Am isolierten Rattenherz konnte gezeigt werden, dass Ketamin die neuronale und extraneuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin hemmt (SALT et al., 1979). Bei Ziegen wurde ein Anstieg des Herzzeitvolumens, der Herzfrequenz und des Blutdrucks beobachtet. Hingegen wurden keine kardiovaskulären Veränderungen oder Veränderungen des Blutgases bei mit Pentobarbital vorbehandelten Patienten festgestellt (IVANKOVICH et al., 1974). Diese Ergebnisse unterstützen laut der Autoren die Annahme, dass Ketamin periphere sympathomimetische Effekte primär durch Stimulation von ZNS-Strukturen hervorruft, die aufgehoben werden, wenn diese Strukturen zuvor durch Pentobarbital unterdrückt werden. Auch Propofol hebt die kreislaufstimulierenden Effekte von Ketamin (niedrig dosierte S-Ketaminboli) auf (TIMM et al., 2008). Dexmetomidin kann die durch Ketamin hervorgerufene kardiopulmonäre Stimulation schwächen (LEVANEN et al., 1995). Zusammen mit Detomidin und Midazolam führt Ketamin ebenfalls zu einer sinkenden Herzfrequenz (KILIC, 2008). Beim Kalb bleiben nach intramuskulärer Applikation von 0,088 mg/kg Xylazin mit 4,4 mg/kg Ketamin der mittlere pulmonäre arterielle Blutdruck sowie der zentralvenöser Druck, die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen unverändert; der mittlere arterielle Blutdruck sinkt signifikant innerhalb von 15 Minuten nach Medikamentenapplikation ab (RINGS und MUIR, 1982).

Hingegen wurde an isolierten innervierten und nicht innervierten Embryo-Hühnerherzen beobachtet, dass Ketamin Stärke und Frequenz der Herzschläge dosisabhängig senkt (BERRY, 1974). Atropin, Phentolamin oder Propranolol beeinflussen die Aktivität von Ketamin nicht; das innervierte Herz wurde von Noradrenalin und Tyramin stimuliert. Ein direkter Effekt auf das Myokard wird diskutiert (nicht über cholinerge Rezeptoren oder alpha- oder beta-Rezeptoren).

Bei Hunden konnte zunächst ein Abfall des arteriellen Blutdruckes gefolgt von Tachykardie und Blutdruckanstieg gezeigt werden. Gleichzeitig konnte ein erhöhter Katecholaminspiegel im Blut nachgewiesen werden (LUNDY et al., 1973).

2.2.3. Wirkung auf das respiratorische System

Dosisabhängig führt Ketamin zu Atemdepression. Trotz Erhaltung der meisten Schutzreflexe sowie der Laryngeal- und Pharyngealreflexe ist eine endotracheale Intubation leicht möglich (RIEBOLD, 2007).

Zusammen mit Xylazin i.m. folgt beim Kalb ein schneller Anstieg der Atemfrequenz, wobei der PaCO₂ steigt, was auf eine Hypoventilation zurückzuführen ist (BLAZE et al., 1988). Innerhalb von 15 Minuten nach Injektion entwickelt sich durch die Hypoventilation eine arterielle Hypoxämie sowie eine respiratorische Azidose (BLAZE et al., 1988). RINGS und MUIR (1982) beobachten eine signifikante Atemfrequenzerhöhung 15 Minuten nach Applikation von Xylazin/Ketamin, wobei der PaO₂ signifikant abfällt nach Applikation von Xylazin und Ketamin i.m. Die Autoren beschreiben ein schnelles Atemmuster mit periodischer Apnoe. Wird Ketamin zusammen mit Detomidin und Midazolam i.v. gegeben, so wird ebenfalls eine steigende Atemfrequenz beobachtet (KILIC, 2008). Innerhalb von 5 Minuten nach Injektion steigt der PaCO₂ signifikant bei gleichzeitig niedrigerem PaO₂ und arteriellem pH (KILIC, 2008).

2.2.4. Endokrine Reaktionen nach Ketamin

Aus Untersuchungen beim Menschen ist bekannt, dass Ketamin zu einem Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen im Plasma führt (ADAMS et al., 1992). Die Adrenalinwerte erreichen innerhalb von 5 Minuten nach Injektion den Höhepunkt (doppelter Normwert) und nach 30 Minuten wieder die Ausgangswerte. Die Noradrenalinwerte überschreiten den Normbereich nur geringfügig und nehmen bereits 5 Minuten nach Injektion kontinuierlich wieder ab. Verantwortlich für die Zunahme der Katecholamine im Plasma ist vermutlich eine Hemmung der Wiederaufnahme der Katecholamine aus dem Plasma (SALT et al., 1979; LUNDY et al., 1986), die ihrerseits zu einer vermehrten Ausschüttung von Kortisol führt. Die Hemmung der Wiederaufnahme der Katecholamine ist stereospezifisch: Beide Ketamin-Isomere können die neuronale Aufnahme hemmen, während die extraneuronale Wiederaufnahme nur durch das S(+)-Isomer gehemmt wird (LUNDY et al., 1986).

Des Weiteren bewirkt Ketamin eine Ausschüttung von ACTH (ADAMS et al., 1992), welches zu Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde führt

(ADAMS, 1997; BORNSCHEUER et al., 1997).

Auch bei Ziegen kann ohne chirurgischen Eingriff ein Anstieg des Plasmakortisolspiegels nach intravenöser Ketamininjektion zusammen mit Xylazin und / oder Propofol beobachtet werden (OKWUDILI et al., 2014).

Beim Menschen führt Ketamin bei operativen Eingriffen zu deutlichen Anstiegen von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma (APPEL et al., 1979) sowie zu einem Anstieg von ACTH und Kortisol im Plasma (OYAMA et al., 1970), der auch in Kombination mit Midazolam zu beobachten ist (SEITZ et al., 1988). Hingegen beobachteten DOENICKE et al. (1992), dass in Kombination mit Midazolam der Anstieg beider Katecholamine nahezu vollständig unterdrückt werden kann. Nur ein leichter Anstieg innerhalb des Normbereichs kann verzeichnet werden, während ohne Midazolam Anstiege bis zum 10-fachen des Normwertes innerhalb der ersten 8 Minuten beobachtet werden. Auch die Plasmakortisolwerte zeigen nur geringe Veränderungen in Kombination mit Midazolam. Bei einer Kombination von Ketamin mit Diazepam konnte keine signifikante sympathische Stimulation festgestellt werden (KUMAR et al., 1978).

Kortisol, Blutzucker und Herzfrequenz steigen beim Menschen bereits vor Operationsbeginn bei einer Ketaminnarkose signifikant an. Während der Operation ist jedoch kein Unterschied zur Inhalationsnarkose mit Thiopentan und Halothan feststellbar (LACOUMENTA et al., 1984), sodass die Autoren davon ausgehen, dass eine adäquate metabolische Reaktion des Organismus auf den chirurgischen Eingriff gegeben ist. Hingegen vermuten DU et al. (2011), dass endokrin-metabolische und entzündliche Reaktionen des Körpers auf laparoskopische Eingriffe teilweise durch präoperative Ketaminapplikation abgeschwächt werden, wodurch aber eine bessere postoperative Analgesie erreicht werden soll. Im septischen Mausmodell und in humanem Vollblut (in vitro) konnte gezeigt werden, dass Ketamin protektive Effekte durch Unterdrücken der Produktion von proinflammatorischen Cytokinen wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) ausübt (KAWASAKI et al., 1999; MAZAR et al., 2005).

Ketamin in Kombination mit einem Lokalanästhetikum (Ropivacain 0,2 %) zur Kaudalanästhesie senkt bei Kindern den perioperativen Stresshormonspiegel und verlängert die Dauer der postoperativen Analgesie (AKBAS et al., 2005).

2.2.5. Nebenwirkungen

In hohen Dosierungen führt Ketamin zu tonisch-klonischen Krämpfen und Zittern der Muskulatur. Bei Ziegen produzieren zentral applizierte hohe Dosen an Ketamin Rastlosigkeit, ziellose Kopfbewegungen und Speicheln (IVANKOVICH et al., 1974). Beim Menschen wird speziell in der Aufwachphase von Halluzinationen, Albträumen und vom Gefühl des Schwebens berichtet. Das S(+)-Ketamin ist hinsichtlich der Nebenwirkungen während der Aufwachphase dem Razemat deutlich überlegen (ADAMS et al., 1992).

3. Xylazin

Xylazin ist ein α_2 -Agonist und führt dosisabhängig zu Sedation, Muskelrelaxation und Analgesie (CLARKE und HALL, 1969). Es kann beim Rind i.m. (0,05-0,3 mg/kg) oder i.v. (0,016-0,1 mg/kg) alleine oder in Kombination mit Ketamin oder Lokalanästhetikum verwendet werden (Herstellerangaben). Xylazin ist ein Imidazolderivat, abgeleitet von Clonidin, mit starker zentral blutdrucksenkender Wirkung (AMMER und POTSCHKA, 2010). Rinder reagieren deutlich empfindlicher auf Xylazin als andere Tierarten. So reicht beim Rind ein Zehntel der Dosis des Pferdes, um eine tiefe Sedation zu erreichen (HOPKINS, 1972).

3.1. Pharmakokinetik

Xylazin wird nach i.m. Injektion schnell absorbiert und biotransformiert. Die Verteilungsphase hat eine Halbwertszeit zwischen 1,2 Minuten beim Rind und 5,9 Minuten beim Pferd (GARCIA-VILLAR et al., 1981). Die Eliminations-Halbwertszeiten liegen zwischen 22 Minuten beim Schaf und 50 Minuten beim Pferd, beim Kalb beträgt sie 36 Minuten (GARCIA-VILLAR et al., 1981). Die schnelle Elimination wird auf den intensiven Metabolismus zurückgeführt. Mehr als 20 Metaboliten konnten festgestellt werden (DUHM et al., 1969). GARCIA-VILLAR et al. (1981) vermuten, dass Rinder schnell langwirksame Metaboliten produzieren und die spezifische Sensibilität mit der Metabolisierung zusammenhängt. Xylazin kann nach drei Tagen nicht mehr im Gewebe und nach 12 Stunden nicht mehr in der Milch nachgewiesen werden (DELEHANT et al., 2003).

3.2. Pharmakodynamik

Xylazin wirkt an α_2 -Adrenozeptoren, deren endogener Ligand Noradrenalin ist. Die Rezeptoren können prä- und postsynaptisch in neuronalen und extraneuronalen Geweben sowie im Endothel vorkommen (LEMKE, 2007). Die zentrale Stimulation von α_2 -Rezeptoren bewirkt eine Sedation, eine verminderte Lokomotion und eine Hemmung bedingter Reflexe (DOHERTY, 1988). Die sedierende Wirkung wird durch Stimulation von postsynaptischen alpha-adrenergen Rezeptoren im Locus coeruleus oder supraspinaler Autorezeptoren hervorgerufen (LEMKE, 2007). Beim Rind wirkt Xylazin gut sedativ-hypnotisch (LÖSCHER, 2006). Die analgetische Komponente ist bei den verschiedenen Spezies unterschiedlich stark ausgebildet, wobei das Rind am empfindlichsten reagieren soll (AMMER und POTSCHKA, 2010). Beim Pferd konnte festgestellt werden, dass Xylazin besser bei viszeralen und somatischen Schmerzen hilft als Flunixin, Morphin, Butorphanol und Levorphanol (KALPRAVIDH et al., 1984). Eine analgetische Wirkung von Clonidin über Freisetzung endogener Opiode wird ebenfalls vermutet (MASTRIANNI et al., 1989).

3.2.1. Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem

Xylazin wirkt beim Rind stark blutdruck- und herzfrequenzsenkend (CAMPBELL et al., 1979; PICALET et al., 2004). Bei i.v. oder i.m. Applikation wird bei den meisten Spezies zunächst eine kurz anhaltende (eine bis drei Minuten) Hypertension gefolgt von einer länger andauernden Hypotension und Bradykardie beobachtet (KERR et al., 1972; KLIDE et al., 1975; AZIZ und CARLYLE, 1978). Während des initialen Blutdruckanstiegs beobachten mehrere Autoren beim Pferd einen AV-Block 2. Grades, der aber mit sinken des Blutdrucks wieder verschwindet (CLARKE und HALL, 1969; KERR et al., 1972; WAGNER et al., 1991). Auch beim Schaf kann während der ersten drei bis fünf Minuten ein AV-Block 2. Grades festgestellt werden (AZIZ und CARLYLE, 1978). Als Ursache hierfür wird ein erhöhter Vagotonus vermutet. Xylazin senkt die Sympathikusaktivität und fördert die vagale und Barorezeptor-Aktivität (ANTONACCIO et al., 1973), worauf die Bradykardie und Hypotension zurückgeführt werden können (GREENE und THURMON, 1988). Wird Kälbern Xylazin i.m. verabreicht, so kann der oben beschriebene biphasische Verlauf nicht festgestellt werden. Zwar sinkt die Herzfrequenz um 20 bis 30 % und der arterielle Blutdruck um 10 %, jedoch ohne initialen Anstieg (CAMPBELL et al.,

1979). Das Fehlen des biphasischen Verlaufs geht wahrscheinlich mit einer langsameren Absorption einher und damit geringerer Stimulation peripherer α -Rezeptoren, wobei die zentral medierte Sympathikusaktivität verringert ist. Das Herzzeitvolumen wird für 30 Minuten nach Xylazinadministration bei Kälbern gesenkt (CAMPBELL et al., 1979). Es wird ebenfalls initial als Folge der Bradykardie und des erhöhten Gefäßwiderstandes gesenkt, kehrt aber nach 15 Minuten zurück zur Baseline (CAMPBELL et al., 1979).

3.2.2. Wirkung auf das respiratorische System

Xylazin führt beim Rind zu Verminderung der Atemfrequenz (LEMKE, 2007) (CLARKE und HALL, 1969). Die Atmung wird tiefer, manchmal auch angestrengt und vor allem während der Aufwachphase kann Schnarchen beobachtet werden (CLARKE und HALL, 1969). Arterieller pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck und Baseexcess sinken ebenfalls, es kommt zu Hypoxämie und Hyperkapnie (PICAVET et al., 2004). Bei Hund und Pferd sinkt die Atemfrequenz ebenfalls, jedoch bleiben arterieller pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck und Kohlenstoffdioxidpartialdruck unbeeinflusst (KERR et al., 1972; KLIDE et al., 1975; WAGNER et al., 1991). Beim Schaf kommt es während der ersten Minuten zu einem Atemstillstand mit herabgesetztem Sauerstoffpartialdruck und erhöhtem Kohlendioxidpartialdruck bei gleichbleibendem pH (AZIZ und CARLYLE, 1978).

Idazoxan kann sowohl die sedierende Wirkung als auch die respiratorische und kardiovaskuläre Depression bei Kälbern antagonisieren (DOHERTY et al., 1987). Atipamezol wird ebenfalls als ein guter Antagonist bei mit Xylazin oder Medetomidin sedierten Kälbern beschrieben (RIOJA et al., 2008). Sowohl Idazoxan als auch Atipamezol sind in Deutschland allerdings nicht zugelassen für das Rind.

3.2.3. Endokrine Reaktionen nach Xylazin

Xylazin hat beim Beagle keinen Einfluss auf die Kortisolausschüttung (AMBRISKO und HIKASA, 2002). Gleichzeitig stellen die Autoren eine dosisabhängige Hemmung der Noradrenalinfreisetzung und Lipolyse sowie einen dosisunabhängigen Anstieg des Glukosespiegels fest. Dosisabhängig kommt es zu einer α_2 -Rezeptor medierten Hemmung der Insulinfreisetzung von beta-Zellen des Pankreas und somit zu einer transienten Hypoinsulinämie und Hyperglykämie

(HSU und HUMMEL, 1981). Diese kann durch Yohimbin und Phentolamin abgeschwächt oder unterdrückt werden.

Bei Kälbern kann ein leichter jedoch nicht signifikanter Anstieg des Plasmakortisolspiegels nach Medetomidin festgestellt werden (RANHEIM et al., 2000). Bei adulten Rindern stellen die Autoren einen signifikanten Anstieg des Plasmakortisolspiegels nach Medetomidininjektion fest. Hingegen stellt RIZK et al. (2012) signifikant niedrigere Kortisolspiegel bei mit Xylazin sedierten Kühen im Vergleich zu unsedierten Kühen fest.

3.2.4. Nebenwirkungen

Bei Rindern und Schafen werden die zyklischen Kontraktionen von Haube und Pansen inhibiert, was die Gefahr einer Regurgitation steigert (RUCKEBUSCH und ALLAL, 1987). Durch α_2 -Antagonisten kann diesen Gefahren entgegengewirkt werden. Des Weiteren kann eine erhöhte Urinproduktion sowie ein vermehrter Harnabsatz und Glukosurie beim Rind festgestellt werden (THURMON et al., 1978), weshalb bei Rindern mit Harnwegsbehinderung oder Dehydratation auf Xylazin verzichtet werden sollte. Bei Kühen kommt es zu einem gesteigertem Myometriumtonus und intrauterinem Druck (LEBLANC et al., 1984).

4. Kortisol

Die Kortisolausschüttung unterliegt einer zirkadianen Rhythmik (0,4-10 ng/l), die sich bei Kälbern ab dem 3. Lebensmonat ausbildet (THUN, 1987). Diese weist jedoch starke individuelle Unterschiede auf und kann durch Stress überlagert werden. Die höchsten Werte können morgens und tagsüber, die niedrigsten abends und nachts gemessen werden (THUN, 1987). Bei neugeborenen Kälbern treten initial sehr hohe Kortisolschübe auf (bis 100 ng/l), die bereits ab dem 4. Lebenstag physiologische Werte unter 10 ng/l erreichen (THUN, 1987). BURDICK et al. (2009) beobachten einen Rückgang der Plasmakortisolkonzentration über 14 Tage. Ruhige weibliche Kälber haben eine geringere Plasmakortisolkonzentration als temperamentvolle, während temperamentvolle Bullen geringere Plasmakortisolkonzentrationen als ruhige Bullen aufweisen (BURDICK et al., 2009). HICKEY et al. (2003) stellen keine Geschlechtsabhängigkeit der Kortisolwerte fest.

Als physiologische Plasmakonzentration von Kortisol finden sich Werte um die 4 ng/ml (entspricht 11,11 nmol/l) (BOANDL et al., 1989; VEISSIER et al., 2001; BURDICK et al., 2009) für Kälber bis zu einem Alter von 16 Wochen. In diesem Bereich liegen auch die von HEFTI (2010) ermittelten Basalwerte (10,4 nmol/l). Für 10 Monate alte Zebu-Bullenkälber werden Werte von 31 bis 36 nmol/l für ruhige und mittelruhige Tiere bis hin zu 66 nmol/l für temperamentvolle Tiere angegeben (BURDICK SANCHEZ et al., 2014). Auch bei männlichen Anguskälbern im Alter von 4 bis 6 Monaten kann ein Basiskortisolwert von $73,01 \pm 10,07$ nmol/l festgestellt werden (COETZEE et al., 2008), wobei hier am Ende der Studie Werte um die 15 nmol/l erreicht werden. Mögliche Unterschiede sind vermutlich auf Rasse, Alter, Tageszeit, Geschlecht und Labormethode zurückzuführen. Auch Stress beim Handling hat einen starken Einfluss auf die Kortisolkonzentration (BOANDL et al., 1989; LOCATELLI et al., 1989; WOHLT et al., 1994). Das abrupte Absetzen der Kälber von der Milchtränke hat keinen Einfluss auf die Plasmakortisolkonzentration (HICKEY et al., 2003). Hingegen führt die Reduzierung von Platz zu Stress bei Kälbern (GRASSO et al., 1999).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchsziel

Ziel dieser Studie soll es sein, die Auswirkung von Ketamin auf die Kortisolausschüttung beim Kalb zu untersuchen. Des Weiteren soll der Einfluss von Ketamin auf die Aufwachphase und auf die durch Xylazin induzierte Bradykardie untersucht werden.

2. Tiere

Die Versuche fanden am Lehr- und Versuchsgut (LVG) Oberschleißheim der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von November 2013 bis Oktober 2014 statt und wurden von der Regierung von Oberbayern unter Az.: 55.2-1-54-2532-132-12 genehmigt. Sie umfassten 44 Tiere, wobei ein Tier als Vorversuchstier diente, eines wegen Fieber am Versuchstag und eines aufgrund einer Parotitis am Versuchstag aus der jeweiligen Versuchsgruppe ausschieden. Folglich wurde der Versuch bei 41 Tieren erfolgreich abgeschlossen. Unter den Versuchstieren waren 26 weibliche und 15 männliche Tiere unterschiedlicher Rassen (28 Kreuzungstiere, zehn Fleckvieh, zwei Holstein-Friesian, ein Braunvieh). Die Kälber waren im Mittel 3,6 Monate alt und wogen durchschnittlich 126,16 kg (82 bis 165 kg).

Vor Versuchsbeginn erfolgte die Unterbringung der Tiere in Kleingruppen von sechs bis acht Tieren in einem Tiefstreu-Kälberstall mit Auslauf. Heu und Milchvieh-Total-mixed-Ration (TMR) (Zusammensetzung s. Anhang IX.1) standen ad libitum zur Verfügung. Die Kälber wurden vom 42. bis zum 78. Lebenstag langsam von der Tränke abgesetzt. Für den Versuch wurden die Kälber zusammen mit einem Partnertier in ein separates Stallabteil umgestallt. Dieses war auf einer Fläche von 1,87 m x 2,66 m mit Stroh eingestreut, davor befand sich Spaltenboden mit einer Fläche von 1,50 m x 2,66 m. Der Futtertrog war an die Spaltenbodenfläche angeschlossen und zog sich über die gesamte Breite des Abteils. Dreimal täglich legte das Personal des LVGs Milchvieh-TMR vor. Der Zugang zu Wasser erfolgte über eine Selbsttränke, die auf 65 cm Höhe angebracht war.

Das Gewicht der Tiere wurde vor der Umstallung mit einer Viehwaage (Baumann Laufgewichtswaage 2001/S, J. W. Baumann Waagenfabrik, Thiersheim) ermittelt.

3. Material

3.1. Medikamente

Zur Sedation wurde Xylazin 2% der Serumwerk Bernburg AG (Bernburg, Deutschland) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht (KGW) verwendet. Procasel 2% (Selectavet; Dr. Otto Fischer GmbH, Weyarn-Holzolling, Deutschland) wurde zur Lokalanästhesie eingesetzt. Als Ketaminpräparat diente Ursotamin[®] 10 %ig (Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland). Als Notfallmedikament stand Doxapram[®]-V 20 mg/ml (Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) bereit.

3.2. Medikamentenapplikation und Blutentnahme

Die intramuskulären Applikationen erfolgten über 18G Kanülen (1,2 x 40 mm; BD MicrolanceTM3; Becton, Dickinson & Company, Drogheda, Ireland), die subcutanen Injektionen über 23G Kanülen (0,6 x 25 mm; BD MicrolanceTM 3; Becton Dickinson S.A. Fraga (Huesca), Spanien).

Zur Blutentnahme und für die Ketaminapplikation wurde eine 14G Venenverweilkanüle (VWK) mit Injektionsport (Vasovet[®], 2,2 x 100 mm; 275 ml/min; B. Braun, Melsungen, Deutschland) in die V. jugularis der Kälber gelegt. Isotone Kochsalzlösung (NaCl), 0,9-prozentig (B.BRAUN, Melsungen, Deutschland) diente der Spülung des Katheters. Für die Kortisolbestimmung wurde zu jedem Blutentnahmezeitpunkt ein EDTA-Röhrchen (2 ml, K3E, 1,6 mg EDTA/ml Blut; SARSTEDT AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Der Medikamentenapplikation und der Blutentnahme zur Kortisolbestimmung dienten 2 ml, 5 ml und 10 ml Spritzen (BD Discardit TM II; Becton Dickinson and Company, New Jersey, USA).

3.3. Untersuchungs- und Verbrauchsmaterial

Zur Auskultation wurde ein Stethoskop (Doppelkopf, 3MTM Littmann[®] Classic II S.E., 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) verwendet. Die innere Körpertemperatur wurde mit einem digitalen Veterinärthermometer SC 12 (SCALA Electronic GmbH, Stahnsdorf, Deutschland) bestimmt.

Zur Vorbereitung für die VWK wurde eine Halsseite mit einer Schermaschine (Akku Tierhaarschneidemaschine, Moser ARCO AnimalLine, Wahl GmbH, Unterkirnach, Deutschland) geschoren. Bei der Reinigung und Desinfektion kamen HiBiSCRUB® (antimikrobieller Hautreiniger (Chlorhexidin), Regent Medical, Irlam, Manchester, UK) und Ethanol zum Einsatz. Diese wurden mit Mullkompressen (10 x 10cm, unsteril, Fuhrmann®, Much, Deutschland) auf die Haut verbracht. Zur Fixation des Katheters diente ein Faden (Supramid®; USP 3, metric 6; Polyamidfaden, pseudomonofil, nicht resorbierbar; in 30 ml Isopropanol; B. Braun, Melsungen, Deutschland), der mit Hilfe einer 17G Kanüle (1,5 x 50 mm; Neobject®; Dispomed WITT oHG, Gelnhausen, Deutschland) durch die Haut gezogen wurde.

Die Untersuchung, Blutentnahme und das Legen der Venenverweilkanüle erfolgten mit Einmalhandschuhen (Untersuchungshandschuhe aus Nitrilbutadien Kautschuk, puderfrei, unsteril; Nitril®; Next Gen®; Rösner-Mautby Meditrade GmbH, Kiefersfelden, Deutschland).

3.4. Herzfrequenz-Messung

Der Herzfrequenzmessung diente ein Aufnahmesystem der Firma Polar, bestehend aus einem elastischen Elektrodengurt mit variabler Gurtlänge, einem abnehmbaren Herzfrequenzsensor (Polar WearLink®) und einem Trainingscomputer in Form einer Pulsuhr (Polar Equine Electrode Belt mit Polar Heart Rate Sensor; EQUINE RS 800 CX Science; Polar®, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland). Die Elektroden sind über eine Länge von 60 cm angebracht. Über zwei Druckknöpfe wurde der WearLink® am Elektrodengurt befestigt. Der Gurt wurde so angelegt, dass die Elektroden über der linken Brustwand kaudal der Skapula bis zum ventralen Abdomen zu liegen kamen. Als Speicherintervall wurde eine Sekunde, als Aufnahmemodus R-R-Intervall ausgewählt. Zur besseren Übertragung und zum Feuchthalten des Gurtes wurde Gleitgel (Gleitgel mit Schutzfilm; Selectavet, Dr. Otto Fischer GmbH, Weyarn-Holzolling, Deutschland) auf den Gurt aufgetragen.

4. Methode

4.1. Versuchsvorbereitungen

Zwei Tage vor Versuchsbeginn wurden die Tiere zusammen mit einem Partnertier in das Versuchsabteil umgestallt und gewogen. Nach der Umstallung wurde der Gesundheitsstatus der Tiere adspektorisch, palpatorisch und auskultatorisch überprüft und protokolliert (Untersuchungsprotokoll siehe Abbildung 6, Anhang IX.2). In den Versuch wurden nur klinisch gesunde Tiere eingeschlossen. Lediglich eine geringgradige (ggr.) inspiratorische Verschärfung der Lunge bei Auskultation wurde toleriert, jedoch nur bei ungestörtem Allgemeinbefinden, Fieberfreiheit und allenfalls ggr. seromukösem Nasenausfluss.

Die folgenden zwei Tage wurde der Gesundheitsstatus der Tiere jeweils mittels Temperaturmessung und Auskultation von Lunge und Herz sowie Adspektion der Schleimhäute und des Flotzmauls überprüft.

Am Tag vor Versuchsbeginn wurden die Tiere mit 0,2 mg/kg KGW Xylazin intramuskulär in die Ankonäenmuskulatur sediert, eine Halsseite geschoren, mit HiBiSCRUB® gewaschen und mit Alkohol desinfiziert. An der Einstichstelle wurde subkutan eine Lokalanästhesie mit 1 ml 2%igen Procasel® gesetzt und 15 Minuten bis zu dessen Wirkungseintritt gewartet. Daraufhin wurde eine VWK in die V. jugularis gelegt, mit drei Heften an der Haut fixiert und mit 10 ml 0,9%-iger Natriumchloridlösung gespült.

Um übermäßiger Tympanie und Regurgitation vorzubeugen, wurden die Tiere ab dem Abend bis zum Versuchstag bei freiem Zugang zu Wasser gehungert (insgesamt ca. 16 Stunden). Die Gruppenzuteilung (siehe Tabelle 2) erfolgte am Tag vor dem geplanten Versuch per Los.

Tabelle 2: Zeitliche Abfolge der Xylazin-, Ketamin und / oder NaCl - Injektionen in den einzelnen Versuchsgruppen

Gruppe	Xylazin	+ 10 Minuten	+ 20 Minuten	+ 30 Minuten
0	0,2 mg/kg i.m.	NaCl	NaCl	NaCl
1	0,2 mg/kg i.m.	4mg/kg Ketamin i.v.	NaCl	NaCl
2	0,2 mg/kg i.m.	4mg/kg Ketamin i.v.	4mg/kg Ketamin i.v.	NaCl
3	0,2 mg/kg i.m.	4mg/kg Ketamin i.v.	4mg/kg Ketamin i.v.	4mg/kg Ketamin i.v.

Gruppe 0 = Kontrollgruppe, Gruppe 1 = 4 mg/kg KGW Gesamtdosis Ketamin, Gruppe 2 = 8 mg/kg KGW Gesamtdosis Ketamin, Gruppe 3 = 12 mg/kg KGW Gesamtdosis Ketamin, von NaCl wurde jeweils das Volumenäquivalent zu 4 mg/kg Ketamin injiziert

4.2. Versuchsdurchführung

Aufgrund der möglichen zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung fanden die Versuche stets zur gleichen Uhrzeit statt. Um 8:00 Uhr wurde den Tieren der Elektrodengurt angelegt. Für bessere Messergebnisse wurde das Fell der Tiere an der linken Brustwand sowie der Brustgurt mit lauwarmem Wasser befeuchtet. Damit der Brustgurt und die Umgebung während des gesamten Versuchs feucht blieben, wurden Gurt und darunter liegendes Fell in regelmäßigen Abständen mit Gleitgel eingerieben. Nach Anlegen des Elektrodengurtes folgte eine 30-minütige Ruhephase, und die Aufnahme der Herzfrequenz wurde gestartet. Im Anschluss an die Ruhephase erfolgte eine Sedation der Kälber mit 0,2 mg/kg KGW Xylazin intramuskulär in die Ankonäenmuskulatur, und das selbständige Niederlegen der Tiere wurde abgewartet. Zehn Minuten nach der Xylazininjektion erfolgte die erste Ketamin- bzw. NaCl-Applikation über die VWK. Dieser Moment wurde als Nullpunkt definiert, von welchem alle Messzeitpunkte ausgingen. Je nach Gruppenzuteilung folgten zwei weitere Ketamin- bzw. NaCl-Injektionen. Nach Ketamininjektion wurde der Katheter mit 5 ml NaCl gespült, um eventuelle Rückstände zu beseitigen.

4.2.1. Blutentnahme

Die Blutentnahme zur Kortisolbestimmung erfolgte zu den Zeitpunkten -5, 4, 8, 14, 18, 24, 28, 34, 60, 120, 180 und 240 Minuten. Um eventuelle Ketaminreste im Katheter zu beseitigen sowie die Kortisolwerte des tatsächlichen Zeitpunktes zu bestimmen, wurde der Katheter vor Blutentnahme mit 5 ml NaCl gespült und 3

bis 5 ml Blut entnommen und verworfen. Erst danach wurde mit einer frischen Spritze 2 ml Blut entnommen und in ein EDTA-Röhrchen umgefüllt. Das Röhrchen wurde mehrfach geschwenkt und bis zur Weiterverarbeitung im Labor auf Eis gelagert und transportiert.

4.2.2. Narkoseüberwachung

Es fand eine kontinuierliche Narkoseüberwachung statt (Narkoseprotokoll s. Abbildung 5, Anhang IX.2). Am unsedierten Tier wurden zunächst die Basiswerte von Herz- und Atemfrequenz (HF und AF) überprüft, wobei sich die Basisherzfrequenz (HFBasis) als Mittelwert aus drei Herzfrequenzwerten (6, 12 und 18 Minuten nach Anlegen des Messgurtes) während der 30-minütigen Ruhephase ergab. Die Herzfrequenzerfassung erfolgte kontinuierlich über den Elektrodengurt. Auf dem mitgelieferten Trainingscomputer wurde die HF zeitgleich angezeigt. Die AF wurde über Zählen der Atemzüge anhand der Flankenbewegung über 15 Sekunden bestimmt und auf eine Minute hochgerechnet. Ab dem Zeitpunkt der Sedation bis zum Aufwachen der Tiere aus der Narkose wurden HF und AF sowie Drohreaktion, Lidreflex, Zwischenklauenreflex und Hautsensibilität alle sechs Minuten erfasst und protokolliert. Zur Überprüfung der Drohreaktion wurden plötzliche Handbewegungen in Richtung des Auges durchgeführt, jedoch ohne den Wimpernkranz zu berühren. Der Lidreflex wurde durch Berührung der Augenwinkel und der Umgebung des Auges mit dem Finger provoziert, der Zwischenklauenreflex mittels einer Arterienklemme nach Pean, 18 cm, durch Kneifen in den Zwischenklauenspalt der Hinterfüße. Alle Reflexe wurden nach dem Schema + (=2, Reflex vollständig erhalten), +/- (=1, Reflex vermindert oder verzögert, bzw. unvollständig) und - (=0, Reflex erloschen) bewertet. Die Hautsensibilität wurde durch Berührung der Hautoberfläche mit einer 17G Kanüle getestet und ebenfalls nach oben genanntem Schema eingestuft.

Für eventuelle Narkosezwischenfälle lagen stets ein Ambubeutel und Tuben in zwei verschiedenen Größen sowie Doxapram[®] bereit. Hiervon kam jedoch nichts zum Einsatz.

4.2.3. Aufwachphase

Während der Aufwachphase (AWP) wurden verschiedene Zeitpunkte bestimmt und protokolliert: Zeitpunkt des ersten Kopfhobens (KH), Wiedereinnahme der

stabilen Brustlage (BL), erste Aufstehversuche (ASV), Stehen, sicheres Stehen (siSt) und Anteilnahme an der Umgebung (AU). Angegeben wurde die Zeit in Minuten bis zum jeweiligen Zeitpunkt ausgehend von der letzten Wirkstoffinjektion. Das erste Kopfheben wurde definiert als das erste selbständige und kontrollierte Heben des Kopfes durch das Kalb. Die Wiedereinnahme der stabilen Brustlage als selbständiges kontrolliertes Verbringen in selbige. Als erste Aufstehversuche wurde das erste Schwungholen des Kalbes mit dem Kopf und Gewichtsübernahme durch die Karpalgelenke definiert. Als sicheres Stehen wurde ein klares Gangbild ohne Schwanken und sicherer Stand ohne seitliches Ausbrechen der Hinterhand oder Überkreuzen der Hinterbeine angesehen. Die Reaktion auf akustische und visuelle Reize sowie das Interesse an Futter galt als Anteilnahme an der Umgebung.

Nach der letzten Blutentnahme (nach 240 Minuten) wurde die R-R-Aufzeichnung gestoppt und der Elektrodengurt sowie der VWK entfernt.

4.2.4. Abschlussuntersuchung

Am Folgetag des Versuches fand eine Abschlussuntersuchung statt. Diese erfolgte nach der gleichen Vorgehensweise wie die Grunduntersuchung. Wurde hierbei keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und kein klinischer Befund festgestellt, wurden die Tiere wieder in ihre alte Gruppe integriert. Andernfalls wurden sie gegebenenfalls vor der Umstallung behandelt.

4.3. Laborparameter

4.3.1. Kortisolbestimmung

Die EDTA-Röhrchen wurden nach der Blutentnahme auf Eis gelegt. Spätestens eine Stunde nach Entnahme wurden die Proben bei minus 4 °C 15 Minuten mit 1600G zentrifugiert (Rotixa 50 RS; Hettich Zentrifugen; Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland). Das hergestellte Plasma wurde abpipettiert und jeweils 1,5 ml im Doppelansatz in Eppendorfcups bei -20 °C eingefroren.

Die Kortisolbestimmung erfolgte an der Klinik für Schweine, LMU München, Oberschleißheim, mit Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Vor jeder Messung wurde das Gerät mit Cortisol CalSet Cobas® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) kalibriert und eine Kontrollmessung mit PreciControl Universal Cobas® (Roche Diagnostics GmbH,

Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Die eigentliche Kortisolbestimmung wurde mit Cortisol Cobas[®] (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt.

4.4 Statistische Auswertungen

Die Daten wurden in Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) aufbereitet und mit IBM[®] SPSS[®] Statistics (Version 20; IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) sowie die Kortisoldaten mit dem Statistikprogramm „R“ (Version 3.1.2; „The R Foundation for Statistical Computing“; Wien, Österreich) ausgewertet. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Je nach Ergebnis des Tests auf Normalverteilung wurden Mittelwerte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests oder einfaktorieller ANOVA analysiert. Gegebenenfalls wurden weitere Tests (Mann-Whitney-U-Test oder einfaktorielle ANOVA) vorgenommen, um die Gruppen-Mittelwerte untereinander zu vergleichen. Hierfür wurde vorher eine Adjustierung nach Bonferroni vorgenommen. Die Kortisoldaten wurden in „R“ mit einem linearen gemischten Modell mit Random Intercept je Kalb und quadratischer Modellierung der Zeit über 60 Minuten ausgewertet. Für den Vergleich von Werten innerhalb einer Gruppe mit dem jeweiligen Basiswert wurde als Test für verbundene Stichproben bei nicht normalverteilten Daten der Wilcoxon-Test angewandt, bei normalverteilten der t-Test für verbundene Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

IV. ERGEBNISSE

Der Einfachheit halber wird der Begriff Kortisolwert im folgenden Teil auch mit Kl. abgekürzt. Die Zahlen dahinter beschreiben den jeweiligen Probenentnahmezeitpunkt in Minuten ausgehend vom Zeitpunkt Null (erste Ketamin- bzw. NaCl- Verabreichung).

1. Einfluss von Ketamin auf den Plasmakortisolspiegel

Abbildung 2 zeigt die Plasmakortisolmittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen mit Standardabweichungen.

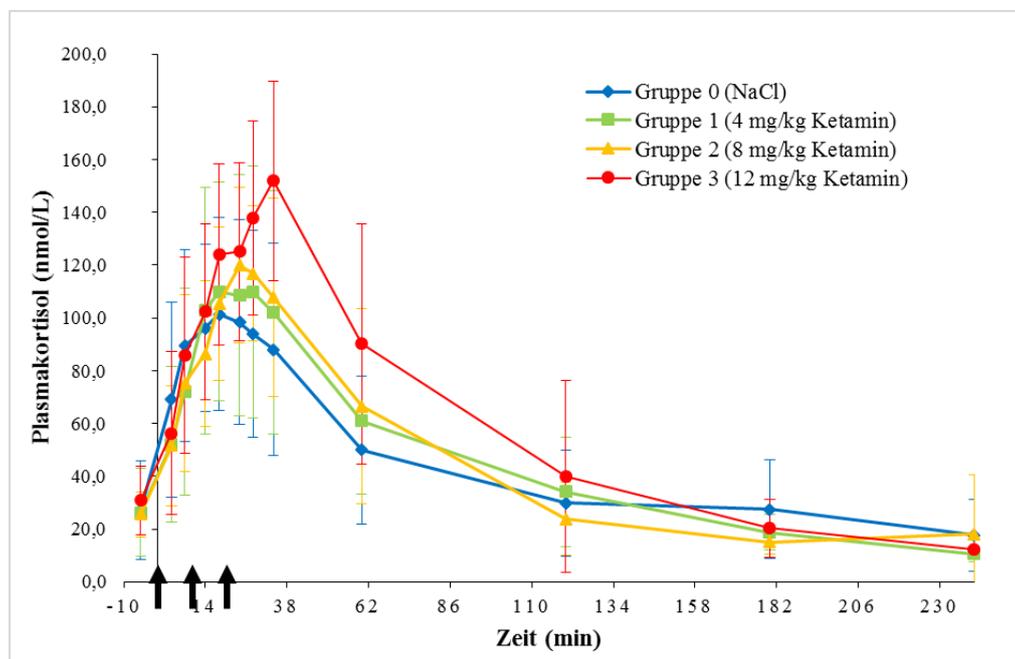


Abbildung 2: Kortisolkonzentrationen (Mittelwerte und Standardabweichungen) im Plasma von Kälbern nach intravenöser Erstinjektion von Ketamin oder NaCl

Die schwarzen Pfeile markieren die Zeitpunkte der Ketamin- bzw. NaCl-Injektionen

Intravenöse Ketamininjektionen (jeweils 4 mg/kg): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion

Die durchschnittlichen Plasmakortisol-Basiswerte (Kl.Basis) mit ihren Standardabweichungen und die Mittelwerte der maximalen Kortisolkonzentrationen (C_{\max}) mit ihren Standardabweichungen sowie deren zeitliches Auftreten (T_{\max}) (Mittelwerte) in den einzelnen Gruppen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Kortisolbasiswerte sowie maximale Kortisolkonzentrationen im Plasma von Kälbern und deren zeitliches Auftreten nach intravenöser Erstinjektion von Ketamin oder NaCl

Gruppe	Kl.Basis (nmol/l)	SD _{Kl.Basis} (nmol/l)	C_{\max} (nmol/l)	SD _{C_{\max}} (nmol/l)	T_{\max} (min)
0	27,23	19,68	109,90	32,12	36,00
1	26,16	17,48	120,82	46,00	28,55
2	25,62	9,06	125,90	31,34	28,40
3	30,83	13,60	152,00	39,46	34,00

Intravenöse Ketamininjektionen (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion.

Kl.Basis = durchschnittliche Basiskortisolwerte,

SD_{Kl.Basis} = Standardabweichung von Kl.Basis, C_{\max} = durchschnittliche maximale Kortisolkonzentrationen, SD _{C_{\max}} = Standardabweichung von C_{\max} ;

T_{\max} = durchschnittliches zeitliches Auftreten von C_{\max}

Durchschnittlich kommt es in Gruppe 0 zu einem maximalen mittleren Anstieg des Plasmakortisolspiegels im Verhältnis zu Kl.Basis um $82,67 \pm 36,86$ nmol/l, in Gruppe 1 um $94,66 \pm 34,68$ nmol/l, in Gruppe 2 um $100,20 \pm 31,39$ nmol/l und in Gruppe 3 um $121,17 \pm 33,25$ nmol/l.

Aus Abbildung 2 wird ersichtlich, dass die Plasmakortisolwerte auch in der Kontrollgruppe ansteigen, wenn auch geringer als in den Ketamin-Gruppen. Dieser Anstieg gegenüber dem Basiswert ist signifikant ($p = 0,007$).

Der Shapiro-Wilk-Test zeigt eine überwiegende Normalverteilung der Plasmakortisolwerte. Zur Auswertung der Plasmakortisolverläufe konnte deshalb ein lineares, gemischtes Modell mit Random Intercept je Kalb herangezogen werden. Als Referenzgruppe diente die Gruppe 0. In die Auswertung wurden nur die Kortisolwerte bis zum Zeitpunkt $t = 60$ Minuten mit einbezogen.

Der Regressionskoeffizient (β) wird mit der entsprechenden Ausprägung der Einflussgröße (in diesem Fall „Zeit“) multipliziert und anschließend alle Terme aufaddiert. Somit lautet die Formel für den Kortisolwert für einen beliebigen Zeitpunkt (t):

$$\begin{aligned} \text{KI}(t) = & \beta_0 + \text{Gruppe3} * \beta_1 + \text{Gruppe2} * \beta_2 + \text{Gruppe1} * \beta_3 \\ & + \text{Zeit} * \beta_4 + \text{Zeit}^2 * \beta_5 + \text{Gruppe3} * \text{Zeit} * \beta_6 + \text{Gruppe2} * \text{Zeit} * \beta_7 \\ & + \text{Gruppe1} * \text{Zeit} * \beta_8 \end{aligned}$$

Der t-Wert gibt die Teststatistik aus dem t-Test mit der Nullhypothese „Value = 0“ an.

Tabelle 4: Ergebnisse des gemischten linearen Modells zum zeitlichen Verlauf des Plasmakortisolspiegels innerhalb der ersten 60 Minuten nach der ersten Ketamininjektion in Abhängigkeit von den intravenös injizierten Ketamindosen

	β	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	51,7611	10,2124	5,0685	<0,0001*
Gruppe 3	-5,2529	14,0375	-0,3742	0,7104
Gruppe 2	-7,4756	14,3679	-0,5203	0,606
Gruppe 1	1,0849	14,3721	0,0755	0,9402
Zeit	3,7458	0,1935	19,3615	<0,0001*
I (Zeit^2)	-0,066	0,0027	-24,2761	<0,0001*
Gruppe 3 : Zeit	0,4215	0,1696	2,4853	0,0135*
Gruppe 2 : Zeit	0,5869	0,1736	3,3808	0,0008*
Gruppe 1 : Zeit	0,9927	0,1737	5,7162	<0,0001*

Intravenöse Ketamininjektionen (jeweils 4 mg/kg): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten.

β = Regressionskoeffizient, t-Wert = Teststatistik für den Regressionskoeffizient, p-Wert = Signifikanzwert, * = signifikantes Ergebnis

Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass ein signifikanter Effekt über die Zeit vorhanden ist. Daraus lässt sich ableiten, dass über die gesamte Zeitspanne von 60 Minuten signifikant höhere Kortisolkonzentrationen im Vergleich zur Basismessung bestehen und ein Unterschied zur Kontrollgruppe zu jedem Zeitpunkt gegeben ist. Folglich sind die Kortisolwerte der Gruppen 1 bis 3 über die ersten 60 Minuten signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe und zum Basiswert. Hingegen hat die Höhe der kumulativen Ketamin-Dosis keinen signifikanten Einfluss auf

Höhe des Plasmakortisolspiegels, auch wenn in Gruppe 3 mit der höchsten Gesamtdosis bei den Zeitpunkten 34 und 60 Minuten höhere Kortisolkonzentrationen gemessen wurden (Abbildung 2 und Tabelle 3).

1.1. Dauer der erhöhten Plasmakortisolspiegel nach Xylazin- und Ketamininjektion

Die Kortisolwerte sind nach dem Shapiro-Wilk-Test zwar überwiegend normalverteilt, jedoch sind vor allem zu den späteren Zeitpunkten (Kl.120 bis Kl.240) Abweichungen von der Normalverteilung festzustellen. Für jede Gruppe wurde daher mithilfe des Wilcoxon-Tests paarweise auf Unterschied der jeweiligen Plasmakortisolwerte zum Basiswert getestet. Die Ergebnisse sind Tabelle 5 zu entnehmen. Da aufgrund der hohen Anzahl der Werte keine Bonferroni-Adjustierung vorgenommen wurde, sind sie nur deskriptiv zu interpretieren.

Tabelle 5: Zeitpunkte ausgehend von der Erstinjektion (Ketamin oder NaCl), zu welchen der Plasmakortisolspiegel den Basiswert wieder erreicht und erstmals unterschritten hat

Gruppe	$T_{Kl.0}$ in min	p-Wert zu $T_{Kl.0}$	$T_{<Kl.0}$ in min	p-Wert zu $T_{<Kl.0}$
0	60	0,093	240	0,013
1	120	0,248	240	0,003
2	120	0,646	180	0,037
3	120	0,721	180, 240	0,013; 0,005

Intravenöse Ketamininjektionen (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion.

$T_{Kl.0}$ = Zeitpunkt, bei welchem kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem zugehörigen Plasmakortisolwert und dem Basiswert feststellbar ist, $T_{<Kl.0}$ = Zeitpunkt, bei welchem der zugehörige Plasmakortisolwert den Basiswert signifikant unterschritten hat

Die erhöhten Plasmakortisolspiegel fallen also zwischen $T_{Kl.0}$ und dem davor liegenden Messzeitpunkt ab, sodass die Tiere der Kontrollgruppe 34 bis 60 Minuten erhöhte Plasmakortisolspiegel besitzen, wohingegen die Tiere der Gruppen 1 bis 3 nach 60 bis 120 Minuten wieder Basiswerte erreichen. Außerdem wird in jeder der vier Versuchsgruppen der Basiswert gegen Ende des Versuchs signifikant unterschritten.

2. Einfluss von Ketamin auf die Herzfrequenz

Abbildung 3 zeigt exemplarisch die Herzfrequenzverlaufskurve von je einem Tier der verschiedenen Versuchsgruppen. In Abbildung 4 ist der Herzfrequenzverlauf der einzelnen Versuchsgruppen mit Mittelwerten dargestellt.

Die Gruppenmittelwerte der Basisherzfrequenz (HFBasis) mit ihren Standardabweichungen sowie das Kurvenminimum (C_{\min}) und dessen zeitliches Auftreten (T_{\min}) sind Tabelle 6 zu entnehmen. Die niedrigsten Herzfrequenzwerte werden in der Kontrollgruppe mit $C_{\min} = 59,50 \pm 8,77$ Schläge/min 12 Minuten nach der Xylazininjektion erreicht.

Tabelle 6: Herzfrequenzbasiswerte und niedrigste gemessene Herzfrequenz sowie deren zeitliches Auftreten nach Erstinjektion von Ketamin oder NaCl

Gruppe	Mittelwert HFBasis (Schläge/min)	SD _{HFBasis} (Schläge/min)	Mittelwert C_{\min} (Schläge/min)	SD _{C_{\min}} (Schläge/min)	T_{\min} (min)
0	80,08	10,1	59,50	8,77	2
1	82,45	13,1	63,18	13,90	38
2	81,30	11,7	67,00	11,63	-4
3	82,90	9,3	63,80	11,89	74

Intravenöse Ketamininjektion (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion.

HFBasis = Mittelwert der Basisherzfrequenz, SD_{HFBasis} = Standardabweichung der HFBasis, SD _{C_{\min}} = Standardabweichung von C_{\min} , C_{\min} = Kurvenminimum, T_{\min} = zeitliches Auftreten von C_{\min}

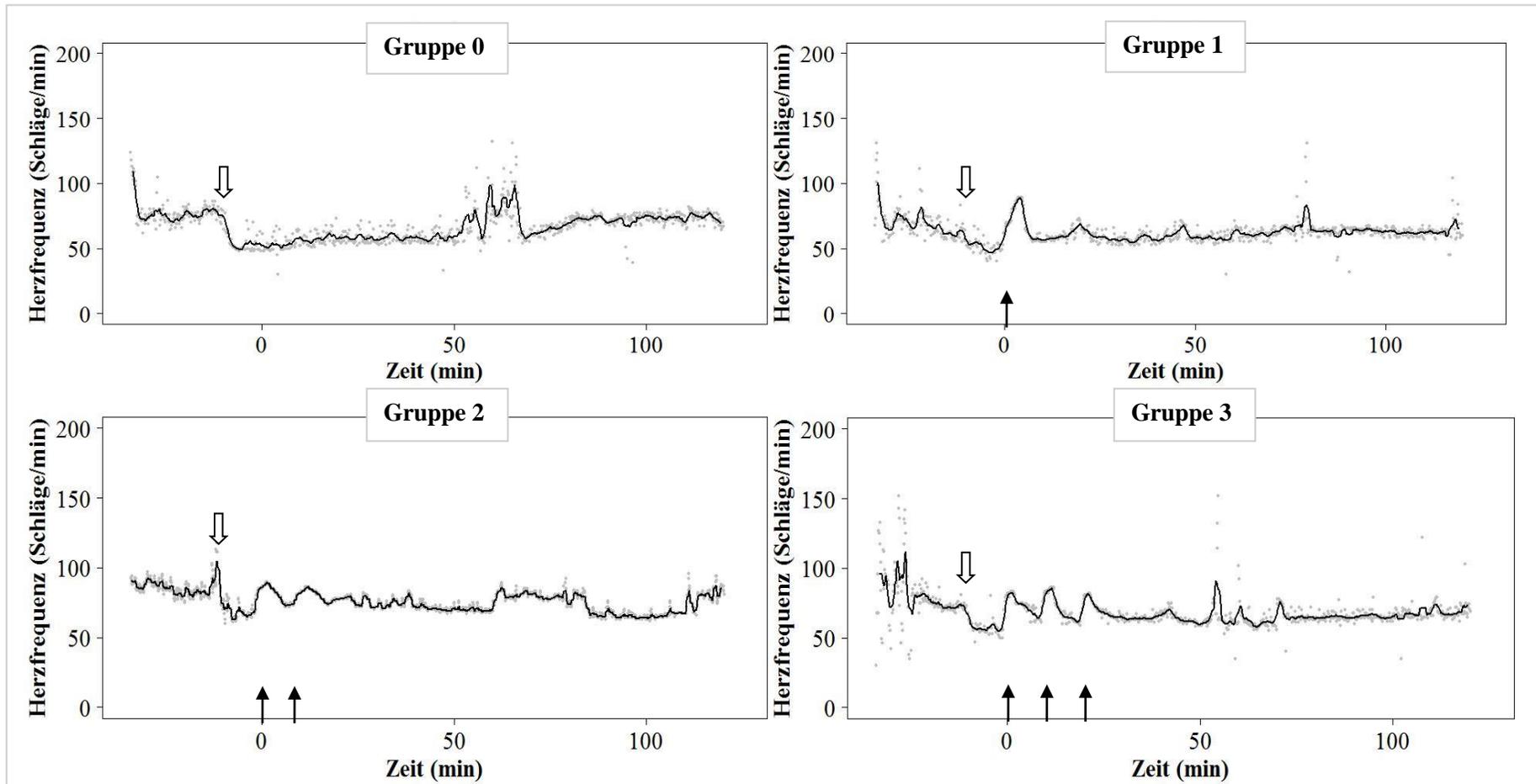


Abbildung 3: Herzfrequenzverläufe (interpoliert) von Einzeltieren aus den jeweiligen Gruppen über 120 Minuten

⇩ = Xylazininjektion, ↑ = intravenöse Ketamininjektionen (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten, Gruppe 0: ohne Ketamininjektion.

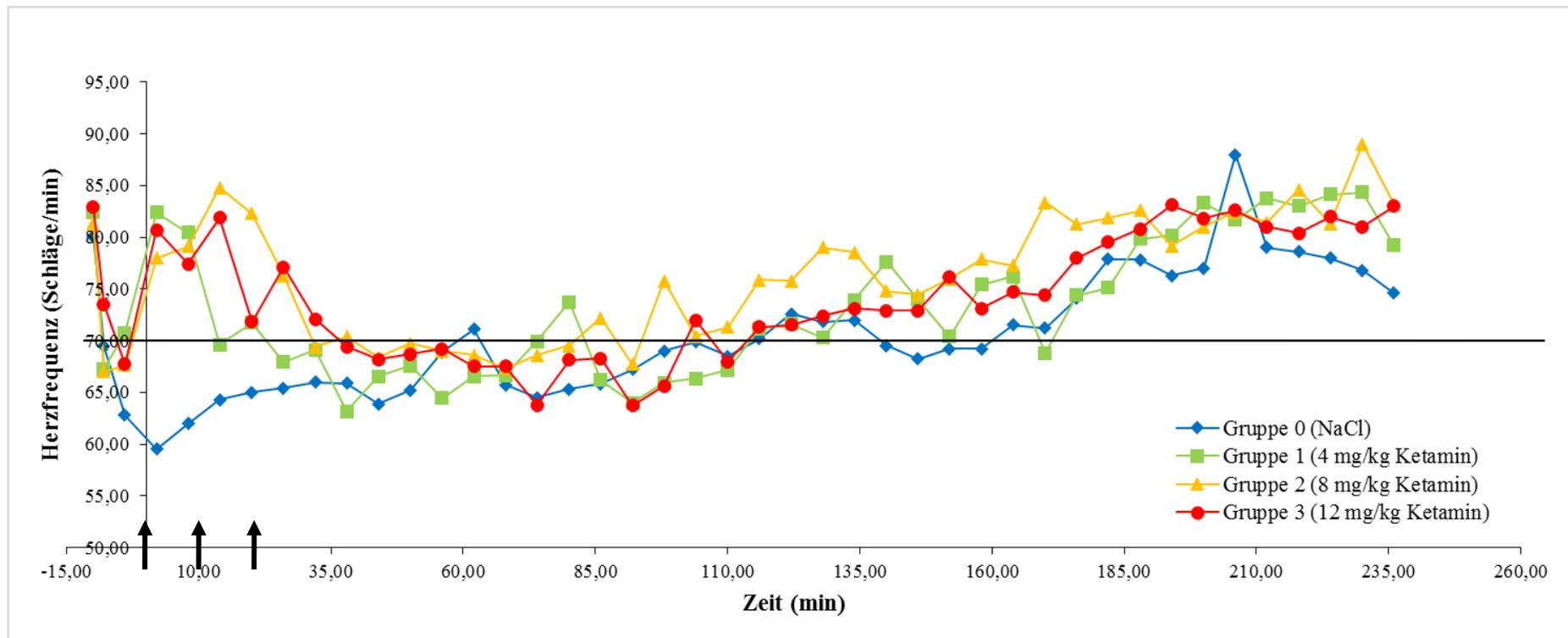


Abbildung 4: Herzfrequenzmittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum (240 Minuten)

Die schwarzen Pfeile markieren die Zeitpunkte der intravenösen Ketamininjektion (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten, Gruppe 0: ohne Ketamininjektion; die Linie bei 70 Schlägen/min stellt die untere Grenze der physiologischen Herzfrequenz für Jungrinder dar

Die Herzfrequenzwerte sind überwiegend normalverteilt. Aus Abbildung 4 wird ersichtlich, dass sich die Gruppen in ihrem Kurvenverlauf vor allem während der ersten 30 Minuten unterscheiden.

Für jedes Versuchstier wurde die mittlere Herzfrequenz von HF2 bis HF26 (Mittelwerte und Standardabweichung siehe Tabelle 7) ermittelt.

Tabelle 7: Mittelwerte der Herzfrequenz innerhalb von 2 bis 26 Minuten nach Erstinjektion von Ketamin oder NaCl

Gruppe	MWHF2-26 (Schläge/min)	SD (Schläge/min)
0	63,20	8,38
1	74,45	8,32
2	80,00	9,96
3	77,80	6,22

Intravenöse Ketamininjektion (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion.

MWHF2-26 = mittlere Herzfrequenz von Minute 2 bis 26 nach erstmaliger Ketamininjektion; SD = Standardabweichung

Beim Mittelwertsvergleich mit der einfaktoriellen ANOVA ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen. Beim Vergleich der Gruppen untereinander erfolgte zuvor eine Bonferroni-Adjustierung. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Mittlere Differenz der Herzfrequenzmittelwerte im Zeitraum von 2 bis 26 Minuten nach Erstinjektion von Ketamin oder NaCl

Gruppe		Mittlere Differenz	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
0, getestet gegen	1	-11,26*	0,022*	-21,39	-1,12
	2	-16,80*	<0,001*	-27,18	-6,42
	3	-14,60*	0,002*	-24,98	-4,22
1, getestet gegen	2	-5,55	0,815	-15,68	4,59
	3	-3,35	1,000	-13,48	6,79
2, getestet gegen	3	2,20	1,000	-8,18	12,58

Ketamininjektion (jeweils 4 mg/kg KGW: Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion.

p-Wert = Signifikanzwert nach Bonferroni Post-Hoc-Test, * = signifikantes Ergebnis

Die Herzfrequenzmittelwerte im Zeitraum 2 bis 26 Minuten nach erster Ketamininjektion der Gruppen 1 bis 3 betragen im Mittel 11,26 bis 14,60 Schläge/min mehr als der Herzfrequenzmittelwert der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede sind signifikant (Tabelle 8). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dosierungen zwischen den Gruppen 1 bis 3 ist bei diesem statistischen Modell nicht gegeben. Aus Abbildung 4 geht jedoch hervor, dass zwischen Minute 14 und 26 Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen: Die Herzfrequenzwerte in Gruppe 1 sind bei Minute 14 schon wieder deutlich abgefallen, wohingegen die Herzfrequenzwerte von Gruppe 2 und 3 noch angestiegen sind. In Gruppe 3 kommt es bei Minute 20 zu einem kurzen Abfall der Herzfrequenz, diese steigt bei Minute 26 aber nochmals an.

3. Einfluss von Ketamin auf die Aufwachphase

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen des zeitlichen Auftretens bestimmter Verhaltensweisen der Tiere in der Aufwachphase, gemessen ab dem Zeitpunkt der letzten Wirkstoffinjektion zusammengefasst.

Die Werte sind überwiegend normalverteilt. Mit der einfaktoriellen ANOVA ergibt sich ein dosisunabhängiger signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,012$) für das erste Kopfheben. Allerdings ist bei einem Vergleich der Gruppen untereinander lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 0 und 1 und den Gruppen 0 und 3 festzustellen, während zwischen den Ketamin-Gruppen kein signifikanter Unterschied vorhanden ist (Tabelle 9). Für alle anderen Werte ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Aufwachphase (AWP) wird als die Differenz aus dem sicheren Stehen und dem ersten Kopfheben definiert. Die Zeit für die AWP beträgt für Gruppe 0 $60,8 \pm 20,1$ min, für Gruppe 1 $72,8 \pm 27,5$ min, für Gruppe 2 $45,9 \pm 29,4$ min und für Gruppe 3 $47,8 \pm 15,7$ min. Tendenziell scheint die Aufwachphase in den Gruppen 2 und 3 kürzer als in den Gruppen 0 und 1 zu sein. Diese Unterschiede sind aber nicht signifikant ($p = 0,056$). Auch zwischen den Geschlechtern ist kein Unterschied für die AWP feststellbar ($p = 0,275$).

Tabelle 9: Mittlere Differenz der Zeit bis zum ersten Kopfheben zwischen den Gruppen nach der letzten Wirkstoffinjektion

Gruppe		Mittlere Differenz	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
0 gegen	1	21,873*	0,019*	2,60	41,14
	2	18,000	0,092	-1,72	37,72
	3	20,100*	0,044*	,38	39,82
1 gegen	2	-3,873	1,000	-23,14	15,40
	3	-1,773	1,000	-21,04	17,50
2 gegen	3	2,100	1,000	-17,62	21,82

Intravenöse Ketamininjektion (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion. p-Wert = Signifikanzwert nach Bonferroni Post-Hoc-Test, * = signifikantes Ergebnis

Tabelle 10: Zeitpunkte der Aufwachphase nach der letzten Wirkstoffinjektion

Gruppe	1. KH (min)		BL (min)		1. ASV (min)		Stehen (min)		siSt (min)		AU (min)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
0	46,22	18,65	52,00	18,21	66,00	28,61	75,40	26,44	102,40	37,66	63,90	33,86
1	19,73	7,27	21,56	6,19	48,45	32,28	62,73	31,74	91,80	28,20	58,55	30,58
2	23,60	17,04	14,67	16,76	36,00	17,49	51,00	20,63	69,50	27,45	46,20	15,90
3	21,50	12,54	22,44	10,60	37,20	23,35	63,90	22,22	69,30	17,69	49,70	25,35

Intravenöse Ketamininjektion (jeweils 4 mg/kg KGW): Gruppe 1: bei 0, Gruppe 2: bei 0 und 10 und Gruppe 3: bei 0, 10 und 20 Minuten. Gruppe 0: ohne Ketamininjektion. 1. KH = 1. Kopfheben, BL = Wiedereinnahme der stabilen Brustlage, 1. ASV = 1. Aufstehversuch, siSt = sicheres Stehen, AU = Anteilnahme an der Umgebung, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

V. DISKUSSION

Mit dieser Studie sollte die Auswirkung von Ketamin auf die Plasmakortisolausschüttung beim Kalb sowie die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die Aufwachphase untersucht werden.

1. Einfluss von Ketamin auf den Plasmakortisolspiegel

Die in dieser Studie ermittelten Basiskortisolwerte bei Kälbern im Alter von 3 bis 4 Monaten (von $25,62 \pm 9,06$ nmol/l in Gruppe 2 bis $30,83 \pm 13,60$ nmol/l in Gruppe 3) liegen über den in der Literatur zu findenden Basiskortisolwerten, welche je nach Autor Werte um die 11 nmol/l betragen (BOANDL et al., 1989; VEISSIER et al., 2001; BURDICK et al., 2009; HEFTI, 2010). Lediglich für 10 Monate alte Zebu-Bullenkälber finden sich Werte von 31 bis 36 nmol/l für ruhige Tiere bis hin zu 66 nmol/l für temperamentvolle Tiere (BURDICK SANCHEZ et al., 2014). Auch bei männlichen Anguskälbern im Alter von 4 bis 6 Monaten kann ein Basiskortisolwert von $73,01 \pm 10,07$ nmol/l festgestellt werden (COETZEE et al., 2008), wobei hier nach 240 Minuten am Ende der Studie Werte um die 15 nmol/l erreicht werden.

In der gegenwärtigen Studie wird der Plasmakortisolwert 5 Minuten vor der ersten Ketamininjektion als Basiswert verwendet. Aufgrund der Annahme durch eine vorangehende Sedation eine mögliche Erhöhung des Plasmakortisolspiegels durch Handling zu verringern erfolgte die Blutentnahme für die Bestimmung des Basiswertes somit zwar vor der ersten Ketamin-, jedoch nach der Xylazininjektion. Wie oben beschrieben, kommt es aber auch innerhalb der Gruppe 0 zu signifikanten Anstiegen des Plasmakortisolwertes, sodass davon auszugehen ist, dass der Plasmakortisolspiegel zu dem Zeitpunkt -5 Minuten bereits angestiegen ist und nicht dem vollkommenem Ruhekortisolwert ohne jegliche Einflüsse von Handling oder Medikation entspricht. Damit ist auch der signifikante Abfall unter den Basiswert gegen Ende der erhobenen Messungen zu erklären. Die Plasmakortisolwerte 240 Minuten nach der ersten Ketamin- bzw. NaCl-injektion stimmen mit den in der Literatur zu findenden Basiskortisolwerten besser überein.

Handling erhöht den Plasmakortisolspiegel. Bei Kälbern, die aufgehältert sind, in einem Stand fixiert sind und an welchen eine Enthornung simuliert wird, können

Anstiege des Plasmakortisolspiegels um $5,4 \pm 3,3$ ng/ml (entspricht $15 \pm 9,2$ nmol/l) 30 Minuten nach dem Handling nachgewiesen werden (BOANDL et al., 1989). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen WOHLT et al. (1994). Um den Einfluss des Handlings auf den Plasmakortisolspiegel möglichst gering zu halten, wurden alle Kälber in der vorliegenden Studie gleich behandelt. Es wurde ruhig mit den Tieren umgegangen, schnelle, plötzliche Bewegungen vermieden und während der Versuchsphase auf Zwangsmaßnahmen verzichtet. Lediglich zur intramuskulären Injektion von Xylazin wurde das Tier durch einen Helfer fixiert, direkt nach der Injektion konnte sich das Tier wieder frei in der Box bewegen, und es wurde das selbständige Niederlegen des Tieres abgewartet. Da die Tiere mit Xylazin nur sediert sind, das Bewusstsein jedoch nicht komplett ausgeschaltet ist, könnte der nachfolgende Anstieg durch das Handling eine Erklärung für die Plasmakortisolanstiege in Gruppe 0 sein. Eine ähnliche Vermutung haben STILWELL et al. (2010), die in einer Enthornungsstudie bei Kälbern im Alter von 37 Tagen Kortisolanstiege bei Kälbern ohne schmerzhaftes Behandlung und vor der schmerzhaften Prozedur verzeichnen. Sie vermuten, dass die Sedation durch Xylazin eine adäquate Reaktion auf das Handling unterdrückt, sodass Stress ausgelöst wird.

Bei Hunden kann nach intramuskulärer Applikation kein Einfluss von Xylazin auf den Plasmakortisolspiegel festgestellt werden (AMBRISKO und HIKASA, 2002; CHANGMIN et al., 2010), während nach intravenöser Verabreichung von Medetomidin (ebenfalls ein α_2 -Agonist) bei adulten Rindern ein signifikanter Anstieg des Plasmakortisolspiegels beobachtet werden kann (RANHEIM et al., 2000). Bei 4 bis 8 Wochen alten Kälbern kann jedoch nur ein leichter, nicht signifikanter Anstieg des Plasmakortisolspiegels festgestellt werden (RANHEIM et al., 2000). Es ist also nicht auszuschließen, dass Xylazin bei 3 bis 4 Monate alten Kälbern ebenfalls zu Anstiegen des Plasmakortisolspiegels führt und somit ein Teil des Plasmakortisolanstiegs der Ketamin-Gruppen auf den zuvor durch Xylazin bedingten Plasmakortisolanstieg zurückzuführen ist. Um die genaue Ursache des Plasmakortisolanstiegs in Gruppe 0 zu klären, müssten weitere Versuche durchgeführt werden - beispielsweise mit einer weiteren Kontrollgruppe ohne jegliche Medikation, die nur dem Handling unterzogen wird.

Trotz des einheitlichen Handlings sind zwischen den einzelnen Kälbern große Unterschiede hinsichtlich der Plasmakortisolspiegel auch innerhalb der einzelnen

Gruppen festzustellen. In einer Studie von BURDICK et al. (2009) wird beobachtet, dass ruhige weibliche Kälber tendenziell eine geringere Plasmakortisolkonzentration als temperamentvolle weibliche Kälber aufweisen, während temperamentvolle Bullen tendenziell geringere Plasmakortisolkonzentrationen als ruhige Bullen aufweisen. Somit wäre auch das Temperament eine mögliche Erklärung für die Unterschiede der Plasmakortisolspiegel in der vorliegenden Studie. Um dies zu kompensieren, sind in der Stichprobenplanung, die sich auf Ergebnisse anderer Studien stützt, relativ große Gruppengrößen festgelegt.

In die Auswertung zum Gruppenvergleich werden nur die Kortisolwerte bis zum Zeitpunkt 60 Minuten mit einbezogen, da bis zu diesem Zeitpunkt der größte Unterschied zwischen den Gruppen zu verzeichnen ist. Mittels gemischter linearer Regression lässt sich ein signifikanter Unterschied der Ketamin-Gruppen zur Kontrollgruppe und zum Basiswert für jeden Zeitpunkt innerhalb von 60 Minuten nach der Erstinjektion von Ketamin darstellen. Es ist jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Ketamin-Gruppen festzustellen, sodass der beobachtete Effekt in diesem Modell dosisunabhängig zu sein scheint. Ergäbe sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Ketamin-Gruppen, so würde dies in diesem Modell auch bedeuten, dass sich die Gruppen bereits in ihrem Basiswert unterscheiden. Allerdings muss bei der Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigt werden, dass sich die Gesamtdosierungen durch zeitversetzte wiederholte Applikationen zusammensetzen. Insofern hat der Faktor Zeit ebenfalls einen Einfluss auf die Dosis (Bias in Zeit und Gruppe).

Die Dosis und die Applikationszeitpunkte sind in dieser Studie dem praxisüblichen Vorgehen bei Injektionsnarkosen angepasst (siehe Herstellerangaben von Ursotamin®), sodass es zwischen den einzelnen Applikationen jeweils wieder zu einem Abfall des Plasmakortisolspiegels gekommen sein könnte. Man erkennt jedoch, dass es bei der Gruppe 2 zwischen den Ketamininjektionen nicht zu einem Abfall der Kurve kommt, sondern sich lediglich das Kurvenmaximum erhöht und zeitlich nach hinten verschiebt. In Gruppe 3 ist ein kleines Plateau im Plasmakortisolverlauf zwischen Minute 14 und 18 zu erkennen, das für einen beginnenden Abfall der Kortisolkonzentration sprechen könnte, die dann durch erneute Applikation zum Zeitpunkt 20 Minuten wieder erhöht wird. Es kann somit nicht sicher getrennt werden, ob die

wiederholte Applikation oder eine kumulative Dosis für die Konzentrationsverläufe verantwortlich sind. Um die Frage einer Dosisabhängigkeit mit hinreichender Genauigkeit beantworten zu können, müssten die Plasmakonzentrationsverläufe des Ketamins gemessen oder weiterführende Untersuchungen mit einmaligen Bolusinjektionen unterschiedlicher Dosierungen durchgeführt werden. Ein solches Vorgehen wurde für die vorliegende Studie zwar auch in Betracht gezogen, jedoch auf Grund von Bedenken hinsichtlich der möglichen Narkosezwischenfälle durch die hohen Dosen und dem damit verbundenen Schaden für die Versuchstiere verworfen.

Die erhöhten Plasmakortisolspiegel nach Ketaminapplikation decken sich mit Ergebnissen von Studien aus der Humanmedizin, bei welchen ebenfalls erhöhte Plasmakortisolspiegel nach Ketaminapplikation festgestellt werden (OYAMA et al., 1970; APPEL et al., 1979; ADAMS et al., 1992; DOENICKE et al., 1992; ADAMS, 1997; BORNSCHEUER et al., 1997). Auch in diesen Studien wird Ketamin nicht alleine verabreicht, sondern jeweils nach Prämedikation beispielsweise mit Atropin und Pentobarbital (OYAMA et al., 1970), Midazolam (DOENICKE et al., 1992) oder der Kombination von Midazolam, Atropin und Vecuronium (BORNSCHEUER et al., 1997), sodass eine Beeinflussung der gemessenen Parameter durch andere Wirkstoffe ebenfalls nicht auszuschließen ist. Auch bei Ziegen kann ein Anstieg der Plasmakortisolkonzentration nach i.v. verabreichtem Ketamin zusammen mit Propofol und/oder Xylazin beobachtet werden (OKWUDILI et al., 2014), wohingegen beim Hund kein signifikanter Anstieg des Plasmakortisolspiegels nach intramuskulärer Verabreichung zusammen mit Xylazin festzustellen ist (CHANGMIN et al., 2010). Studien aus der Humanmedizin zeigen, dass nach Ketamingabe mit dem erhöhten Plasmakortisolspiegel sowohl ein erhöhter ACTH-Spiegel als auch erhöhte Katecholaminspiegel einhergehen (ADAMS et al., 1992), die ihrerseits wieder zur Erhöhung des Kortisolspiegels führen. Um die Ursache für die erhöhte Plasmakortisolkonzentration beim Kalb festzustellen, bedarf es weiterer Studien, bei welchen parallel zur Plasmakortisolkonzentration auch ACTH und die Katecholamine im Blut bestimmt werden.

1.1. Bedeutung für das Immunsystem

In der vorliegenden Studie steigen die Plasmakortisolspiegel signifikant an und erreichen Maximalwerte von bis zu 152 nmol/l, womit sie signifikant über den

ermittelten Basiswerten liegen. Kortisol wirkt durch Hemmung der Proteinbiosynthese und einer damit einhergehenden Verminderung proinflammatorischer Substanzen entzündungshemmend (MÖSTL, 2005). Wird über einen längeren Zeitraum Kortisol ausgeschüttet oder werden synthetische Glukokortikoide in sehr hohen Dosen verabreicht, wirkt Kortisol über eine Verminderung der Antikörperproduktion immunsuppressiv (MÖSTL, 2005).

Die Maximalwerte des Plasmakortisols werden in der vorliegenden Studie im Durchschnitt nach 28,55 Minuten (Gruppe 1) bzw. 28,4 Minuten (Gruppe 2) und 36 Minuten (Gruppe 0) bzw. 34 Minuten (Gruppe 3) erreicht. Der Wert von Gruppe 0 ist kritisch zu betrachten, da es in dieser Gruppe ein Tier gab, dessen Maximalwert erst nach 180 Minuten erreicht wurde. Wird dieses Tier aus der Auswertung ausgeklammert, so ergibt sich für Gruppe 0 eine Zeit von 20 Minuten bis zum Erreichen des Maximalwertes. Nach Erreichen der Maximalwerte sinken die Plasmakortisolspiegel kontinuierlich wieder ab und unterscheiden sich für Gruppe 0 nach 34 bis 60 und für die Gruppen 1 bis 3 nach 60 und 120 Minuten nicht mehr signifikant von den Anfangswerten. Zwischen Minute 180 und 240 fallen die Plasmakortisolkonzentrationen signifikant unter die gemessenen Referenzwerte und liegen im Bereich der in der Literatur vorzufindenden Basalwerte. SORRELLS et al. (2009) definieren akuten Stress als Stress über einige Stunden, subakuten Stress als Stress über einige Tage und chronischen Stress als Stress über Wochen und Monate. In unserer Studie kann davon ausgegangen werden, dass die erhöhten Kortisolspiegel nach spätestens 120 bis 180 Minuten wieder Normalwerte erreichen und Ketamin deshalb nur kurzzeitig („akut“) den Plasmakortisolspiegel beeinflusst.

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass Ketamin nicht nur durch die vermehrte Kortisolausschüttung immunmodulatorische Fähigkeiten aufweist. Es hemmt auch die Produktion proinflammatorischer Cytokine, wie TNF α und IL-6, und übt damit protektive Effekte aus (KAWASAKI et al., 1999; MAZAR et al., 2005). Am septischen Mausmodell kann gezeigt werden, dass Ketamin ebenfalls zu einem Anstieg von Adenosin im Serum führt (MAZAR et al., 2005). Gleichzeitig stellen die Autoren eine deutlich erhöhte Überlebensrate (86 % versus 8 %) bei mit einer letalen Dosis Lipopolysaccharid infizierten Mäusen fest, wenn diese zuvor mit Ketamin behandelt werden. Wird hingegen nach Infektion behandelt, so können keine positiven Effekte auf die Überlebensrate im Vergleich

zu unbehandelten Mäusen festgestellt werden, was darauf schließen lässt, dass Ketamin vor Immunstimulation verabreicht werden muss, um modulierend zu wirken.

Somit ist anzunehmen, dass bei dieser Art von Narkoseprotokoll keine für den Heilungsverlauf maßgebliche Immunsuppression ausgeht, sondern vielmehr der positive Effekt des durch Ketamin induzierten Kortisolanstiegs als Entzündungshemmer hervorzuheben ist.

1.2. Bedeutung für die Schmerzforschung

Kortisol wird in zahlreichen Studien als Biomarker für Nozizeption und folglich Schmerz bei chirurgischen Eingriffen herangezogen. Schmerz wurde 1979 von der International Association for the Study of Pain definiert als eine „unangenehme Sinnes- oder Gefühlswahrnehmung, die mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Schmerz steht im Zusammenhang mit Angst, worauf der Organismus mit Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und des sympathischen Nervensystems reagiert. Da Ketamin einen starken Einfluss auf die Kortisolausschüttung hat, sollte dies bei der Interpretation und Durchführung von Schmerzstudien, bei welchen Ketamin verwendet wird oder bei Studien, die unterschiedliche Anästhesieverfahren hinsichtlich der Schmerzausschaltung vergleichen, beachtet werden. Hinzu kommt, wie schon zuvor beschrieben, dass Kortisol ein sehr anfälliger Parameter ist und durch Umgebung, Rasse, Alter und Geschlecht stark beeinflusst werden kann. Besser geeignet als Biomarker für Schmerz ist möglicherweise das Neuropeptid Substanz P. In einer Kastrationsstudie an 4 bis 6 Monate alten Kälbern wurde herausgefunden, dass zwischen der Schmerzerfahrung bei Kastration und Substanz P ein guter Zusammenhang besteht (COETZEE et al., 2008). Die Tiere, die einer Kastration unterzogen werden, haben signifikant höhere Substanz P-Werte im Plasma als die Tiere der Kontrollgruppe, die keiner Kastration unterzogen werden. In beiden Gruppen hingegen kommt es zu Plasmakortisolanstiegen auf knapp 112 nmol/l im Plasma. Die Autoren schließen daraus, dass durch gleichzeitige Messung von Kortisol und Substanz P zwischen schmerzhaften und stressauslösenden Maßnahmen unterschieden werden kann.

Aufgrund der in unserer Studie nachgewiesenen, durch Ketamin bedingten

Kortisolausschüttung lässt sich Folgendes schlussfolgern: Bei nachfolgenden Studien zu Schmerz, die mit dem Medikament Ketamin arbeiten, sind zur Objektivierung von Schmerz statt oder zusätzlich zu Kortisol auch andere Parameter heranzuziehen, wie beispielsweise Substanz P oder Verhaltensbeobachtungen.

2. Einfluss von Ketamin auf die Herzfrequenz

Die Basisherzfrequenzen der einzelnen Gruppen liegen alle im Bereich von $80,08 \pm 10,1$ Schlägen/min in Gruppe 0 bis $82,90 \pm 9,3$ Schlägen/min in Gruppe 3 und damit im für Jungrinder angegebenen physiologischen Normbereich von 70 bis 90 Schlägen/min (STÖBER, 1990). Nach Xylazininjektion fallen die Herzfrequenzen der Kälber der einzelnen Gruppen knapp unter 70 Schläge/min. Die Bradykardie ist auf die durch Xylazin reduzierte Sympathikusaktivität und den gleichzeitig erhöhten Vagotonus zurückzuführen (ANTONACCIO et al., 1973). In der Kontrollgruppe sinkt die mittlere Herzfrequenz bis Minute 2 (= 12 Minuten nach Xylazinapplikation) kontinuierlich ab auf $59,50 \pm 8,8$ Schläge/min wohingegen die mittlere Herzfrequenz von Gruppe 1 bis 3 schon 2 Minuten nach Ketamingabe wieder in den physiologischen Normalbereich steigt. Die mittlere Herzfrequenz von Minute 2 bis 26 der Gruppen 1 bis 3 ist jeweils signifikant höher als die mittlere Herzfrequenz der Kontrollgruppe. Die erhöhte Herzfrequenz ist auf einen erhöhten Sympathikotonus und eine Hemmung der Wiederaufnahme von Katecholaminen aus dem Plasma zurückzuführen (APPEL et al., 1979; SALT et al., 1979). Nach Minute 26 besteht kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenzmittelwerte mehr zwischen den Gruppen, und es liegen alle Gruppenmittelwerte knapp unter dem physiologischen Grenzwert. Diese Beobachtungen stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (KUMAR und SINGH, 1979; WATERMAN, 1981). Bei Kälbern, die mit Xylazin intramuskulär prämediziert sind, kommt es zu einer deutlichen Bradykardie, die kurzzeitig durch Ketamingabe i.v. oder i.m. ausgeglichen werden kann. Darüber hinaus kann bei gleichzeitiger intramuskulärer Injektion von Xylazin und Ketamin nur noch ein geringer, nicht signifikanter Abfall der Herzfrequenz verzeichnet werden (WATERMAN, 1981; RINGS und MUIR, 1982). Bei kreislaufschwachen Patienten ist es demnach zu empfehlen, Xylazin und Ketamin gleichzeitig zu applizieren, um einer weiteren Kreislaufdepression durch Xylazin besser entgegenzuwirken.

Ketamin führt jeweils nur für eine kurze Zeit zum Anstieg der Herzfrequenz und fällt bereits 10 Minuten nach der Ketamingabe wieder ab. Dies könnte durch die sehr kurze Halbwertszeit von Ketamin bedingt sein. Bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg Xylazin i.m. und 5 mg/kg Ketamin i.v. ergibt sich zunächst ein schneller Abfall der Ketaminkonzentration im Plasma mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2\alpha} = 6,9$ Minuten, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit $t_{1/2\beta} = 60,5$ Minuten (WATERMAN, 1984). Eine weitere mögliche Erklärung für den nur sehr kurzen Anstieg der Herzfrequenz nach Ketaminapplikation ist der ebenfalls nur kurz anhaltende Anstieg der Katecholamine im Plasma, die bereits nach 5 Minuten ihr Maximum erreichen, um dann kontinuierlich wieder abzufallen (ADAMS et al., 1992).

3. Einfluss von Ketamin auf die Aufwachphase

Zur Beurteilung der Aufwachphase wurde die Zeit zwischen der letzten Wirkstoffinjektion und festgelegten Zeitpunkten der Aufwachphase (1. Kopfheben, Wiedereinnahme der stabilen Brustlage, erste Aufstehversuche, Stehen, sicheres Stehen und Anteilnahme an der Umgebung) gemessen. Die Aufwachphase ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Kopfheben und dem sicheren Stehen der Tiere. Diese ist in den Gruppen 0 und 1 tendenziell länger als in den Gruppen 2 und 3. Die Unterschiede sind aber nicht signifikant. Da die einzelnen Zeitpunkte ausgehend von der letzten Wirkstoffinjektion gemessen wurden, ist ein Vergleich der Ketamin-Gruppen mit der Gruppe 0 nicht möglich. Hierfür müsste man jeweils 10, 20 bzw. 30 Minuten zu den Aufwachzeiten dazurechnen. Somit würden sich die Gruppen 2 und 3 kaum noch von der Kontrollgruppe unterscheiden. Die Gruppe 1 hätte dann tendenziell eine längere Aufwachphase, die durch eine mögliche Überlappung der Ketamin- und Xylazinwirkung erklärt werden könnte. Allerdings ist eine genaue Bestimmung des Zeitpunktes bis zum sicheren Stehen nur schwer möglich, da der Übergang vom wackeligen Stehen zum sicheren Stehen fließend ist und einige Tiere sogar direkt nach dem ersten Aufstehversuch sicher stehen, dafür aber insgesamt eine längere Zeit bis zum ersten Aufstehversuch aufweisen. Daher könnte die tendenziell längere Aufwachphase der Gruppe 1 auch durch tierindividuelle Unterschiede und eine große Messungenauigkeit erklärbar sein.

In einer Studie bei Kälbern im Alter von 1 Woche bis 1 Jahr wird für das 1.

Kopfheben nach letzter Injektion von 5 mg/kg Ketamin i.m. eine Zeit von 32 Minuten angegeben (WATERMAN, 1981). Dies ist geringfügig länger als die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte (19,7 bis 23,6 Minuten nach letzter intravenöser Ketamingabe). Da Ketamin in der Studie von Waterman i.m. injiziert wird, kann davon ausgegangen werden, dass es ggr. länger wirkt und daher die Zeit geringfügig von der in der vorliegenden Studie ermittelten Zeit abweicht. WATERMAN (1984) misst bei 3,5 Monate alten Kälbern bei einer Dosierung von 5 mg/kg Ketamin i.v. eine chirurgische Toleranzzeit von 9,8 Minuten, durch Prämedikation mit 0,2 mg/kg Xylazin i.m. wird diese signifikant verlängert. Da in der vorliegenden Studie keine schmerzhaften Manipulationen am Tier vorgenommen werden und der Zwischenklauenreflex bei Ketaminnarkosen wenig aussagekräftig ist, ist mit den in dieser Studie erfassten Ergebnissen keine Aussage für die Dauer der chirurgischen Toleranz möglich.

In einer Studie an Ratten wird festgestellt, dass weibliche Tiere signifikant länger als männliche nach einer Ketaminnarkose schlafen (WATERMAN und LIVINGSTON, 1978b). In einer weiteren Studie kann WATERMAN (1981) eine Altersabhängigkeit der Narkosedauer feststellen: Für Tiere bis zu einem Alter von ca. 10 Wochen kann ein deutlicher Abfall in der Narkosedauer verzeichnet werden. In der vorliegenden Studie hat das Geschlecht keinen Einfluss auf die Dauer der Narkose. Um einen Zusammenhang zwischen Narkosedauer und Alter zu untersuchen, ist die Alterspanne von 3 bis 4 Monaten zu gering.

In der vorliegenden Studie besteht zwischen den Ketamin-Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Kopfheben. Ebenfalls ist kein signifikanter Unterschied für die anderen Zeitpunkte der AWP festzustellen, sodass daraus geschlossen werden kann, dass durch mehrmalige Nachdosierung von Ketamin die Aufwachphase nicht verlängert wird.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Einfluss von Ketamin auf die Kortisolkonzentration im Plasma von Kälbern

Patricia Steckeler

Im Rahmen einer Studie zu unterschiedlichen Narkoseverfahren beim Kalb konnten bei Tieren ohne chirurgischen Eingriff unerwartet hohe Kortisolspiegel gemessen werden, die von der verabreichten Menge Ketamin abhängig zu sein schienen (HEFTI, 2010). Ein erhöhter Kortisolspiegel kann Einfluss auf das Immunsystem und damit auf die physiologischen Vorgänge während der OP und die postoperative Heilungsphase haben. Außerdem wird Kortisol in zahlreichen Studien als Biomarker für Nozizeption und Schmerz herangezogen, sodass die Ergebnisse Bedeutung für die Schmerzforschung haben.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung von Ketamin auf den Plasmakortisolspiegel beim Kalb zu untersuchen. Außerdem wurde der Einfluss unterschiedlicher Dosierungen von Ketamin auf die durch Xylazin induzierte Bradykardie sowie die Beeinflussung der Aufwachphase untersucht.

Hierfür wurden insgesamt 41 Kälber im Alter von drei bis vier Monaten in vier verschiedene Versuchsgruppen randomisiert eingeteilt. Jede Gruppe erhielt 0,2 mg/kg Xylazin intramuskulär. Gruppe 0 diente als Kontrollgruppe und erhielt keine weitere Medikation. Die Gruppen 1 bis 3 erhielten nachfolgend eine Gesamtdosis von 4, 8, bzw. 12 mg/kg Ketamin intravenös (1, 2 oder 3 Mal 4 mg/kg im Abstand von jeweils 10 Minuten). Ausgehend von der ersten Ketamininjektion wurde die Kortisolkonzentration im Plasma zu den Zeitpunkten -5, 4, 8, 14, 18, 24, 28, 34, 60, 120, 180 und 240 Minuten bestimmt. Alle 6 Minuten wurde die Herzfrequenz überprüft und protokolliert. Zur Beurteilung der Aufwachphase wurde die Zeit bis zu bestimmten Verhaltensweisen der Tiere während der Aufwachphase gemessen.

In den Ketamin-Gruppen konnten innerhalb von 60 Minuten nach der ersten Injektion von Ketamin signifikant höhere Plasmakortisolkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe und zum Basiswert festgestellt werden. Diese waren tendenziell dosisabhängig. Die erhöhten Plasmakortisolspiegel blieben 60 bis 120 Minuten bestehen. In der Gruppe mit der höchsten Gesamtdosis (Gruppe 3) wurde

der höchste Anstieg ($121,17 \pm 33,25$ nmol/l) verzeichnet, gefolgt von Gruppe 2 ($100,20 \pm 31,39$ nmol/l) und Gruppe 1 ($94,66 \pm 34,68$ nmol/l). Gleichzeitig konnte auch ein signifikanter Anstieg des Plasmakortisolspiegels in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Basiswert um $82,67 \pm 36,86$ nmol/l festgestellt werden.

Die Mittelwerte der Herzfrequenzen von Minute 2 bis 26 nach erstmaliger Ketaminapplikation waren signifikant höher (Gruppe 1 $74,45 \pm 8,32$ Schläge/min, Gruppe 2 $80,00 \pm 9,96$ Schläge/min, Gruppe 3 $77,80 \pm 6,22$ Schläge/min) als die der Kontrollgruppe ($63,20 \pm 8,38$ Schläge/min). 26 Minuten nach erstmaliger Ketamininjektion war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr feststellbar.

Die Aufwachphase wurde durch die Höhe der Ketamingesamtdosis nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Ketamin beim Kalb zu einer Kortisolausschüttung führt. Die genaue Wirkungsweise gilt es durch weitere Studien abzuklären. Die erhöhten Plasmakortisolspiegel blieben 60 bis 120 Minuten bestehen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der immunsuppressive Effekt gering war und vielmehr der entzündungshemmende Effekt hervorzuheben ist.

Für Studien, die sich des Kortisols als Biomarker für Schmerz bedienen und gleichzeitig Ketamin als Anästhetikum verwenden, ist zu empfehlen, gleichzeitig zu Kortisol andere Parameter wie Substanz P oder Verhaltensbeobachtung zur Objektivierung von Schmerz mit einzubeziehen.

Die durch Xylazin bedingte Bradykardie konnte dosisunabhängig kurzzeitig durch Ketamin aufgehoben werden, nach 26 Minuten war kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen feststellbar. Hier fallen auch die Herzfrequenzen der Ketamin-Gruppen nochmals in den subphysiologischen Bereich. Dies ist bei einer reinen Injektionsnarkose mit Xylazin und Ketamin vor allem bei kreislaufdepressiven Kälbern zu beachten.

Da die Aufwachphase durch die unterschiedlichen Dosierungen von Ketamin nicht beeinflusst wurde, kann daraus geschlossen werden, dass wiederholte Ketamininjektionen zu keiner verlängerten Nachschlafphase führen.

VII. SUMMARY

The effect of ketamine on the release of plasma cortisol in calves

Patricia Steckeler

The author of a study about different types of anaesthesia in calves discovered high cortisol levels in the plasma of calves, without them having had any kind of surgery. The increased levels of plasma cortisol seemed to be dose dependant (HEFTI, 2010). High levels of plasma cortisol can influence the inflammatory response during surgery and the subsequent healing process. Furthermore, cortisol is often used as a parameter to become aware of pain. If ketamine increases the cortisol levels in the plasma, this could be important for further pain studies.

The aim of this study was to investigate the influence of ketamine on the concentration of plasma cortisol in calves. Additionally, it was evaluated how different dosages of ketamine influence heart rate and recovery of the calves.

A total of 41 calves, aged 3 to 4 months, were divided into four groups. Every group member was sedated with the intramuscular administration of 0.2 mg/kg xylazine. Group 0 got no additional medication. Groups 1 to 3 were injected intravenously with a dose of 4, 8 or 12 mg/kg. They were injected either once, twice or three times. Each additional injection was given at an interval of 10 minutes. At -5, 4, 8, 14, 18, 24, 28, 34, 60, 120, 180 and 240 minutes after the first injection of ketamine, the cortisol concentration in the plasma was measured. The heart rate was checked and noted every six minutes. To assess the time of recovery, the time until specific actions of recovery took place was measured.

The groups that were injected with ketamine had significantly increased levels of plasma cortisol compared to the control group and their basic level. The higher levels remained for 60 to 120 minutes. The group with the highest dosage of ketamine (group 3) had the highest rise in concentration of plasma cortisol (121.17 ± 33.25 nmol/l). Group 2 and group 1 showed a rise in concentration of plasma cortisol of 100.20 ± 31.39 nmol/l and 94.66 ± 34.68 nmol/l respectively. The control group also showed a significant rise in concentration of plasma cortisol compared to the basic level (82.67 ± 36.86 nmol/l).

Between 2 and 26 minutes after the first injection of ketamine, the mean heart rate

of groups 1 to 3 (74.45 ± 8.32 beats/min in group 1, 80.00 ± 9.96 beats/min in group 2, 77.80 ± 8.38 beats/min in group 3) increased significantly compared to group 0 (63.20 ± 8.38 beats/min). After 26 minutes there was no further significant difference between the groups.

The different dosages of ketamine did not influence the recovery period.

The results show that ketamine increases the concentration of plasma cortisol in calves. The exact effects need further investigation. The influence of ketamine on the immunity is quite small because of the short duration of the increased concentration of plasma cortisol. However, the possible anti-inflammatory effects are important.

Studies measuring the cortisol levels as a signifier for pain should additionally measure other parameters as well, for example substance P when using ketamine as an anaesthetic.

Bradycardia, which results from the treatment with xylazine, can be neutralized by Ketamine, but only for 26 minutes after the injection of ketamine. After that there is no more visible difference between the groups and the heart rates drop beneath physiological values. This has to be considered when calves with depression of the cardiovascular system are anaesthetised with xylazine and ketamine.

Different dosages of ketamine did not affect the recovery period. This result shows that there is no accumulation of ketamine in the tissue and that repeated applications of ketamine do not result in a longer recovery period.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adams HA, Thiel A, Jung A, Fengler G, Hempelmann G. Studies using S-(+)-ketamine on probands. Endocrine and circulatory reactions, recovery and dream experiences. *Anaesthesist* 1992; 41: 588-96.

Adams HA. Endokrine Reaktionen nach S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997; 46: 30-7.

Akbas M, Akbas H, Yegin A, Sahin N, Titiz TA. Comparison of the effects of clonidine and ketamine added to ropivacaine on stress hormone levels and the duration of caudal analgesia. *Pediatr Anaesth* 2005; 15: 580-5.

Ambrisko TD, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. *Can J Vet Res* 2002; 66: 42-9.

Ammer H, Potschka H. Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 3 edn. Frey H-H, Löscher W, eds.: Enke Verlag 2010: 115-66.

Antonaccio MJ, Robson RD, Kerwin L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1973; 23: 311-5.

Appel E, Dudziak R, Palm D, Wnuk A. Sympathoneuronal and sympathoadrenal activation during ketamine anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 91-5.

Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The Effect of N-Methyl-D-aspartate Antagonist (Ketamine) on Single and Repeated Nociceptive Stimuli: A Placebo-Controlled Experimental Human Study. *Anesth Analg* 1995; 81: 63-8.

Aziz MA, Carlyle SS. Cardiovascular and Respiratory Effects of Xylazine in Sheep. *ZBL Vet Med A* 1978; 25: 173-80.

Berry DG. Effect of Ketamine on the Isolated Chick Embryo Heart. *Anesth Analg* 1974; 53: 919-23.

Blaze CA, Holland RE, Grant AL. Gas exchange during xylazine-ketamine anesthesia in neonatal calves. *Vet Surg* 1988; 17: 155-9.

Boandl KE, Wohlt JE, Carsia RV. Effects of handling, administration of a local anesthetic, and electrical dehorning on plasma cortisol in Holstein calves. *J Dairy Sci* 1989; 72: 2193-7.

Bornscheuer A, Lubbe N, Mahr KH, Adams HA, Piepenbrock S, Kirchner E. Endocrine reactions, circulatory and resuscitation behavior in ketamine-midazolam anesthesia. A comparative study of ketamine racemate vs. (S)-ketamine in knee surgery. *Anaesthesist* 1997; 46: 1043-9.

Burdick NC, Banta JP, Neuendorff DA, White JC, Vann RC, Laurenz JC, Welsh TH, Jr., Randel RD. Interrelationships among growth, endocrine, immune, and temperament variables in neonatal Brahman calves. *J Anim Sci* 2009; 87: 3202-10.

Burdick Sanchez NC, Carroll JA, Randel RD, Vann RC, Welsh TH. Associations between endotoxin-induced metabolic changes and temperament in Brahman bulls. *J Anim Physiol An N* 2014; 98: 178-90.

Campbell KB, Klavano PA, Richardson P, Alexander JE. Hemodynamic Effects of Xylazine in the Calf. *Am J Vet Res* 1979; 40: 1777-80.

Chamberlain JH, Seed RGFL, Undre N. Myocardial depression by ketamine. *Anaesthesia* 1981; 36: 366-70.

Chang T, Glazko AJ. Biotransformation and Disposition of Ketamine. *Int Anaesthesiol Clin* 1974; 12: 157-78.

Changmin H, Jianguo C, Dongming L, Guohong L, Mingxing D. Effects of xylazole alone and in combination with ketamine on the metabolic and neurohumoral responses in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 322-8.

Clarke K, Hall L. "Xylazine"-a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969; 85: 512-7.

Coetzee JF, Lubbers BV, Toerber SE, Gehring R, Thomson DU, White BJ, Apley MD. Plasma concentrations of substance P and cortisol in beef calves after castration or simulated castration. *Am J Vet Res* 2008; 69: 751-62.

Cohen ML, Chan S-L, Way WL, Trevor AJ. Distribution in the Brain and Metabolism of Ketamine in the Rat after Intravenous Administration. *Anesthesiology* 1973; 39: 370-5.

Corssen G, Domino EF. Dissociative Anesthesia Further Pharmacologic Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966; 45: 29-40.

De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373-80.

Delehant TM, Denhart JW, Lloyd WE, Powell JD. Pharmacokinetics of xylazine, 2,6-dimethylaniline, and tolazoline in tissues from yearling cattle and milk from mature dairy cows after sedation with xylazine hydrochloride and reversal with tolazoline hydrochloride. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 2003; 4: 128-34.

Doenicke A, Angster R, Mayer M, Adams HA, Grillenberger G, Nebauer AE. The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate. *Anaesthesist* 1992; 41: 597-603.

Doherty TJ, Ballinger JA, McDonnell WN, Pascoe PJ, Valliant AE. Antagonism of xylazine induced sedation by idazoxan in calves. *Can J Vet Res* 1987; 51: 244-8.

Doherty TJ. Physiologic effects of alpha 2-adrenergic receptors. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1612-4.

Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 279-91.

Du J, Huang YG, Yu XR, Zhao N. Effects of preoperative ketamine on the endocrine-metabolic and inflammatory response to laparoscopic surgery. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3721-5.

Duhm B, Maul W, Medenwald H, Patzschke K, Wegner L. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Bay Va 1470 an Ratten. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 1969;

Edwards SR, Mather LE. Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat: indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion. *Life Sci* 2001; 69: 2051-66.

Garcia-Villar R, Toutain PL, Alvinerie M, Ruckebusch Y. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J Vet Pharmacol Ther* 1981; 4: 87-92.

Gehring R, Coetzee JF, Tarus-Sang J, Apley MD. Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite norketamine administered at a sub-anesthetic dose together with xylazine to calves prior to castration. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32: 124-8.

Goldberg AH, Keane PW, Phear WPC. Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated herat muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 175: 388-94.

Grasso F, Napolitano F, De Rosa G, Quarantelli T, Serpe L, Bordi A. Effect of pen size on behavioral, endocrine, and immune responses of water buffalo (*Bubalus bubalis*) calves. *J Anim Sci* 1999; 77: 2039-46.

Greene SA, Thurmon JC. Xylazine – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 1988; 11: 295-313.

Greene SA. Protocols for anesthesia of cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2003; 19: 679-93.

Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The Effects of Ketamine on the Temporal Summation (Wind-Up) of the RIII Nociceptive Flexion Reflex and Pain in Humans. *Anesth Analg* 2000; 90: 408-14.

Hefti AK. Vergleich verschiedener Narkoseformen bei Kälbern in Hinblick auf Herzfrequenz, Blutdruck und Kortisol als Indikatoren für "chirurgischen Stress". *Diss. med. vet.* 2010. Ludwig-Maximilians-Universität.

Hickey MC, Drennan M, Earley B. The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production. *J Anim Sci* 2003; 81: 2847-55.

Hollmann MW, Liu H-T, Hoenemann CW, Liu W-H, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2001; 92: 1182-91.

Hopkins TJ. The clinical pharmacology of xylazine in cattle. *Aust Vet J* 1972; 48: 109-12.

Hsu WH, Hummel SK. Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of alpha 2-adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology* 1981; 109: 825-9.

Huettner JE, Bean BP. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1307-11.

Hustveit O, Maurset A, Øye I. Interaction of the Chiral Forms of Ketamine with Opioid, Phencyclidine, σ and Muscarinic Receptors. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 355-9.

Ivankovich AD, Miletich DJ, Reimann C, Albrecht RF, Zahed B. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974; 53: 924-33.

Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987; 325: 529-31.

Kaka JS, Klavano PA, Hayton WL. Pharmacokinetics of ketamine in the horse. *Am J Vet Res* 1979; 40: 978-81.

Kaka JS, Hayton W. Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharm* 1980; 8: 193-202.

Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am J Vet Res* 1984; 45: 217-23.

Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J-i, Inoue Y, Shigematsu A. Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro. *Anesth Analg* 1999; 89: 665.

Kerr D, Jones E, Huggins K, Edwards W. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *Amer J Vet Res* 1972; 33: 525-33.

Kilic N. Cardiopulmonary, biochemical, and haematological changes after detomidine-midazolam-ketamine anaesthesia in calves. *Bull Vet Inst Pulawy* 2008; 52: 453-6.

Klide AM, Calderwood HW, Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res* 1975; 36: 931-5.

Kumar A, Singh H. Ketamine and Xylazine anaesthesia in bovine paediatric surgery. *Indian Vet J* 1979; 56: 219-22.

Kumar SM, Kothary SP, Zsigmond EK. Plasma free norepinephrine and epinephrine concentrations following diazepam-ketamine induction in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978; 22: 593-600.

Lacoumenta S, Walsh ES, Waterman AE, Ward I, Paterson JL, Hall GM. Effects of ketamine anaesthesia on the metabolic response to pelvic surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 493-7.

LeBlanc MM, Hubbell JAE, Smith HC. The effects of xylazine hydrochloride on intrauterine pressure in the cow. *Theriogenology* 1984; 21: 681-90.

Lemke KA. Anticholinergics and sedatives. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4 edn. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds.: Blackwell Publishing 2007: 203-39.

Levanen J, Makela M-L, Scheinin H. Dexmedetomidine Premedication Attenuates Ketamine-induced Cardiostimulatory Effects and Postanesthetic Delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117-25.

Lin H-C. Dissociative anesthetics. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4 edn. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds.: Blackwell Publishing 2007: 301-53.

Liu H-T, Hollmann MW, Liu W-H, Hoenemann CW, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 2001; 92: 1173-81.

Locatelli A, Sartorelli P, Agnes F, Bondiolotti GP, Picotti GB. Adrenal response in the calf to repeated simulated transport. *Br Vet J* 1989; 145: 517-22.

Löscher W. Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 7 edn. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, eds. Berlin: Parey-Verlag 2006: 63-124.

Lundy PM, Colhoun EH, Gowdey CW. Pressor responses of ketamine and circulating biogenic amines. *Nat New Biol* 1973; 241: 80-2.

Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R. Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms. *Anesthesiology* 1986; 64: 359-63.

MacDonald JF, Bartlett MC, Mody I, Pahapill P, Reynolds JN, Salter MW, Schneiderman JH, Pennefather PS. Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. *J Physiol* 1991; 432: 483-508.

Mastrianni JA, Abbott FV, Kunos G. Activation of central μ -opioid receptors is involved in clonidine analgesia in rats. *Brain Res* 1989; 479: 283-9.

Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chaimovitz C, Zlotnik M, Mukmenev I, Byk G, Douvdevani A. Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine. *Anesthesiology* 2005; 102: 1174-81.

Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001; 93: 606-12.

Mimura M, Namiki A, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Antagonistic effect of physostigmine on ketamine-induced anesthesia. *Psychopharmacology* 1990; 102: 399-403.

Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 370-80.

Möstl E. Spezielle Endokrinologie. In: *Physiologie der Haustiere*. von Engelhardt W, Breves G, eds.: Enke Verlag 2005: 477-94.

Muir W. Considerations for general anesthesia. In: *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, 4 edn. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds.: Blackwell Publishing 2007: 7-30.

Okwudili UC, Chinedu EA, Anayo OJ. Biochemical Effects of Xylazine, Propofol, and Ketamine in West African Dwarf Goats. *Journal of Veterinary Medicine* 2014; 2014

Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903-17.

Oyama T, Matsumoto F, Kudo T. Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth Analg* 1970; 49: 697-700.

Picavet M-TJE, Gasthuys FMR, Laevens HH, Watts SA. Cardiopulmonary effects of combined xylazine-guaiphenesin-ketamine infusion and extradural (inter-coccygeal lidocaine) anaesthesia in calves. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2004; 31: 11-9.

Ranheim B, Horsberg TE, SØLi NE, Ryeng KA, Arnemo JM. The effects of medetomidine and its reversal with atipamezole on plasma glucose, cortisol and noradrenaline in cattle and sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 23: 379-87.

Riebold TW. Ruminants. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4 edn. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds.: Blackwell Publishing 2007: 731-46.

Rings DM, Muir WW. Cardiopulmonary effects of intramuscular Xylazine-Ketamine in calves. *Can J Med* 1982; 46: 386-9.

Rioja E, Kerr CL, Enouri SS, McDonell WN. Sedative and cardiopulmonary effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride and their reversal with atipamezole hydrochloride in calves. *Am J Vet Res* 2008; 69: 319-29.

Rizk A, Herdtweck S, Meyer H, Offinger J, Zaghoul A, Rehage J. Effects of xylazine hydrochloride on hormonal, metabolic, and cardiorespiratory stress responses to lateral recumbency and claw trimming in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240: 1223-30.

Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An Investigation to Dissociate the Analgesic and Anesthetic Properties of Ketamine Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Anesthesiology* 2004; 100: 292-301.

Ruckebusch Y, Allal C. Depression of reticulo-ruminal motor functions through the stimulation of α_2 -adrenoceptors. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 10: 1-10.

Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ. Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. *Br J Anaesth* 1979; 51: 835-8.

Seitz W, Lubbe N, Hamkens A, Bornscheuer A. Combined midazolam-ketamine anesthesia in traumatologic interventions. Patterns of endocrine reactions. *Anaesthesist* 1988; 37: 231-7.

Sellers G, Lin HC, Riddell MG, Ravis WR, Lin YJ, Duran SH, Givens MD. Pharmacokinetics of ketamine in plasma and milk of mature Holstein cows. *J Vet Pharmacol Ther* 2010; 33: 480-4.

Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The Stressed CNS: When Glucocorticoids Aggravate Inflammation. *Neuron* 2009; 64: 33-9.

Sprenger T, Valet M, Woltmann R, Zimmer C, Freynhagen R, Kochs EF, Tölle TR, Wagner KJ. Imaging Pain Modulation by Subanesthetic S-(+)-Ketamine. *Anesth Analg* 2006; 103: 729-37.

Stilwell G, Carvalho RC, Carolino N, Lima MS, Broom DM. Effect of hot-iron disbudding on behaviour and plasma cortisol of calves sedated with xylazine. *Research in veterinary science* 2010; 88: 188-93.

Stöber M. Kennzeichen, Anamnese, Grundregeln der Untersuchungstechnik, Allgemeine Untersuchung. In: *Die klinische Untersuchung des Rindes*: 1990: 75-138.

Tadmor A, Marcus S, Erinc E. The use of ketamine hydrochloride for endotracheal intubation in cattle. *Aust Vet J* 1979; 55: 537-8.

Thun R. Untersuchungen über die Physiologie der Cortisolsekretion. In: *Untersuchungen über die Tagesrhythmik von Cortisol beim Rind*. Thun R, ed. Stuttgart: Ferdinand Enke 1987:

Thurmon JC, Nelson DR, Hartsfield SM, Rumore CA. Effects of xylazine hydrochloride on urine in cattle. *Aust Vet J* 1978; 54: 178-80.

Timm C, Linstedt U, Weiss T, Zenz M, Maier C. Sympathomimetische Effekte auch bei niedriger Dosierung von Esketamin. *Anaesthesist* 2008; 57: 338-46.

Toro-Matos A, Rendon-Platas AM, Avila-Valdez E, Villarreal-Guzman RA. Physostigmine Antagonizes Ketamine. *Anesth Analg* 1980; 59: 764-7.

Veissier I, Boissy A, dePassille AM, Rushen J, van Reenen CG, Roussel S, Andanson S, Pradel P. Calves' responses to repeated social regrouping and relocation. *J Anim Sci* 2001; 79: 2580-93.

Wagner AE, Muir WW, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res* 1991; 52: 651-7.

Waterman A, Livingston A. Studies on the distribution and metabolism of ketamine in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1978a; 1: 141-7.

Waterman AE, Livingston A. Effects of age and sex on ketamine anaesthesia in the rat. *Br J Anaesth* 1978b; 50: 885-9.

Waterman AE. Preliminary observations on the use of a combination of xylazine and ketamine hydrochloride in calves. *Vet Rec* 1981; 109: 464-7.

Waterman AE. The pharmacokinetics of ketamine administered intravenously in calves and the modifying effect of premedication with xylazine hydrochloride. *J Vet Pharmacol Ther* 1984; 7: 125-30.

White PF WW, Ham, Jay; Way, Walter L.; Trevor, Anthony Pharmacology of Ketamine Isomers in Surgical Patients. *Anesthesiology* 1980; 52

Wohlt JE, Allyn ME, Zajac PK, Katz LS. Cortisol increases in plasma of Holstein heifer calves from handling and method of electrical dehorning. *J Dairy Sci* 1994; 77: 3725-9.

Wright M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. J Am Vet Med Assoc 1982; 180: 1462-71.

Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O. Is the Site of Action of Ketamine Anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate Receptor? Anesthesiology 1990; 72: 704-10.

IX. ANHANG

1. Zusammensetzung der Total-Mixed-Ration für Milchvieh

Tabelle 11: Zusammensetzung der Milchvieh-TMR
Ration für 700 kg KGW und 25 kg Milch/Tag

Nr.	Futtermittel	FM kg	TM kg
		Mischung	Mischung
2206	10/14 LVG Maissilage wachtreif	24	8,568
2646	10/14 LVG Kleegrassilage, 2.f.S. B.	11	4,554
3125	Gerstenstroh	0,8	0,688
4025	LVG 12/11 WGerste	0,45	0,402
4145	LVG B12/11 Weizen	0,45	0,393
4205	(2) Körnermais	0,45	0,396
4945	Viehsalz	0,03	0,03
6425	280113 Rapsextraktionsschrot	1,4	1,232
6435	Sojaextraktionsschrot (44RP)	1,25	1,1
7545	Melasse (Zuckerrübe)	0,3	0,231
8186	1155 Salvana Rinderstolz Top 18	0,12	0,114
	Gesamt:	40,25	17,708

Inhaltsstoff	Einheit	Gehalt	Gehalt
		Mischung	je kg TM
Trockenmasse	kg	17,71	1
NEL	MJ	114,8	6,5
Rohprotein	g	2454	138,6
Nutzbares Protein	g	2580,3	145,7
Ruminale N-Bilanz	g	-20,3	-1,1
Rohfaser	g	3482,5	196,7
Struktur-Rohfaser	g	2725,7	153,9
Strukturwert		1,9	1,9
Stärke + Zucker	g	4574	258,3
Pansenstabile Stärke	g	639,5	36,1
Rohfett	g	523,15	29,54
N-freie Extraktst. (NfE)	g	10126,1	571,9
Grundfutter TM	kg	13,81	0,78
Kraftfutter TM	kg	3,9	0,22
Mineralfutteranteil	g	134,8	7,6
Kalzium	g	116,4	6,6
Phosphor	g	69	3,9
Magnesium	g	43,2	2,4
Natrium	g	29,1	1,6
Kalium	g	281,6	15,9
Chlor	g	75,8	4,3

2. Protokolle

Narkoseprotokoll Ketaminstudie

Datum: _____

Anästhesist: _____

Versuchstiernummer: _____

Ohrmarkennummer: _____

Gruppe: NaCl K 4mg/kg K 8mg/kg K 12mg/kg

	Xylazin			X1				X2	
Zeit (Uhrzeit/min)	-8	-5	-4	0	2	4	8	10	14
Blutentnahme aus VWK (2ml)		Cl.1				Cl.2	Cl.3		Cl.4
Herzfrequenz									
Atemfrequenz									
Reflexe (+; +/-: -)									
Drohreflex									
Lidreflex									
Zwischenklauenreflex									
Hautsensibilität									
Bulbusstellung									
ventral									
zentral									

Abbildung 5: Narkoseprotokoll

grau hinterlegt = Doku der Vitalparameter, X1 und X2 = Ketamin-/ oder NaCl-Injektion,
blau hinterlegt = Blutentnahme zur Plasmakortisolbestimmung

Versuchstiernummer: → → → → →	Rasse: → → → → →	Untersucher: ←
Datum: → → → → →	Geschlecht: ←	
Erstuntersuchung → → ○ → → →	Gewicht: → → → → →	<u>Aufstallung</u> -vor-Versuchsbeginn: ·Tiefstreu·m·
Auslauf: ←		
Abschlussuntersuchung → ○ → → →	Geburtsdatum/Alter: → → → →	Tränke: Selbsttränke → ←
<u>Ketamingruppe</u> : → → → → →	Ohrmarkennummer: → → → → →	Fütterung: ·TMR → ¶

Haltung ← <input type="radio"/> RL-gerade ← <input type="radio"/> Kopf-und-Hals-getragen ← <input type="radio"/> alle-4-Gliedmaßen- <u>gleichm.</u> -belastet ← <input type="radio"/> ¶	Verhalten ← <input type="radio"/> ruhig · <input type="radio"/> aufmerksam ← <input type="radio"/> munter · <input type="radio"/> neugierig ← <input type="radio"/> ← <input type="radio"/> ¶	Diagnosen-und-Behandlung: ¶
--	--	------------------------------------

Temperatur ¶ Ernährungszustand → ← <input type="radio"/> gut · <input type="radio"/> mäßig · <input type="radio"/> schlecht ¶	Venen ¶ Schleimhäute ← <input type="radio"/> blassrosa → → ○ ¶	Atmung: → → /min ← <input type="radio"/> <u>costoabdominal</u> ← <input type="radio"/> <u>bds.</u> · <u>insp.</u> · verschärft ← <input type="radio"/> Röhrenatmen ← <input type="radio"/> ¶	Appetit ¶ Abdomenform ¶ Bauchdecke ← <input type="radio"/> weich <input type="radio"/> prall ← <input type="radio"/> <u>_____</u> gespannt ¶	Sonstiges ¶
Haarleid ← <input type="radio"/> glatt <input type="radio"/> glänzend · <input type="radio"/> anliegend ← <input type="radio"/> durchgehend ← <input type="radio"/> ¶	Episkleralgefäße ← <input type="radio"/> fein-gezeichnet ← <input type="radio"/> <u>deutl.</u> · gezeichnet ← <input type="radio"/> injiziert · <input type="radio"/> verwaschen ¶	Herzfrequenz → → /min ¶	Pansen ← I: / F: ← PA/SA ← S: ¶	
Hautturgor ← <input type="radio"/> erhalten · <input type="radio"/> <u>_____</u> verzögert ¶	Nabel ¶		Darmmotorik ¶	
Bulbi ← <input type="radio"/> o.b.B. · <input type="radio"/> <u>_____</u> · eingesunken ¶	Bewegungsapparat ¶		Kot ¶	
Lymphknoten ¶	Lungen-/Leberfeld ¶			

Abbildung 6: Untersuchungsbogen für die Eingangs- und Abschlussuntersuchung

X. DANKSAGUNG

Herrn Dr. Metzner danke ich für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit der Doktorarbeit, das stets schnelle Korrigieren meiner Arbeit und das gelegentliche “Schubsen ins kalte Wasser”.

Frau Prof. Gabriela Knubben-Schweizer danke ich für die Überlassung des Themas und die Korrektur der Arbeit.

Frau PD Christine Baumgartner danke ich herzlich für die Hilfe bei der Konzeptentwicklung.

Ich danke Herrn Dr. Stefan Nüske für die Hilfe und Unterstützung bei der praktischen Durchführung am LVG.

Anna Rieger möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und bei der Erstellung der Grafiken danken. Danke, dass ich gefühlt jeden zweiten Tag bei dir vorbeikommen durfte um kleine und große statistische Probleme zu beheben.

Meinen Helfern am LVG, Michael Saller, Norbert Dierig und Jürgen Lange, danke ich für die wöchentliche Hilfe beim Umstallen, Wiegen, Füttern und Misten. Vielen Dank euch dreien für den reibungslosen Ablauf am LVG und die zuverlässige Hilfe.

Meiner lieben Anja Hanczaruk danke ich für die fleißige Hilfe beim Katheter legen, den morgendlichen Versuchsvorbereitungen und den netten Gesprächen. Vielen Dank für alles, du warst mir eine große Hilfe!

Frau Bayer, Frau Altmann, Frau Hartmann und Sandra danke ich ganz herzlich für die Aufbereitung meiner Blutproben und die für sie damit verbundene Mehrarbeit.

Frau Garner danke ich für die Bestimmung der Kortisolwerte.

Außerdem danke ich allen Praktikanten, Studenten und Mitdoktoranden für die Hilfe bei der Durchführung meiner Versuche. Ein besonderer Dank gilt hier meinem Mitdoktoranden Matthias, der oftmals mein “Retter in der Not” war. Danke für das gelegentliche Nachuntersuchen meiner Versuchstiere, das Einspringen, wenn kein anderer Helfer aufzutreiben war, und die Unterstützung bei jeglichem Formatierungs- oder Computerproblem!

Allen Mitarbeitern der Klinik für Wiederkäuer danke ich für die tolle und lehrreiche Zeit und die stets familiäre Atmosphäre.

Meiner Schwester Johanna danke ich für ihre Hilfe bei der englischen Zusammenfassung.

Ich danke meinen Eltern und Julian für den bedingungslosen Rückhalt und die Unterstützung. Damit wurde mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht.