

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

**Evaluierung intramuskulär injizierbarer
Anästhesiekombinationen beim Kaninchen unter
Verwendung von S-Ketamin, Ketamin,
Dexmedetomidin, Medetomidin, Midazolam und
Butorphanol**

von Marie-Louise Schmid

aus Ulm

München 2025

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Angefertigt am Zentrum für Präklinische Forschung
des TUM Universitätsklinikums

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Mentorin: Prof. Dr. Christine Baumgartner

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Susanne K. Lauer

Tag der Promotion: 26. Juli 2025

Die vorliegende Arbeit wurde gemäß § 6 Abs. 2 der Promotionsordnung

für die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München in kumulativer Form verfasst.

Folgende wissenschaftliche Arbeit ist in dieser Dissertationsschrift

enthalten:

Evaluation of different intramuscular injectable anesthetic combinations
in rabbits: Impact on anesthetic depth, physiological parameters, and EEG
recordings

Short title: Effects of different injectable anesthetic agents on rabbits

Marie-Louise Schmid¹, Julia Werner¹, Anna M. Saller¹, Judith Reiser¹, Yury Zablotski²,
Julian Ostertag³, Matthias Kreuzer³, Christine Lendl⁴, Heidrun Potschka⁵, Christine
Baumgartner^{1,6*}

¹ Center of Preclinical Research, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Bavaria, Germany.

² Clinic for Swine, Center for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim, Bavaria, Germany.

³ Department of Anesthesiology & Intensive Care, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Bavaria, Germany.

⁴ Tiergesundheitszentrum München, Munich, Bavaria, Germany.

⁵ Institute of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Bavaria, Germany.

⁶ Veterinary Faculty, Ludwig-Maximilians-Universität München, 80539 Munich, Germany.

^{#a} Current address: Center of Preclinical Research, TUM Universitätsklinikum Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Bavaria, Germany.

* christine.baumgartner@tum.de

PLOS ONE 2025; 20(2): e0319106.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106>

Received: October 29, 2024; Accepted: January 28, 2025; Published: February 25, 2025

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT	5
1. Das Kaninchen als Heim- und Labortier	5
1.1. Anatomie und Physiologie von Kaninchen	6
1.2. Haltung und Fütterung.....	8
1.3. Weiße Neuseeländer	9
2. Anästhesie beim Kaninchen	10
2.1. Definition Allgemeinanästhesie	10
2.2. Herausforderungen bei der Kaninchenanästhesie	10
2.3. Einteilung und Wirkmechanismen von Anästhetika sowie wichtige Aspekte der Anästhesieeinleitung	12
2.4. Sicherung der Atemwege.....	13
2.4. Injektionsanästhesie	15
2.5. Anästhesiestadien und Beurteilung der Narkosetiefe	16
<u>Anästhesiestadium I: Analgesiestadium</u>	17
<u>Anästhesiestadium II: Exzitationsstadium</u>	17
<u>Anästhesiestadium III: Toleranzstadium</u>	18
<u>Anästhesiestadium IV: Stadium der Atemlähmung</u>	20
2.6. Möglichkeiten des Narkosemonitorings.....	20
2.6.1 Elektroenzephalographie in der Anästhesieüberwachung	23
3. Charakterisierung der im Versuch verwendeten Medikamente	24
3.1. Verwendete Medikamente und deren Wirkung	24
3.1.1. S-Ketamin/ Ketamin	24
3.1.1.1. Pharmakodynamik von S-Ketamin/ Ketamin	25
3.1.1.2. Pharmakokinetik von S-Ketamin/ Ketamin	26
3.1.2. Medetomidin.....	26
3.1.2.1. Pharmakodynamik von Medetomidin.....	27

3.1.2.2.	Pharmakokinetik von Medetomidin.....	28
3.1.3.	Dexmedetomidin	28
3.1.3.1.	Pharmakodynamik von Dexmedetomidin	29
3.1.3.2.	Pharmakokinetik von Dexmedetomidin	29
3.1.4.	Butorphanol	30
3.1.4.1.	Pharmakodynamik von Butorphanol.....	31
3.1.4.2.	Pharmakokinetik von Butorphanol	31
3.1.5.	Midazolam.....	32
3.1.5.1.	Pharmakodynamik von Midazolam.....	33
3.1.5.2.	Pharmakokinetik von Midazolam.....	34
3.1.6.	Atipamezol	34
3.1.6.1.	Pharmakodynamik von Atipamezol	35
3.1.6.2.	Pharmakokinetik von Atipamezol	36
3.1.7.	Flumazenil.....	36
3.1.7.1.	Pharmakodynamik von Flumazenil.....	37
3.1.7.2.	Pharmakokinetik von Flumazenil	37
3.1.8.	Metamizol	38
3.1.8.1.	Pharmakodynamik von Metamizol.....	38
3.1.8.2.	Pharmakokinetik von Metamizol.....	39
III. PUBLIZIERTE STUDIENERGEBNISSE.....		41
IV. ERWEITERTE ERGEBNISSE.....		61
1.	Kohlenstoffdioxid.....	61
2.	Die Beurteilung des Zwischenzehenreflexes.....	62
3.	Sauerstoffsättigung	64
V. ERWEITERTE DISKUSSION		66
1.	Kohlenstoffdioxid.....	66
2.	Die Beurteilung des Zwischenzehenreflexes.....	67

3.	Sauerstoffsättigung	69
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	72
VII.	SUMMARY	74
VIII.	TABELLENVERZEICHNIS.....	76
IX.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
X.	LITERATURVERZEICHNIS	78
XI.	ANHANG	100
1.	Aufzeichnungsplan.....	100
2.	Narkoseprotokoll	101
XII.	DANKSAGUNG.....	102

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
<	kleiner als
±	Plus/Minus, Angabe für eine Schwankungsbreite
≤	kleiner gleich
§	Paragraph
°C	Grad Celsius
AA	4-Aminoantipyrin
AAA	4-Acetylaminoantipyrin
AIC	Akaike's information criterion
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASW	ability to stand and walk
AUC	area under the receiver operating characteristic curve
B	Butorphanol
BCS	Body-Condition-Score
BIC	Bayesian information criterion
BR	Bulbus rotation
BTM	Betäubungsmittel
BTMG	Betäubungsmittelgesetz
bzw	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CR	Corneal reflex
D	Dexmedetomidin
DAP	diastolic arterial pressure
DMiB	Dexmedetomidin/Midazoam/Butorphanol

ECG	electrocardiogram
EEG	Elektroencephalogramm/ elektroencephalogram
EKG	Elektrokardiogramm
EPR	ear pinch reflex
EtCO ₂	Entidales Kohlenstoffdioxid
EU	Europäische Union
FAA	4-Formylaminoantipyrin
g	Gramm
G	Gauche
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
h	Stunde
HR	heart rate
Hz	Hertz
I.E.	Internationale Einheit
i.m.	Intramuskulär/intramuscularly
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
ICC	intraclass-correlation coefficient
K	Ketamin
kg	Kilogramm
KM	Ketamin/Medetomidin
LOR	loss of the righting reflex
LR	lid response
M	Medetomidin
MAA	4-Methylaminoantipyrin
MAP	mean arterial pressure
mg	Milligramm
Mi	Midazolam
min	Minuten /minutes

ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMiB	Medetomidin/Midazolam/Butorphanol
MT	muscle tone
n=	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAIDs	Nichtsteroidale Antirheumatika
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PM	prolapse of the nictitating membrane
RMSE	root mean square error
ROB	Regierung von Oberbayern
ROR	regain of the reflexes
RR	respiratory rate
s.c.	subkutan
SAP	systolic arterial pressure
SD	Standardabweichung
SK	S-Ketamin
SKD	S-Ketamin/Dexmedetomidin
SKM	S-Ketamin/Medetomidin
SPF	spezifisch pathogenfreien
T	temperature
TierSchG	Tierschutzgesetz
Vol.-%	Volumenprozent
WM	Whisker Movement
WR	withdrawal reflex
WRF	withdrawal reflex front limb
WRH	withdrawal reflex hind limb
z.B	zum Beispiel

ZNS	Zentrales Nervensystem
ZZRH	Zwischenzehenreflex der Hintergliedmaße
ZZRV	Zwischenzehenreflex der Vordergliedmaße

I. EINLEITUNG

Seit 2000 hat sich die Heimtierpopulation in Deutschland um 14,3 Millionen Tiere erhöht (ZENTRALVERBAND ZOOLOGISCHER FACHBETRIEBE DEUTSCHLANDS E.V., 2023). 2022 wurden 2,1 Millionen Kaninchen in deutschen Haushalten gezählt (KABAKCI, 2022). Diese hohe Anzahl macht deutlich, dass Kaninchen eine wachsende Rolle als Patienten in der tierärztlichen Praxis spielen. Neben routinemäßigen Gesundheitskontrollen, Krallenschneiden oder jährlichen Impfungen können auch komplexere Eingriffe erforderlich werden, die eine Anästhesie notwendig machen. Zu den häufigsten Indikationen zählen Zahnbehandlungen, Kastrationen, komplizierte Harnwegsinfektionen mit Blasensteinen oder eine Bullaosteotomie infolge wiederkehrender Ohrerkrankungen (MÜLLER & SCHALL, 2015). Auch in der Forschung werden Kaninchen häufig eingesetzt. Mit einem Anteil von 4,6 % gehören sie neben Mäusen und Ratten zu den am dritthäufigsten verwendeten Versuchstieren in Deutschland (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BFR), 2023). Vorzugsweise wird die Albinorasse „Weiße Neuseeländer“ gehalten (WEISS J. et al., 2009). Die Insbesondere bei der Antikörpergewinnung und der Testung von Impfstoffen (WEISS et al., 2014a; PINHEIRO et al., 2016), sowie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT - BMEL, 2019; KAN et al., 2024) zum Einsatz kommt. Die Körpergröße der Kaninchen erleichtert chirurgische Eingriffe im Vergleich zu anderen Labornagern, weshalb sie auch bei kardiologischen Fragestellungen als Tiermodell dienen (BAUMGARTNER et al., 2016).

Sowohl in der tierärztlichen Praxis als auch in der Forschung erfordert jeder chirurgische Eingriff eine stabile und sichere Anästhesie (MÜLLER & SCHALL, 2015). Eine stabile Anästhesie sorgt dafür, dass der Patient während des

Eingriffs bewusstlos und relaxiert ist, keine Schmerzen empfindet und dass physiologische Funktionen wie Atmung, Kreislauf und Körpertemperatur aufrechterhalten werden (CLARKE & TRIM, 2014a).

Da Kaninchen als Fluchttiere besonders stressanfällig sind, stellt ihre Anästhesie eine große Herausforderung dar (EBERSPÄCHER, 2016b). Neben der ungewohnten Umgebung, wie einer Tierarztpraxis oder einem Forschungslabor, können weitere Faktoren wie laute Geräusche, intensive Lichtquellen und der Kontakt mit unbekannten Personen das natürliche Fluchtverhalten der Tiere verstärken und zu einer ausgeprägten Stressreaktion führen (EWRINGMANN, 2016d). Stress kann schwerwiegende physiologische Folgen für die Anästhesie haben (MUIR, 2007; MEINECKE & HUBER, 2015). Er führt zu einer erhöhten Katecholaminausschüttung, die Tachykardie, Hypertonie und eine gesteigerte Atemfrequenz zur Folge hat (HENKE & REINERT, 2006; SCHÜTZENHOFER et al., 2009; HABERSTROH et al., 2012). Dies erhöht das Risiko unvorhersehbarer Anästhesiez Zwischenfälle wie Dyspnoe oder Herzrhythmusstörungen (SCHÜTZENHOFER et al., 2009). Darüber hinaus können gestresste Kaninchen durch Abwehrbewegungen ihrer kräftigen Hintergliedmaßen Verletzungen wie Knochenbrüche oder Lähmungen erleiden (SUCKOW & DOUGLAS, 1997). Um diese Risiken zu minimieren, sollten externe Stressfaktoren so weit wie möglich reduziert werden (LIPMAN et al., 2008). Optimalerweise sollte ein Kaninchen 72 Stunden vor der Anästhesie in seine neue Umgebung verbracht und an das Handling gewöhnt werden (LIPMAN et al., 2008). Auch die Wahl der Sedation spielt eine entscheidende Rolle. Besonders problematisch ist die inhalative Maskeneinleitung, da das erzwungene Einatmen des Inhalationsanästhetikums (z.B. Isofluran) in Kombination mit ungewohnter Manipulation erheblichen Stress auslösen und im schlimmsten Fall zu einem Atemstillstand führen kann (BATEMAN et al., 2005; LIPMAN et al., 2008). Daher ist eine balancierte Anästhesie zu bevorzugen, die verschiedene Methoden und Anästhetikagruppen (Hypnotika, Sedativa, Analgetika)

kombiniert (ERHARDT et al., 2012). Dies ermöglicht eine individuell anpassbare und schonende Narkose, bei der einzelne Wirkstoffe gezielt antagonisiert werden können, wodurch das Narkoserisiko weiter gesenkt wird (ERHARDT et al., 2012).

Ziel dieser Dissertation war es, die Qualität von Injektionsnarkosen bei Kaninchen aufzuarbeiten. Dazu wurden verschiedene Kombinationen injizierbarer Anästhetika unter Spontanatmung untersucht und hinsichtlich Narkosetiefe, physiologischer Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung, Sauerstoffsättigung, endtidales Kohlenstoffdioxid (EtCO₂), Körpertemperatur) und Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) evaluiert, um die Qualität der Narkose zu beurteilen. Eine etablierte Methode zur Narkoseinduktion beim Kaninchen ist die Kombination eines Alpha-2-Rezeptor-Agonisten (z.B. Medetomidin (M) oder Dexmedetomidin (D)) mit dem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Ketamin (K) (VAN ZEELAND & SCHOEMAKER, 2014). M hat sich aufgrund besserer Steuerbarkeit Antagonisierbarkeit gegenüber Xylazin durchgesetzt und sollte bevorzugt eingesetzt werden (HABERSTROH et al., 2012). Alternativ kann anstelle von K auch S-Ketamin (SK) verwendet werden (HABERSTROH et al., 2012), das aufgrund seiner höheren Bindungsaffinität zu NMDA-Rezeptoren eine stärkere analgetische und sedative Wirkung als K entfaltet (KOHRS & DURIEUX, 1998). Obwohl S-Ketamin das pharmakologisch aktivere Enantiomer des racemischen Ketamins (KOHRS & DURIEUX, 1998) und Dexmedetomidin das wirksamere Enantiomer des racemischen Medetomidins darstellt (AMMER & POTSCHKA, 2016), wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die in der klinischen Praxis übliche Nomenklatur beibehalten wurde, da diese Substanzen in der Praxis häufig unter ihren gängigen, vereinfachten Namen verwendet werden, um die Anwendung zu erleichtern und Missverständnisse zu vermeiden. Zur Verwendung von SK bei Kaninchen liegen bisher lediglich institutsinterne Erfahrungswerte, sowie eine Studie zur intranasalen Anwendung von SK vor (WEILAND et al., 2017).

Darum sollte untersucht werden, ob SK als alternative Anästhesiekomponente zu K bei reduzierter Dosierung eine chirurgische Toleranz mit geringeren Nebenwirkungen, ohne verlängerte Nachschlafzeit, sowie stabilen Vitalparametern ermöglicht (CRUZ et al., 2010). Darüber hinaus wurde untersucht, ob der Austausch von M durch D in Kombination mit SK die Qualität und Sicherheit der Narkose weiter verbessern kann. Zudem wurden Narkosen mit M, Midazolam (Mi) und Butorphanol (B) sowie mit D, Mi und B verglichen. Klassischerweise wird beim Kaninchen als Vollständig antagonisierbare Anästhesie eine Kombination aus M, Mi und Fentanyl verwendet (HABERSTROH et al., 2012). Anstelle von Fentanyl wurde B aufgrund seines geringeren Suchtpotenzials gegenüber Fentanyl ausgewählt, weshalb es nicht dem Betäubungsmittelgesetz (BTMG) unterliegt (LÖSCHER, 2014a). Dies ermöglicht den Einsatz ohne eine entsprechende BTM-Meldung. Allerdings ist die Wirkpotenz von B geringer als die des analgetisch stärker wirksamen Fentanyls, weshalb es nicht als gleichwertig wirksam betrachtet werden kann (AMMER & POTSCHKA, 2016). Diese Studie sollte durch die Analyse von fünf verschiedenen Narkosekombinationen (KM, SKM, SKD, MMiB, DMiB) Aufschluss über die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung, Sauerstoffsättigung, EtCO₂, Körpertemperatur) während der Narkose geben. Zudem wurde untersucht, ob das chirurgische Toleranzstadium erreicht werden kann und ob aufgrund der Spontanatmung mit Sauerstoffsubstitution der Kaninchen auf eine Intubation während der Narkose verzichtet werden kann.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Das Kaninchen als Heim- und Labortier

Die heutigen Haus- und Laborkaninchen (*Oryctolagus cuniculus f. domestica*) sind Nachfahren des Wildkaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) und gehören zur Ordnung der Lagomorpha. (HERRE & RÖHRS, 1973). Ihr Ursprung liegt in Spanien (GRUHN, 1961), von wo aus sie sich zunächst in andere Mittelmeerländer ausbreiteten und schließlich in ganz Europa domestiziert wurden (WEGNER, 1997). Zudem wurden sie auch auf anderen Kontinenten, etwa in Australien, angesiedelt (HERRE & RÖHRS, 1973). Bereits in der Antike, insbesondere zur Zeit der Römer, wurden Kaninchen in großen Gehegen, den sogenannten Leporarien, gehalten (WEISS et al., 2014a). Im Mittelalter fanden sie in Klöstern Verwendung als Masttiere zur Fleischproduktion und wurden später gezielt gezüchtet, um auch Pelz und Haare zu gewinnen (KRÜGER, 1961). Ab dem 19. Jahrhundert führte selektive Zucht zur Entstehung zahlreicher Rassen mit unterschiedlichen Fellfarben, Felltypen und Körperformen (GRUHN, 1961). Heute sind Kaninchen als Liebhabertiere von wachsender Bedeutung und machen in deutschen Haushalten etwa 5 % der gehaltenen Tiere aus (J. MORITZ, 2022).

Die ersten dokumentierten Hinweise auf die Verwendung von Kaninchen für wissenschaftliche Zwecke stammen aus dem Jahr 1672, als der Wissenschaftler De Graaf sie in seinen Forschungen einsetzte (DE GRAAF, 1672). Heutzutage spielen Kaninchen eine zentrale Rolle in der biomedizinischen Forschung, insbesondere bei der Produktion von Antikörpern sowie in der Arzneimittel- und Impfstoffprüfung aber auch in teratologischen Studien (FOOTE & CARNEY, 2000; MAGE et al., 2006; WEISS et al., 2014a; PINHEIRO et al., 2016). Darüber hinaus werden sie als Modelle zur Untersuchung induzierbarer Krankheiten eingesetzt, wobei sie beispielsweise in der Arterioskleroseforschung etabliert sind (FAN et al.,

2015; BAUMGARTNER et al., 2016). Mit einem Anteil von 4,6 % zählen Kaninchen zu den dritthäufigsten Versuchstieren in Deutschland (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BFR), 2023).

1.1. Anatomie und Physiologie von Kaninchen

Kaninchen besitzen eine Reihe anatomischer Besonderheiten, die sie sowohl in ihrer Lebensweise als auch in medizinischer Hinsicht von anderen Tieren unterscheiden (MÜLLER & SCHALL, 2015). Eine anatomische Besonderheit ist ihr Gebiss, hinter den großen Schneidezähnen im Oberkiefer befinden sich die sogenannten Stiftzähne (MÜLLER & SCHALL, 2015). Alle Zähne sind wurzellos und wachsen ein Leben lang, wobei der kontinuierliche Abrieb durch Kaubewegungen eine essenzielle Rolle in der Zahnpflege spielt (MÜTSCHARD, 2015). Als Fluchttiere sind Kaninchen zudem stark auf ihre geschärften Sinne angewiesen, insbesondere auf das Sehen, Riechen und Hören um Gefahren frühzeitig zu erkennen (MÜLLER & SCHALL, 2015). Eine weitere bemerkenswerte anatomische Besonderheit betrifft die Atmung (JOHNSON-DELANEY & OROSZ, 2011; MÜTSCHARD, 2015). Die große Epiglottis ragt weit über das lange Gaumensegel hinaus und schafft eine direkte Verbindung zwischen Nase und Luftröhre (JOHNSON-DELANEY & OROSZ, 2011; MÜTSCHARD, 2015). Diese Struktur ermöglicht, dass das Schlucken und die Atmung unabhängig voneinander ablaufen können und macht Kaninchen zu obligatorischen Nasenatmern (JOHNSON-DELANEY & OROSZ, 2011; MÜTSCHARD, 2015). Auch das kardiovaskuläre System weist einige Besonderheiten auf (KOZMA et al., 1974). Der ventral des Herzens gelegene Thymus bildet sich beim erwachsenen Kaninchen nicht zurück, was im Vergleich zu anderen Säugetieren untypisch ist (KOZMA et al., 1974). Zudem verfügt das Herz sowohl an der links gelegenen Mitral- als auch an der rechten Atrioventrikularklappe nur über zwei Klappen, was eine weitere Abweichung von der üblichen Anatomie darstellt (KOZMA et al., 1974). Herz und Lunge des Kaninchens besitzen im Verhältnis zum Körpergewicht ein

vergleichsweise geringes Gewicht (EWRINGMANN, 2016d). Bei übergewichtigen Tieren verringert sich dieses Verhältnis von Organgewicht zum Gesamtgewicht weiter, was das Kreislaufsystem zusätzlich belastet und seine Anfälligkeit für Störungen erhöht (EWRINGMANN, 2016d). In Stresssituationen, in denen die Ausschüttung von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin stark ansteigt, wird das ohnehin fragile Kreislaufsystem noch stärker beansprucht (HENKE & REINERT, 2006; HABERSTROH et al., 2012; EWRINGMANN, 2016d). Diese Katecholamine verstärken die physiologischen Reaktionen des Körpers, wie eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, was in Kombination mit den bereits bestehenden anatomischen Gegebenheiten das Risiko von Kreislaufversagen erhöht (HENKE & REINERT, 2006; HABERSTROH et al., 2012; EWRINGMANN, 2016d). Der Mageneingang des Kaninchens ist mit einem starken Schließmuskel versehen, womit es dem Kaninchen fast unmöglich ist, zu erbrechen (WENGER, 2012; MÜLLER & SCHALL, 2015). Ihr Skelettsystem ist mit einem Anteil von nur 7 % an der Gesamtkörpermasse äußerst fragil, was sie anfällig für Frakturen macht (SUCKOW & DOUGLAS, 1997).

Tabelle 1: Reproduktionsdaten und physiologische Parameter :

Parameter	Referenzbereich
Gewicht	0,7 kg-8 kg
Geschlechtsreife	3-4 Monate
Tragzeit	29-35 Tage
Wurfgröße	1-12 Junge
Säugezeit	4-6 Wochen
Lebensspanne	6 bis 15 Jahre, in Zuchtnutzung maximal 5
Körpertemperatur	38,0-39,9 °C
Atemfrequenz	32-60 Züge/min
Herzfrequenz	112-300 Schläge/min
Blutdruck	mittlerer arterieller Druck: 73-103 mmHg systolisch: 70-170 mmHg diastolisch: 65-90 mmHg

(DOMINGUEZ, 1927; KOZMA et al., 1974; WEGNER, 1997; MÜLLER & SCHALL, 2015; EWRINGMANN, 2016a)

1.2. Haltung und Fütterung

Kaninchen sind von Natur aus soziale Tiere, die in freier Wildbahn in Gruppen leben und komplexe soziale Hierarchien entwickeln (LUKEFAHR et al., 2022a). Dennoch kann es bei der Gruppenhaltung in Gefangenschaft zu Rangordnungskämpfen kommen, insbesondere wenn die Tiere die Geschlechtsreife erreichen (MÜLLER & SCHALL, 2015). Bei männlichen Kaninchen wird dieses Verhalten besonders problematisch, da sie ein stark ausgeprägtes territoriales Verhalten zeigen (LUKEFAHR et al., 2022a). Dies kann zu physischen Auseinandersetzungen führen, bei denen ranghöhere Tiere gezielt die Genitalien der rangniederen Männchen verletzen (WEISS et al., 2014a). Solche Kämpfe sind häufig mit erheblichem Stress verbunden, der das Wohlbefinden der Tiere beeinträchtigen kann (MÜLLER & SCHALL, 2015). Daher ist die Gruppenhaltung von unkastrierten Männchen in der Regel nicht möglich (MÜLLER & SCHALL, 2015; LUKEFAHR et al., 2022a).

Um ein ausreichendes Platzangebot zu gewährleisten, ist für die Käfighaltung in der RICHTLINIE 2010/63/EU eine Mindestbodenfläche von 3500 cm² und eine Mindesthöhe von 45 cm sowie eine erhöhte Liegefläche vorgeschrieben (EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION, 2010). Die Materialbeschaffenheit der Käfige kann zwischen Kunststoff oder Metall variieren (WEISS et al., 2014c). Aus hygienischen Gründen sollte eine Haltung auf einstreulosen Lochböden mit abgerundeten Stanzungen bevorzugt werden (WEISS et al., 2003c). Da Kaninchen nicht schwitzen können, sollte die Raumtemperatur nicht über 18-19 °C liegen (MÜLLER & SCHALL, 2015).

Das Kaninchen ist ein typischer Pflanzenfresser und benötigt für die Funktion seines Magen-Darm-Traktes und die physiologische Zahnabnutzung ausreichend Rohfasern (WEISS et al., 2003b; EWRINGMANN,

2016b). Futterquellen umfassen Raufutter (z. B. Luzerne, Klee, Gräser), Konzentrate (Getreide, Ölsaaten, Eiweißquellen), Mineralstoffe, Vitamine und Zusatzstoffe (LUKEFAHR et al., 2022b). Hauptsächlich werden Pellets gefüttert, ergänzt durch Heu, Gräser und Grünfutter (LUKEFAHR et al., 2022b). Grünfutter wird vor allem in der Hobbyhaltung als Futtermittel verwendet (LUKEFAHR et al., 2022b). Im Versuchstierbereich wird meist auf pelletiertes Alleinfutter zurückgegriffen (WEISS et al., 2014a). Dadurch kann konstante Qualität und Beschaffenheit sichergestellt werden (WEISS et al., 2014a). Um eine bedarfsgerechte Fütterung zu gewährleisten und ein Verfetten der Tiere in Käfighaltung zu verhindern, empfiehlt es sich, erwachsene Tiere restriktiv zu füttern (WEISS et al., 2014b). Wasser sollte in ausreichender Qualität und Menge in Tränkeflaschen angeboten werden (MÜLLER & SCHALL, 2015)

1.3. Weiße Neuseeländer

Die weißen Neuseeländerkaninchen gehören zu den „rotäugigen“ Totalalbinos, die ihre Pigmentlosigkeit einer Blockade des Tyrosins verdanken (WEGNER, 1997). Sie werden vorzugsweise im Forschungsbereich eingesetzt (SUCKOW & DOUGLAS, 1997; MEYER & FISH, 2008). Ihre gedrungene, walzenförmige Körpergestalt, sowie die mittellangen, nicht fleischigen Ohren sind rassetypisch (GRUHN, 1961). Das Fell ist weiß und sehr dicht mit einer Länge von etwa 3 cm (DORN K., 1981). Die Frohwüchsigkeit und gute Aufzuchtleistung ist ein weiteres gern gesehenes Merkmal dieser Rasse (GRUHN, 1961). Jungtiere wiegen mit 3 Monaten schon 1,25 kg bis 3 kg (DORN K., 1981; CHARLES RIVER, 2023). Ausgewachsene männliche Kaninchen erreichen ein Körpergewicht von 4,5 kg, weibliche von 5 kg (GRUHN, 1961; CHARLES RIVER, 2023).

2. Anästhesie beim Kaninchen

2.1. Definition Allgemeinanästhesie

Die Allgemeinanästhesie ist ein durch Anästhetika herbeigeführter reversibler Zustand, der mehrere physiologische Veränderungen umfasst (ERHARDT, 2012). Sie setzt sich aus drei wesentlichen Komponenten zusammen: Hypnose, die den Zustand der Bewusstlosigkeit beschreibt, Relaxation, die zu einer Muskelentspannung führt, und Analgesie, welche die Schmerzlinderung gewährleistet (ERHARDT, 2012). Damit die physiologischen Reaktionen des Körpers auf einen chirurgischen Eingriff effektiv unterdrückt werden, ist eine exakte Dosierung und Überwachung der Anästhetika erforderlich (THURMON & SHORT, 2007). Das Ziel ist, das chirurgische Toleranzstadium zu erreichen, in dem der Eingriff sicher unter Hypnose, Relaxation und Analgesie ohne zu starke Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf durchgeführt werden kann (CLARKE & TRIM, 2014a)

2.2. Herausforderungen bei der Kaninchenanästhesie

Kaninchen zeichnen sich durch eine hohe Stressanfälligkeit aus, die durch ihren ausgeprägten Fluchtinstinkt noch verstärkt wird (EBERSPÄCHER, 2016b). Diese Stressanfälligkeit ist bei bestimmten Rassen, wie den Weißen Neuseeländern, besonders ausgeprägt (HABERSTROH et al., 2012; EBERSPÄCHER, 2016b). In stressigen Situationen neigen Kaninchen dazu, sich durch Abwehrbewegungen selbst zu verletzen, was häufig zu Frakturen der Gliedmaßen oder der Wirbelsäule führt (SUCKOW & DOUGLAS, 1997; MÜLLER & SCHALL, 2015). Um bei kurzen, schmerzfreien Eingriffen, wie Maulhöhlen-, Röntgen- oder Computertomographieuntersuchungen, den Stress des Tieres zu minimieren, kann eine Anästhesie erforderlich sein (EBERSPÄCHER, 2016b). Dabei sollte stets eine gut steuerbare Anästhesiemethode gewählt werden (GABRIEL, 2016).

Ein voller Magen kann sich negativ auf die Hämodynamik und Atmung auswirken, weshalb bei Tieren in der Regel ein präanästhetischer

Futterentzug von bis zu 12 Stunden empfohlen wird (je nach Tierart) (SCHÜTZENHOFER et al., 2009; HABERSTROH et al., 2012). Für Kaninchen ist ein solcher Futterentzug jedoch problematisch, da er eine metabolische Azidose und Hypoglykämie verursachen kann (BONATH et al., 1982; HABERSTROH et al., 2012; MÜLLER & SCHALL, 2015). Da es Kaninchen aus anatomischen Gründen nicht möglich ist zu erbrechen, besteht bei einer Narkose kein Risiko einer Aspiration in die Atemwege (WENGER, 2012). Aus diesem Grund wird eine präanästhetische Nahrungskarenz nicht empfohlen, jedoch sollte auf eine kohlenhydratreiche Mahlzeit vor der Narkose verzichtet werden, um das Risiko von Blähungen vor und während des Eingriffs zu vermeiden (MÜLLER & SCHALL, 2015; EBERSPÄCHER, 2016b). Der Thorax von Kaninchen ist relativ klein und wird zusätzlich noch durch den kranioventral liegenden Thymus eingeengt (EWRINGMANN, 2016a). Dies kann das Risiko eines Narkosezwischenfalls erhöhen, insbesondere bei bereits bestehenden Beeinträchtigungen der Lungenfunktion, wie sie beispielsweise durch verschleppte Infektionen oder Neoplasien bedingt sein können (EWRINGMANN, 2016a).

Kaninchen gelten allgemein als schwierige Narkosepatienten, was sich an der höheren peri- und postoperativen Morbidität sowie der Mortalität im Vergleich zu Hund und Katze ablesen lässt (BRODBELT et al., 2008). So liegt die Mortalität innerhalb der ersten 48 Stunden bei gesunden Kaninchen bei 0,73 %, im Vergleich zu 0,05 % bei Hunden und 0,11 % bei Katzen (BRODBELT et al., 2008). Diese höhere Sterblichkeitsrate ist unter anderem auf die enge Grenze zwischen dem chirurgischen Toleranzstadium und dem Stadium der Asphyxie beim Kaninchen zurückzuführen (MÜLLER & SCHALL, 2015). Besonders hervorzuheben sind respiratorische und kardiorespiratorische Komplikationen, die häufig zu postanästhetischen Zwischenfällen führen können (BRODBELT et al., 2008). Diese reichen von Hypoventilation und Luftwegobstruktionen bis hin zu schwerwiegenderen Problemen wie Hyperkapnie, Hypoxämie und Asphyxie, welche das Risiko

für Kaninchen während und nach der Narkose deutlich erhöhen (BRODBELT et al., 2008; SCHÜTZENHOFER et al., 2009; EBERSPÄCHER, 2016b). Zusätzlich neigen Kaninchen aufgrund des Verhältnisses ihrer Körperoberfläche zur Körpermasse zu Hypothermie, was das Risiko in der Narkose weiter steigert (GÄRTNER & MILITZER, 1993; SCHÜTZENHOFER et al., 2009; EBERSPÄCHER, 2016b). Aus diesem Grund ist eine besonders sorgfältige postoperative Überwachung der Kaninchen erforderlich, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (MÜLLER & SCHALL, 2015; EBERSPÄCHER, 2016b).

2.3. Einteilung und Wirkmechanismen von Anästhetika sowie wichtige Aspekte der Anästhesieeinleitung

Man kann Allgemeinanästhetika anhand ihrer Verabreichungsform in zwei Gruppen einteilen: Injektionsanästhetika und Inhalationsanästhetika (ERHARDT, 2012). Die Injektionsanästhetika werden entsprechend ihrer klinischen Wirkung unterteilt in Sedativa, Hypnotika und Analgetika (CLARKE & TRIM, 2014b; LÖSCHER, 2014a). Sedativa wie Benzodiazepine (z.B. Midazolam) oder Alpha-2-Agonisten (z.B. Dexmedetomidin) wirken beruhigend und angstlösend (CLARKE & TRIM, 2014b). Hypnotika wie Propofol oder Barbiturate (z.B. Thiopental) führen zur Bewusstlosigkeit und werden z. B. zur Narkoseeinleitung genutzt (ERHARDT et al., 2012; LÖSCHER, 2014a). Analgetika, insbesondere Opioide (z.B. Morphin, Fentanyl) und Nicht-Opioide (z.B. NSAIDs wie Meloxicam), dienen der Schmerzlinderung (LÖSCHER, 2014a). Diese Wirkstoffe werden je nach Bedarf kombiniert, um eine sichere und effektive Anästhesie zu gewährleisten (ERHARDT et al., 2012; CLARKE & TRIM, 2014b). In der Phase der Anästhesieeinleitung ist es entscheidend, das Tier so ruhig wie möglich zu halten, da Stress und Erregung die Narkosewirkung erheblich beeinträchtigen können (CLARKE & TRIM, 2014b). Stress aktiviert das sympathische Nervensystem und führt zur Freisetzung von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin, was eine

erhöhte Herzfrequenz, einen gesteigerten Blutdruck und eine beschleunigte Atmung zur Folge hat (MUIR, 2007; MEINECKE & HUBER, 2015). Dies kann die Verteilung und den Metabolismus von Anästhetika beeinflussen, indem eine schnellere Elimination oder eine verzögerte Aufnahme erfolgt (MUIR, 2007; LIPMAN et al., 2008). Eine ruhige Umgebung und eine stressfreie Handhabung sind daher essenziell, um eine sichere und effektive Anästhesieeinleitung zu gewährleisten (WENGER, 2012). Neben einer ruhigen Handhabung spielt auch die Flüssigkeitssubstitution eine wichtige Rolle. Während der Anästhesie sollte auf eine ausreichende Infusionstherapie geachtet werden, wobei die Tropfgeschwindigkeit und Infusionsmenge anhand des Körpergewichts berechnet wird (10 ml/kg/h als Orientierung) (LIPMAN et al., 2008; ERHARDT & BAUMGARTNER, 2012). Dies stellt nicht nur die Kreislaufstabilität sicher, sondern hält auch den Venenverweilkatheter offen (WEISS et al., 2003a), um bei Bedarf Medikamente wie Analgetika verabreichen zu können (EBERSPÄCHER, 2016b). Besonders geeignet für die Katheterplatzierung ist die laterale Ohrtrandvene (MÜLLER & SCHALL, 2015). Zudem sollte nach Einsetzen der Sedation eine Augensalbe appliziert und alle 15-20 Minuten (min) nachgesalbt werden, da bei narkotisierten Tieren kein Lidschluss vorhanden ist und somit einem Austrocknen der Cornea vorgebeugt wird (MÜLLER & SCHALL, 2015).

2.4 Sicherung der Atemwege

Da Ventilationsstörungen, eine häufige Ursache für Anästhesiezwischenfälle bei Kaninchen darstellen können (BRODBELT et al., 2008), sollte stets eine Sauerstoffzufuhr erfolgen (WENGER, 2012). Abhängig von der Narkosetiefe kann zudem eine Sicherung der Atemwege erforderlich sein, um eine ausreichende Ventilation zu gewährleisten (SCHÜTZENHOFER et al., 2009). Hierzu kommen verschiedene Hilfsmittel wie ein Endotrachealtubus, eine Larynxmaske oder eine Atemmaske zum Einsatz (EBERSPÄCHER, 2016b). Die

Atemmaske hat gegenüber einem Tubus den Nachteil, dass sie sich nicht ausreichend abdichten lässt, wodurch das Narkosegas entweicht und durch fehlenden Druckaufbau keine ausreichende Beatmung stattfinden kann (BATEMAN et al., 2005). Dies verhindert nicht nur eine zuverlässige Beatmung, sondern auch eine kapnographische Überwachung, was eine präzise Beurteilung der Atemqualität erschwert (MÜLLER & SCHALL, 2015). Die endotracheale Intubation bietet eine bessere Möglichkeit die Atmung während der Anästhesie zu sichern, da sie eine exakte Überwachung und Kontrolle der Beatmung zulässt (MÜLLER & SCHALL, 2015). Allerdings stellt die Anatomie des Kaninchens eine Herausforderung dar (SCHÜTZENHOFER et al., 2009). Das Kaninchenmaul ist sehr lang und schmal und der Larynx ist durch die langen Schneidezähne und die dicke Zunge schwer zu visualisieren (LIPMAN et al., 2008). Aufgrund dieser anatomischen Verhältnisse ist eine Intubation ohne Sicht erforderlich, was viel Übung und Erfahrung voraussetzt (HARTSFIELD, 2007; MÜLLER & SCHALL, 2015). Hinzu kommt, dass die Atemwege von Kaninchen empfindlich sind und Spasmen am Larynx auftreten können (LIPMAN et al., 2008; EBERSPÄCHER, 2016b). Daher ist bei der sogenannten blinden Intubation besondere Vorsicht geboten, um dem Kaninchen keinen Schaden zuzufügen (LIPMAN et al., 2008; HABERSTROH et al., 2012). Eine Möglichkeit, das Risiko zu minimieren, besteht in der Verwendung eines Endoskops, das eine direkte Visualisierung des Larynx ermöglicht und so eine gezieltere Intubation erlaubt (DIVERS, 2014). Trotzdem bleibt die Intubation bei Kaninchen anspruchsvoll, weshalb alternative Methoden zur Atemwegssicherung an Bedeutung gewinnen (FUSCO et al., 2021). Eine solche Option sind an die Kaninchenanatomie angepasste Larynxmasken, wie das V-Gel® (Docsinnovent) (MÜLLER & SCHALL, 2015). Sie ermöglichen eine weniger invasive Sicherung der Atemwege und können auch von weniger geübten Personen angewendet werden (MÜLLER & SCHALL, 2015; FUSCO et al., 2021). Durch vorsichtiges Vorschieben der Larynxmaske bis vor den Kehlkopf, wird eine stabile

Atemwegssicherung gewährleistet, ohne dass eine direkte Manipulation des empfindlichen Larynx erforderlich ist (HABERSTROH & HENKE, 2012b). Um zu überprüfen, ob der Tubus oder die Larynxmaske korrekt platziert ist, kann die Position durch kapnographische Überwachung oder durch das Hören von Atemgeräuschen kontrolliert werden (ERHARDT, 2012). Allerdings kann die Larynxmaske insbesondere bei Umlagerung des Tieres in Narkose verrutschen, was zu einer unzureichenden Sauerstoffzufuhr und damit zu einem mangelhaften Atemwegsmanagement führt (COMOLLI et al., 2020). Nach der Sicherung der Atemwege kann die Anästhesie mit Isofluran oder Sevofluran aufrechterhalten werden, wobei Sauerstoff als Trägergas dient und Isofluran mit einer Konzentration von 1,5-3 Vol.-% zugeführt wird (MÜLLER & SCHALL, 2015; EBERSPÄCHER, 2016b).

2.4. Injektionsanästhesie

Für die Injektionsnarkose stehen zahlreiche Wirkstoffe mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung. Da kein einzelnes Anästhetikum alle essenziellen Anforderungen einer Vollnarkose (Schmerzlinderung, Hypnose, Relaxation) vollständig abdeckt, werden in der Regel häufig Kombinationen verschiedener Substanzen eingesetzt (SCHÜTZENHOFER et al., 2009; ERHARDT et al., 2012). Bei Kaninchen erfolgt die Verabreichung meist intramuskulär (i.m.), wobei das Injektionsvolumen möglichst gering gehalten werden sollte (maximal 1 Milliliter (ml) pro Injektionsstelle), um Gewebeschäden zu vermeiden (LIPMAN et al., 2008; MÜLLER & SCHALL, 2015; DÜLSNER et al., 2017). Für eine sichere Applikation muss das Kaninchen fixiert werden (FLECKNELL et al., 2007; DIVERS, 2014). Dafür kann das Kaninchen sanft in ein Handtuch gewickelt oder auf dem Arm gehalten werden, um Stress und Abwehrbewegungen zu minimieren (FLECKNELL et al., 2007; DIVERS, 2014). Um Nerven und Gefäße zu schonen, sollte für die i.m. Injektion große Muskeln, wie die lange Sitzbein- oder Lendenmuskulatur gewählt werden (FLECKNELL et al., 2007;

LIPMAN et al., 2008). Nach der Resorption des Wirkstoffs tritt die Anästhetikawirkung nach einer i.m.-Applikation in der Regel innerhalb von fünf bis zehn min ein (WEISS et al., 2003a). Ein besonderer Vorteil einiger Injektionsanästhetika ist die Möglichkeit der Antagonisierung (ERHARDT & BAUMGARTNER, 2012). Insbesondere bei der Verwendung von Alpha-2-Agonisten wie M oder D, kann die Wirkung durch spezifische Antagonisten wie Atipamezol gezielt aufgehoben werden (ERHARDT & BAUMGARTNER, 2012; EBERSPÄCHER, 2016b). Dies verkürzt die Erholungsphase und reduziert das Risiko postoperativer Komplikationen (EL BAHRI, 2008; HABERSTROH et al., 2012). Alternativ kann die Injektionsnarkose auch intravenös (i.v.) erfolgen, insbesondere unter Verwendung von Propofol (HABERSTROH et al., 2012). Die Applikation erfolgt bevorzugt über die laterale Ohrrendvene, da das Anästhetikum über diesen Zugang direkt in den systemischen Kreislauf gelangt und somit bereits nach wenigen Sekunden seine Wirkung entfaltet (FLECKNELL et al., 2007; LIPMAN et al., 2008; WENGER, 2012). Bei der i.v.-Verabreichung ist besonders darauf zu achten, dass eine blasenfreie Applikation des Medikaments stattfindet, da es sonst im schlimmsten Fall zu einer Luftembolie kommen könnte (LIPMAN et al., 2008).

2.5. Anästhesiestadien und Beurteilung der Narkosetiefe

Während einer Narkose wird das zentrale Nervensystem (ZNS) durch die verabreichten Anästhetika gedämpft, was zu einem Zustand der Bewusstlosigkeit führt (HASKINS, 2007; MUIR, 2007). Diese Dämpfung lässt sich anhand charakteristischer physiologischer und neurologischer Merkmale differenzieren, wie etwa der Reaktion auf schmerzhafte Reize, der Muskelbewegung oder der Herzkreislaufreaktion (HASKINS, 2007; ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Die ursprüngliche Einteilung der Anästhesie in vier Stadien geht auf das von Guedel entwickelten Schema zurück (CLARKE & TRIM, 2014a). Dieses orientiert sich an den Auswirkungen verschiedener

Ätherkonzentrationen, die unter anderem Veränderungen in Reflexen, Muskeltonus, Augenstellung und Atmung zeigen (CLARKE & TRIM, 2014a). Auch bei der Anwendung modernen Anästhetika hat sich diese Klassifikation als hilfreiches Instrument erwiesen, da sie eine differenzierte Beurteilung des Bewusstseins- und Schmerzniveaus des Patienten während der Anästhesie ermöglicht (CLARKE & TRIM, 2014a). Zur Einschätzung der Narkosetiefe kann dabei das modifizierte Guedel-Schema als praktische Orientierung herangezogen werden (ERHARDT & HABERSTROH, 2012).

Anästhesiestadium I: Analgesiestadium

Im ersten Stadium der Anästhesie, der psychischen Dämpfung sind die Tiere noch ansprechbar, ihre Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize ist jedoch bereits reduziert (HASKINS, 2007; ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Reflexe bleiben erhalten, können jedoch abgeschwächt oder verzögert auftreten (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Charakteristische Merkmale dieses Stadiums sind eine geringgradige Vorverlagerung des dritten Augenlids, eine verengte Pupille (Miosis) sowie eine zentrale Stellung des Bulbus (ERHARDT & HABERSTROH, 2012; CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016d). Die Atmung ist in der Regel beschleunigt und oberflächlich, während sich der Kreislauf durch eine leichte Blutdrucksenkung infolge peripherer Vasodilatation verändert (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Gleichzeitig kann die Herzfrequenz tendenziell erhöht sein (ERHARDT & HABERSTROH, 2012; CLARKE & TRIM, 2014a). Bei Schmerzreizen kann es zu ausgeprägten vegetativen Reaktionen wie einer Erhöhung von Puls und Blutdruck kommen (ERHARDT & HABERSTROH, 2012; CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016d).

Anästhesiestadium II: Exzitationsstadium

Im Stadium der unwillkürlichen Erregung sind die Tiere tief sediert und nicht mehr gezielt weckbar, reagieren jedoch weiterhin auf äußere Reize wie Licht Berührung oder laute Geräusche (HASKINS, 2007; ERHARDT &

HABERSTROH, 2012). Diese Reaktionen äußern sich in unkontrollierten Muskelbewegungen, reflexartigen Zuckungen und gelegentlichen Lautäußerungen (CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016d). Die damit verbundenen Erregungserscheinungen können zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck führen (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Charakteristische physiologische Merkmale in diesem Stadium sind zudem erweiterte Pupillen (Mydriasis), ein weiterhin sichtbares drittes Augenlid sowie gelegentlich auftretender Nystagmus (CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016d). Die Atmung ist unregelmäßig und variiert zwischen flachen und vertieften Atemzügen (ERHARDT & HABERSTROH, 2012).

Anästhesiestadium III: Toleranzstadium

Im Stadium III der Anästhesie, auch als chirurgische Anästhesie bezeichnet, lässt sich die Tiefe der Anästhesie in drei Unterstadien unterteilen, die jeweils spezifische Merkmale aufweisen (CLARKE & TRIM, 2014a).

Das erste Unterstadium wird als Hypnosestadium III₁, bezeichnet (HASKINS, 2007). In diesem Stadium ist die Muskulatur des Tieres bereits entspannt, während die Herzfrequenz und der Blutdruck absinken (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Die Atmung wird tiefer und regelmäßiger, was eine stabile Grundlage für nicht-invasive Eingriffe bildet (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Zu den typischen ophthalmologischen Veränderungen gehören eine miotische Pupille, ein vorgefallenes drittes Augenlid und eine leichte Rotation des Bulbus (CLARKE & TRIM, 2014a). Aufgrund der eher oberflächlichen Anästhesie eignet sich dieses Stadium primär für schmerzfreie Eingriffe wie bildgebende Verfahren (HASKINS, 2007; EBERSPÄCHER, 2016d).

Im Stadium III₂ hingegen, dem chirurgischen Toleranzstadium, ist die Schmerzempfindung vollständig blockiert, was den Patienten für operative Eingriffe geeignet macht (HASKINS, 2007; CLARKE & TRIM,

2014a). Hier sind die meisten Schutzreflexe, wie beispielsweise der Kornealreflex, noch aktiv, während andere Reflexe wie der Zwischenzehenreflex (ZZR) oder der Schluckreflex bereits nicht mehr auslösbar sind (SCHÜTZENHOFER et al., 2009; ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Die Merkmale des Auges zeichnen sich durch eine noch stärkere mediale Rotation des Bulbus aus und die tiefergehende Entspannung der Muskulatur sowie die noch regelmäßiger werdende Atmung verstärken sich weiter (CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016d). In diesem Stadium können chirurgische Eingriffe sicher durchgeführt werden, da der Patient keine Schmerzen empfindet und die Reflexe reduziert sind (EBERSPÄCHER, 2016d).

Das dritte Unterstadium, die physische Depression III₃, stellt die tiefste Form der Anästhesie dar (HASKINS, 2007). In diesem Zustand sind alle Reflexe, mit Ausnahme des Pupillarreflexes, nicht mehr auslösbar (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Der Körper reagiert nur noch sehr gedämpft auf äußere Reize, was eine deutliche Depression des zentralen Nervensystems widerspiegelt (HASKINS, 2007; EBERSPÄCHER, 2016d). Die Atmung wird langsamer, unregelmäßig und flach, was auf eine fortschreitende Depression des zentralen Atemzentrums hindeutet (ERHARDT & HABERSTROH, 2012; EBERSPÄCHER, 2016d). Der Blutdruck sinkt deutlich ab, während die Herzfrequenz als Kompensationsmechanismus ansteigt, um den Kreislauf stabil zu halten (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Die Pupillen erweitern sich wieder leicht und der Bulbus kehrt zu einer neutralen Position zurück (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Dieses Stadium ermöglicht die Durchführung sehr invasiver chirurgischer Eingriffe, birgt jedoch auch das hohe Risiko einer Überdosierung, was eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen erfordert (CLARKE & TRIM, 2014a).

Anästhesiestadium IV: Stadium der Atemlähmung

Das Asphyxiestadium stellt das letzte der vier Anästhesiestadien dar und ist durch eine stark reduzierte Atmung bis hin zum vollständigen Atemstillstand gekennzeichnet (EBERSPÄCHER, 2016d). In diesem Zustand sind die Pupillen weit geöffnet und der Bulbus ist starr (CLARKE & TRIM, 2014a). Sämtliche Reflexe sind nicht mehr auslösbar, und der Puls ist nicht mehr tastbar (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Das Tier befindet sich in einem akuten Kreislaufversagen, was eine sofortige Reanimation erforderlich macht (EBERSPÄCHER, 2016d). Ohne schnelle und gezielte Wiederbelebungsmaßnahmen führt das Kreislaufversagen unweigerlich zum Herzstillstand und letztlich zum Tod des Tieres (ERHARDT & HABERSTROH, 2012).

In Bezug auf die Patientenüberwachung anhand der Anästhesiestadien, ist zu beachten, dass diese nicht immer klar voneinander zu unterscheiden sind, da sie fließend ineinander übergehen können (WEISS et al., 2003a). Die Geschwindigkeit, mit der ein Tier diese Stadien durchläuft, hängt stark von der Dosis und der Art der verabreichten Anästhetika ab (EBERSPÄCHER, 2016d). Laut Erhardt und Haberstroh zeigt sich das Stadium der Exzitationen häufig bei Tieren, die vor der Narkose besonders aufgeregt oder gestresst waren (ERHARDT & HABERSTROH, 2012). Darum gilt es vor einer Anästhesie auf einen ruhigen Umgang mit dem Tier zu achten (WENGER, 2012). Erwacht ein Tier aus der Anästhesie, durchläuft es die Stadien in umgekehrter Reihenfolge und passiert dabei nacheinander die zuvor durchlaufenen Stadien rückwärts (WEISS et al., 2003a).

2.6. Möglichkeiten des Narkosemonitorings

Die Überwachung des Patienten während der Narkose ist sehr wichtig, um die Kontrolle über die Nebenwirkungen der Anästhetika zu behalten und potenzielle Risiken frühzeitig zu erkennen (HENKE & ERHARDT, 2012). Wie intensiv ein Patient überwacht werden muss, hängt von verschiedenen

Faktoren ab, wie beispielsweise dem Alter, bestehenden Vorerkrankungen, der Art des Eingriffs und der verwendeten Narkoseform (HENKE & ERHARDT, 2012). Insbesondere bei speziellen Patientengruppen, wie geriatrischen Tieren oder solchen mit Vorerkrankungen, ist eine intensivere Überwachung notwendig, da diese ein höheres Risiko für Komplikationen aufweisen (CLARKE & TRIM, 2014c). Zur Einschätzung des Anästhesierisikos wurde die sogenannte ASA-Klassifikation von der American Society of Anesthesiologists eingeführt, die die Schwere der Vorbelastung eines Patienten in fünf Kategorien einteilt und dabei den physischen Zustand berücksichtigt (CLARKE & TRIM, 2014c).

Eine der Überwachungsmöglichkeiten während der Anästhesie ist die Kapnometrie, die den Kohlenstoffdioxid (CO_2)-Partialdruck der Ausatemluft sowie die Atemfrequenz erfasst (HENKE & ERHARDT, 2012). Die Kapnographie misst die Konzentration von CO_2 im ausgeatmeten Gas und ermöglicht so eine kontinuierliche Überwachung der Atmung (CLARKE & TRIM, 2014a). Diese Methode ist besonders hilfreich, um mechanische Probleme im Anästhesiekreislauf, Atemwegsobstruktionen oder kardiogenen Schock frühzeitig zu erkennen und sofortige Gegenmaßnahmen zu ergreifen (CLARKE & TRIM, 2014a). Bei spontan atmenden Tieren kann ebenfalls die Atemfrequenz anhand der Thoraxbewegungen adäquat gezählt werden (CLARKE & TRIM, 2014a). Zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung ist die Verwendung eines Pulsoxymeters wichtig, welches die Sauerstoffsättigung im peripheren Gewebe und die Pulsfrequenz misst (CLARKE & TRIM, 2014a). Zusätzlich können die Schleimhäute betrachtet werden, um Hinweise auf die Durchblutung des Gewebes zu erhalten (CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016a). Neben der visuellen Inspektion des Kreislaufs sollte dieser regelmäßig überwacht werden, um eine frühzeitige Intervention zu ermöglichen (CLARKE & TRIM, 2014a). Eine einfache Methode zur Beurteilung der peripheren Durchblutung ist die Bestimmung der kapillären

Rückfüllungszeit, die idealerweise nicht länger als zwei Sekunden sein sollte (HENKE & ERHARDT, 2012). Zur genaueren Überwachung des Kreislaufs können zusätzlich der periphere Puls und die Herzauskultation genutzt werden (WEISS et al., 2003a). Eine geeignete Palpationsstelle stellt dabei die Arteria femoralis dar (CLARKE & TRIM, 2014a). Für eine präzise Beurteilung von Herzfrequenz und -rhythmus ist die Anwendung eines Elektrokardiogramms (EKG) notwendig (CLARKE & TRIM, 2014a). Ergänzend dazu kann eine Blutdruckmessung in Betracht gezogen werden (WEISS et al., 2003a). Hierbei unterscheidet man zwischen nicht-invasiven Methoden, wie der oszillometrischen oder Doppler-Sonographie-Technik, und invasiven Blutdruckmessungen (EBERSPÄCHER, 2016a). Bei der invasiven Methode wird die Pulswelle durch ein Katheter- und Schlauchsystem aus einer peripher gelegenen Arterie entnommen und kontinuierlich elektrisch aufgezeichnet, was eine präzisere und verlässlichere Messung ermöglicht (EBERSPÄCHER, 2016a).

Um während der Narkose ein Auskühlen des Patienten zu verhindern, ist es ebenfalls erforderlich, die Körpertemperatur kontinuierlich zu überwachen (WEISS et al., 2003a). Ein Wärmeverlust kann durch äußere Faktoren, wie die Temperatur des Operationssaals, oder durch Maßnahmen wie Hautdesinfektion sowie durch die Wirkung von Anästhetika verstärkt werden, da diese die Thermoregulation beeinträchtigen (CLARKE & TRIM, 2014a). So können beispielsweise Narkosemittel das Zittern, ein wichtiger Mechanismus der Wärmeerzeugung, unterdrücken (CLARKE & TRIM, 2014a).

Ein optimales Narkosemonitoring trägt maßgeblich zur Sicherheit des Patienten bei (HENKE & ERHARDT, 2012) und gewährleistet eine komplikationsfreie Durchführung der Anästhesie (EBERSPÄCHER, 2016a). Zur Dokumentation der Anästhesie ist es sinnvoll, die erfassten Daten regelmäßig, etwa alle 5 bis 10 min, in einem Narkoseprotokoll festzuhalten

(HENKE et al., 2012). In diesem Protokoll sollten neben den Vitalparametern auch Medikamentengaben, Infusionsraten und die Dauer des Eingriffs vermerkt werden, um eine lückenlose Überwachung und gegebenenfalls eine schnelle Reaktion im Fall von Komplikationen zu ermöglichen (HENKE et al., 2012).

2.6.1 Elektroenzephalographie in der Anästhesieüberwachung

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein weiteres Instrument des Anästhesiemonitorings, da sie eine direkte Messung der Gehirnaktivität ermöglicht und dabei hilft, den Bewusstseinszustand des Patienten zu überwachen (GRIMM & WAGNER, 2007; CLARKE & TRIM, 2014c). Die verschiedenen EEG-Frequenzbänder – Beta, Alpha, Theta, Delta und Gamma – spiegeln unterschiedliche Bewusstseinszustände wider und bieten somit wertvolle Informationen zur Überwachung der Narkosetiefe (KAISER et al., 2021). Gamma-Wellen (30-40 Hz) spiegeln intensive kognitive Verarbeitung wider (PÁLENÍČEK et al., 2011; CONSTANT & SABOURDIN, 2012). Beta-Wellen (12-25 Hz) sind mit aktiver geistiger Tätigkeit verbunden, während Alpha-Wellen (8-12 Hz) bei Entspannung auftreten (PÁLENÍČEK et al., 2011; CONSTANT & SABOURDIN, 2012). Theta-Wellen zeigen einen Zustand leichten Schlafs an, während Delta-Wellen (1-4 Hz) mit tiefem Schlaf oder Koma assoziiert sind (PÁLENÍČEK et al., 2011; CONSTANT & SABOURDIN, 2012). Diese unterschiedlichen Frequenzbänder ermöglichen eine präzise Überwachung der Wirkung von Anästhetika auf das Gehirn (CLARKE & TRIM, 2014c). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Amplitude des EEG-Signals, welche die Stärke der elektrischen Aktivität im Gehirn widerspiegelt (CLARKE & TRIM, 2014c). Eine hohe Amplitude bedeutet, dass mehr neuronale Aktivität mit größerer Intensität registriert wird, während eine niedrige Amplitude auf weniger Aktivität hinweist (CLARKE & TRIM, 2014c; KAISER et al., 2021). Das Monitoring der Veränderungen in den Amplituden und Frequenzen des EEGs hilft somit, sicherzustellen, dass der Patient

ausreichend tief in Narkose ist, ohne die neurologische Aktivität zu sehr zu beeinträchtigen (CLARKE & TRIM, 2014c).

3. Charakterisierung der im Versuch verwendeten Medikamente

Um die Wirkung von Medikamenten im Organismus zu verstehen, ist es entscheidend, sowohl ihre Pharmakodynamik als auch ihre Pharmakokinetik zu betrachten (STARKE & HOFMANN, 2009). Die Pharmakodynamik beschreibt dabei, wie das Medikament auf den Körper wirkt, insbesondere auf das Zielorgan oder -system (STARKE & HOFMANN, 2009). Sie bezieht sich auf die spezifischen Effekte des Pharmakons, die durch die Wechselwirkungen mit Rezeptoren oder anderen biologischen Strukturen ausgelöst werden (STARKE & HOFMANN, 2009). Im Gegensatz dazu beschreibt die Pharmakokinetik den Weg, den das Arzneimittel im Körper nimmt (LÖSCHER, 2014b). Hierzu zählen die Prozesse der Freisetzung (Liberation), Resorption (Absorption), Verteilung (Distribution), Biotransformation (Metabolisierung) und Ausscheidung (Exkretion), die bestimmen, wie das Pharmakon im Körper verteilt wird und wie es schließlich aus dem Körper entfernt wird (LÖSCHER, 2014b).

3.1. Verwendete Medikamente und deren Wirkung

3.1.1. S-Ketamin/ Ketamin

Das Phencyclidinderivat K (2-[0-Chlorophenyl]-Methylamino-Cyclohexanon) kann dosisabhängig sowohl zur Schmerzlinderung als auch zur Einleitung einer Narkose eingesetzt werden (ENGELHARD & WERNER, 2009). SK ist das Enantiomer des Racemats aus R(+)- und S(+)-Ketamin (KOHRS & DURIEUX, 1998). Es weist eine vierfach höhere Bindungsaffinität zum NMDA-Rezeptor auf, was zu einer stärkeren analgetischen Wirkung sowie zu einer geringeren Nebenwirkungsrate führt (KOHRS & DURIEUX, 1998; ENGELHARD & WERNER, 2009). Seine schmerzlindernde Wirkung wird

als dreifach so stark wie die von K beschrieben (ENGELHARD & WERNER, 2009). SK wird schneller metabolisiert, was zu einer kürzeren Erholungsphase von der Anästhesie beiträgt, außerdem zeigen die Tiere eine reduzierte Speichelsekretion (MEYER & FISH, 2008). Darüber hinaus sind auch die halluzinogenen Eigenschaften im Vergleich zum Racemat weniger ausgeprägt (AMMER & POTSCHKA, 2016). Eine Zulassung für den veterinärmedizinischen Einsatz von SK besteht bislang nicht, weshalb in der Tiermedizin auf ein humanmedizinisches Präparat zurückgegriffen werden muss (ERHARDT et al., 2012).

3.1.1.1. Pharmakodynamik von S-Ketamin/ Ketamin

SK und sein Racemat binden gleichermaßen an den Ionenkanal des NMDA-Rezeptors und blockieren den Kationenfluss (Natrium, Kalium, Kalzium), sodass sie als nicht-kompetitive Antagonisten wirken (LÜLLMANN et al., 2003; AMMER & POTSCHKA, 2016). Dies führt zu einer ausgeprägten analgetischen Wirkung, während die hypnotische Wirkung hingegen eher schwach bleibt (ENGELHARD & WERNER, 2009; AMMER & POTSCHKA, 2016). Reflexe bleiben unter Ketamineinfluss erhalten, was als dissoziative Anästhesie bezeichnet wird (ENGELHARD & WERNER, 2009). Eine höhere Dosierung führt nicht zu einer Muskelrelaxation, sondern stattdessen zu einem maximal erhöhten Muskeltonus (Katalepsie) (AMMER & POTSCHKA, 2016). Dieses Phänomen wird durch die stimulierende Wirkung von K auf das limbische System erklärt (LÖSCHER, 2014a). Da diese Wirkung bereits bei anästhetischen Dosen (75-100 mg/kg) eintritt, ist es essenziell, die Analgesie während der Narkose nicht zu vernachlässigen, da ein kataleptischer Zustand Schmerzreaktionen maskieren kann (LÖSCHER, 2014a). Unter der Anwendung von K sind in der Regel keine kardiovaskulären oder respiratorischen Komplikationen wie Atemdepression, Blutdruckabfall oder eine Verringerung der Herzfrequenz beschrieben (LÖSCHER, 2014a).

3.1.1.2. Pharmakokinetik von S-Ketamin/ Ketamin

Das fettlösliche SK wird in der Leber verstoffwechselt, wobei zunächst eine N-Demethylierung durch das Enzym Cytochrom P450 erfolgt. Dabei entsteht das pharmakologisch aktive Norketamin (KOHRS & DURIEUX, 1998; ENGELHARD & WERNER, 2009). Durch eine anschließende Hydroxylierung wird Norketamin in eine wasserlösliche Form überführt, sodass es über die Nieren ausgeschieden werden kann (REICH & SILVAY, 1989). Ein weiterer Metabolit dieses Prozesses ist Dehydronorketamin (AMMER & POTSCHKA, 2016). Auch K ist fettlöslich (LIN, 2007) und wird auf ähnliche Weise zu Norketamin und Dehydronorketamin abgebaut (AMMER & POTSCHKA, 2016). Nach i.m.-Verabreichung beträgt die Halbwertszeit von K bei Hunden und Katzen etwa eine Stunde (LÖSCHER, 2014a; AMMER & POTSCHKA, 2016), während SK mit einer kürzeren Halbwertszeit von 30 bis 45 min eliminiert wird (HABERSTROH et al., 2012).

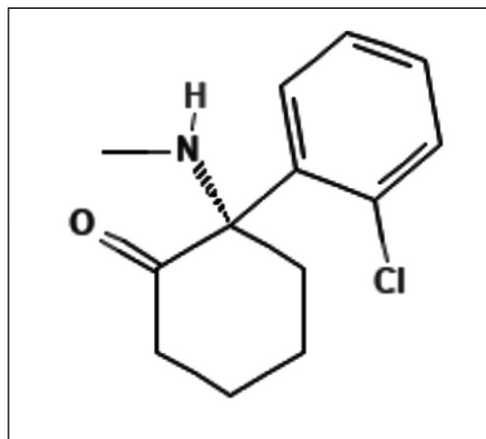


Abbildung 1: Chemische Strukturformel von S-Ketamin/ Ketamin modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023c)

3.1.2. Medetomidin

Das Imidazolderivat M (4-[1-(2,3-Dimethylphenyl)-ethyl]-1H-imidazol) ist ein racemisches Gemisch, das aus dem pharmakologisch aktiven D-Isomer D und dem inaktiven L-Isomer besteht (AMMER & POTSCHKA, 2016). Im

Vergleich zum strukturell verwandten Xylazin weist M eine höhere Selektivität für Alpha-2-Adrenozeptoren auf, was zu einer stärkeren sedativen und analgetischen Wirkung bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen führt (VIRTANEN, 1989). Aufgrund dieser Eigenschaften wird es bevorzugt in der Tiermedizin eingesetzt, insbesondere in Kombination mit K zur Anästhesie von Kaninchen (HEDENQVIST et al., 2002; MURPHY et al., 2010). Die Wirkung von M kann gezielt durch die Gabe von Atipamezol, einem spezifischen Alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten, aufgehoben werden, was dazu führt, dass sich die Erholungszeit der Tiere erheblich verkürzt (VIRTANEN, 1989).

3.1.2.1. Pharmakodynamik von Medetomidin

M ist ein hochpotentes Pharmakon, das selektiv sowohl an prä- als auch an postsynaptischen Alpha-2-Adrenozeptoren im ZNS und peripheren Nervensystem wirkt (VIRTANEN, 1989). Aufgrund seiner ausgeprägten muskelrelaxierenden (LÖSCHER, 2014a) und sedativen Eigenschaften eignet es sich besonders gut zur Prämedikation vor einer Narkose, um den Einsatz von z.B. Hypnotika zu reduzieren und eine ruhigere und stabilere Anästhesie zu ermöglichen (AMMER & POTSCHKA, 2016). Die Wirkdauer von M ist dabei eng mit der verabreichten Dosis verknüpft. Eine höhere Dosis führt zu einer intensiveren und länger anhaltenden Wirkung, während eine niedrigere Dosis kürzere, weniger ausgeprägte Effekte zur Folge hat (ERHARDT et al., 2012). Neben der sedativen Wirkung besitzt M auch analgetische Eigenschaften, die aber stark von der Tierspezies abhängen (AMMER & POTSCHKA, 2016). Bei höheren Dosierungen tritt zudem ein anxiolytischer Effekt auf, der zu einer Reduktion von Angstzuständen führt (AMMER & POTSCHKA, 2016). Eine weitere, dosisabhängige Wirkung von M ist die Senkung der Körpertemperatur (EBERSPÄCHER, 2016c). Darüber hinaus kann es auch zu Veränderungen der Pupillenweite kommen, was ebenfalls von der Dosis des Medikaments abhängt (SCHEININ et al., 1989).

3.1.2.2. Pharmakokinetik von Medetomidin

In Abhängigkeit von der Applikationsroute, die auf verschiedenen Wegen (i.v., i.m., intraperitoneal (i.p), subkutan (s.c.)) erfolgen kann, zeigt M eine schnelle Resorption und Verteilung im Körper (ERHARDT et al., 2012). Dies ist vor allem auf die Lipophilie der Substanz zurückzuführen, die eine rasche Aufnahme in das Gewebe begünstigt (SALONEN, 1989). Im Plasma liegt M zu etwa 15 % in ungebundener Form vor, während der überwiegende Teil der Substanz an Proteine gebunden ist und somit inaktiv bleibt (SALONEN, 1989). Die pharmakologische Wirkung von M beruht auf der Stimulation von zentralen Alpha-2-Adrenozeptoren, indem die Freisetzung von Neurotransmittern gehemmt wird (EBERSPÄCHER, 2016c). Diese Hemmung der Nervenimpulse im ZNS führt zu den typischen sedierenden und analgetischen Effekten von M (EBERSPÄCHER, 2016c). Mit einer tierartlich variablen Halbwertszeit von 1-1,5 Stunden, wird es in der Leber verstoffwechselt und anschließend renal ausgeschieden (SALONEN, 1989).

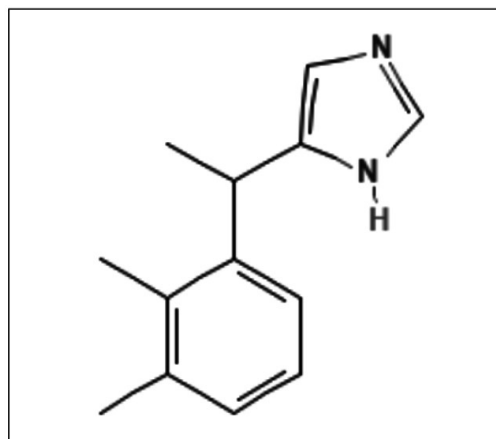


Abbildung 2: Chemische Strukturformel von Medetomidin modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023d)

3.1.3. Dexmedetomidin

D, ein hochpotenter und selektiver Alpha-2-Adrenozeptor-Agonist, wird

chemisch als 4-(S)-[1-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol-Monohydrochlorid bezeichnet (AFONSO & REIS, 2012). Es handelt sich um das Stereoisomer von M, das die pharmakologisch aktive und wirksame Komponente darstellt (AMMER & POTSCHKA, 2016). Die Wirkung von D lässt sich gezielt durch den Alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten Atipamezol aufheben, womit die sedativen und analgetischen Effekte schnell reversibel sind (SCHEININ et al., 1998).

3.1.3.1. Pharmakodynamik von Dexmedetomidin

D weist ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie M auf (LÖSCHER, 2014a), zeichnet sich jedoch durch eine deutlich höhere Wirksamkeit aus, da seine Potenz etwa doppelt so stark ist (LEMKE, 2007). Aufgrund dieser gesteigerten Wirksamkeit wird D häufig in der veterinärmedizinischen Praxis eingesetzt, sowohl als Prämedikation vor einer Anästhesie als auch in Kombination mit anderen Anästhetika zur sedativen Prämedikation (EBERSPÄCHER, 2016c). Typische Kombinationen umfassen die Verwendung von K und Opioiden, wobei D in solchen Fällen zur Sedation und Analgesie beiträgt und eine tiefere und stabilere Anästhesie ermöglicht (EBERSPÄCHER, 2016c). Ein bemerkenswerter Aspekt von D ist, dass mit einer Erhöhung der Dosis zwar die Wirkdauer verlängert werden kann, die Stärke der Wirkung jedoch nicht weiter zunimmt, was bedeutet, dass eine Dosissteigerung nicht zwangsläufig zu einer intensiveren sedativen oder analgetischen Wirkung führt (AMMER & POTSCHKA, 2016).

3.1.3.2. Pharmakokinetik von Dexmedetomidin

D zeichnet sich durch seine lipophilen Eigenschaften aus, die es ihm ermöglichen, nach der Injektion schnell in den Blutkreislauf aufgenommen zu werden und problemlos die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (ERHARDT et al., 2012). Sobald es im ZNS ankommt, stimuliert es selektiv die Alpha-2-Adrenozeptoren. Diese Aktivierung führt zu einer Hemmung der Nervenimpulsübertragung, sodass die sedativen und analgetischen

Effekte von D zum Tragen kommen (EBERSPÄCHER, 2016c). Nach der Verteilung im Körper wird D in der Leber verstoffwechselt, hauptsächlich durch Glucuronid-Konjugation sowie durch Biotransformation über das Cytochrom-P450-Enzymsystem (PANZER et al., 2009). Diese Umwandlung macht es für den Körper leichter, das Medikament abzubauen. Schließlich wird es überwiegend über die Nieren ausgeschieden (PANZER et al., 2009).

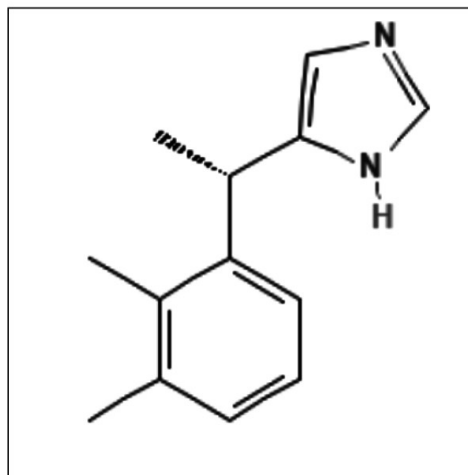


Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Dexmedetomidin modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023b)

3.1.4. Butorphanol

B, ein synthetischer Opiat-Antagonist, weist eine hohe Affinität zu Opiat-Rezeptoren auf und ist etwa fünfmal so wirksam wie Morphin (ERHARDT et al., 2012). Trotz seiner Potenz unterliegt es in Deutschland nicht dem Betäubungsmittelgesetz, da es aufgrund seines μ -Rezeptorantagonismus nur ein geringes Suchtpotenzial besitzt (LÖSCHER, 2014a). Tierversuchsmodelle haben zudem gezeigt, dass B im Vergleich zu anderen Opiaten wie Morphin ein deutlich geringeres Potenzial für die Entwicklung einer physischen Abhängigkeit besitzt (PACHTER & EVENS, 1985). In der veterinärmedizinischen Praxis wird B insbesondere bei Kaninchen als schmerzlindernde Komponente in der Anästhesie eingesetzt (HEDENQVIST et al., 2002; KNUTSON et al., 2022). Eine interessante Besonderheit von B ist

die Möglichkeit einer intranasalen Applikation, die in bestimmten klinischen Szenarien eine alternative Verabreichungsform darstellt (MAUTHE VON DEGERFELD et al., 2023).

3.1.4.1. Pharmakodynamik von Butorphanol

B wirkt als partieller Agonist an κ -Opioidrezeptoren und als Antagonist an μ -Opioidrezeptoren (AMMER & POTSCHKA, 2016). Im Vergleich zu reinen μ -Rezeptor-Antagonisten ist die Wirkung von B nicht so langanhaltend und deutlich schwächer (EBERSPÄCHER, 2016c). Trotz dieser kürzeren Wirkdauer besitzt B eine ausgeprägte analgetische Wirkung und eignet sich besonders gut für die Behandlung von Eingeweideschmerzen (AMMER & POTSCHKA, 2016). Allerdings reicht seine analgetische Wirkung allein nicht aus, um als alleinstehendes Schmerzmittel bei intensiveren Schmerzzuständen eingesetzt zu werden, da die Schmerzlinderung in der Regel nur 2 - 4 Stunden anhält (KERR, 2007; ERHARDT et al., 2012). Außerdem ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die Intensität der Wirkung von mehreren Faktoren abhängt, wie zum Beispiel der Tierart, der verwendeten Verabreichungsform sowie der allgemeinen Konstitution des Patienten (EBERSPÄCHER, 2016c).

3.1.4.2. Pharmakokinetik von Butorphanol

B kann auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, einschließlich i.v., s.c. und i.m.-Injektion (ERHARDT et al., 2012). Nach i.v.-Applikation beträgt die Plasmahalbwertszeit beim Kaninchen etwa 1,64 Stunden, während sie nach s.c.-Injektion auf 3,16 Stunden ansteigt (PORTNOY & HUSTEAD, 1992). Wenn B vor einer KM-Anästhesie verabreicht wird, kann dies die Dauer der Anästhesie signifikant verlängern. Gleichzeitig kann es zu einer Abnahme der Atemfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdrucks führen, was die Stabilität der Anästhesie beeinträchtigen kann (HEDENQVIST et al., 2002; MURPHY et al., 2010). Die Hauptmetabolisierung von B erfolgt vorwiegend durch Hydroxylierung und Glucuronidierung, in Verbindung mit O-Dealkylierung in der Leber (PACHTER & EVENS, 1985). Dabei entstehen

vorwiegend inaktive Metaboliten, von denen mehr als 90 % keine pharmakologische Wirkung aufweisen (PACHTER & EVENS, 1985). Nur etwa 5 % des Medikaments werden unverändert ausgeschieden (PACHTER & EVENS, 1985). Der vorherrschende Metabolit von B, Hydroxybutorphanol, wird überwiegend im Urin ausgeschieden, wobei etwa 70 - 75 % der Metaboliten innerhalb von 96 Stunden ausgeschieden werden (AMMER & POTSCHKA, 2016).

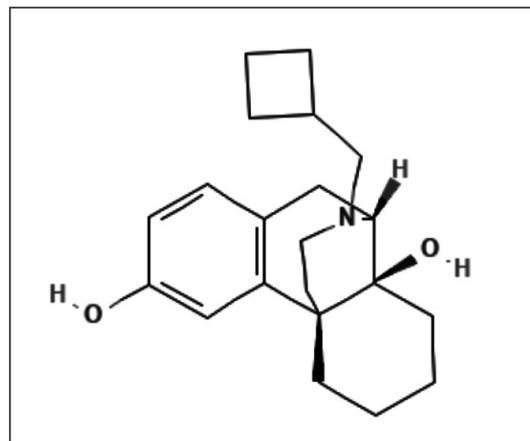


Abbildung 4: Chemische Strukturformel von Butorphanol modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023g)

3.1.5. Midazolam

Mi gehört zur Gruppe der Benzodiazepine (AMMER & POTSCHKA, 2016) und wird für die Narkose bei Kaninchen häufig in Kombination mit K oder Isofluran eingesetzt (BELLINI et al., 2014; ATALAN et al., 2019; BOTMAN et al., 2020; KNUTSON et al., 2022). Chemisch betrachtet gehört Mi zur Gruppe der Imidazoldiazepine und weist eine charakteristische Struktur auf, die einen Benzol-Sechsrings umfasst, der mit einem Diazepin-Siebenring verbunden ist. Dieser Diazepinring ist wiederum mit einem weiteren Benzol-Sechsrings gekoppelt (ENGELHARD & WERNER, 2009). Für die Anwendung bei Kaninchen wird die intramuskuläre Injektion bevorzugt (EWRINGMANN,

2016c). Die Wirkung von Mi kann durch die Gabe von Flumazenil, einem kompetitiven Antagonisten am Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor, aufgehoben werden. Dies ermöglicht eine gezielte Verkürzung der Sedierung und eine schnellere Rückkehr des Tieres in den Wachzustand (ROUSSEAU-BLASS et al., 2021).

3.1.5.1. Pharmakodynamik von Midazolam

Wie alle Benzodiazepine wirkt das tetrazyklische Mi als zentrales Muskelrelaxans und fördert die Entspannung der Muskulatur, indem es die neuronale Aktivität im ZNS reduziert (EBERSPÄCHER, 2016c). Darüber hinaus entfaltet Mi, abhängig von der Dosis, eine beruhigende, schlaffördernde sowie angstlösende Wirkung, die es zu einem hilfreichen Mittel in der präoperativen Sedation macht (ENGELHARD & WERNER, 2009). Ein wesentlicher Vorteil von Mi ist, dass es diese Wirkungen entfaltet, ohne dabei signifikante Beeinträchtigungen der Kreislauf- und Atemfunktionen zu verursachen. Dies macht es in der klinischen Praxis sicherer als andere sedierende Mittel (GABRIEL, 2016). Die sedierenden Effekte von Mi entstehen durch seine Wirkung als Agonist an den spezifischen Benzodiazepin-Bindungsstellen des Neurotransmitters GABA im Gehirn (ENGELHARD & WERNER, 2009). Durch diese Bindung verstärkt es die hemmende Wirkung von GABA, was die Häufigkeit der Öffnung von Chloridkanälen in den Nervenzellen erhöht und so die neuronale Erregbarkeit verringert (ENGELHARD & WERNER, 2009). Trotz seiner beruhigenden und muskelrelaxierenden Effekte hat Mi keine analgetische Wirkung, und die Hemmung der kortikalen Reizweiterleitung ist ebenfalls begrenzt (ENGELHARD & WERNER, 2009). Aufgrund dieser Eigenschaften ist es nicht für den Einsatz, als alleiniges Anästhetikum geeignet (ENGELHARD & WERNER, 2009). Benzodiazepine wie Mi sollten daher stets in Kombination mit anderen Substanzen verwendet werden (ENGELHARD & WERNER, 2009).

3.1.5.2. Pharmakokinetik von Midazolam

Die lipidlösliche Eigenschaft von Mi begünstigt eine rasche Diffusion durch die Blut-Hirn-Schranke, was zu einem schnellen Einsetzen seiner Wirkung im zentralen Nervensystem führt (ENGELHARD & WERNER, 2009). Die Plasmahalbwertszeit von Mi beträgt etwa 1,5 bis 2,5 Stunden (ENGELHARD & WERNER, 2009). Aufgrund seiner schnellen Umverteilung im Körper ist die Wirkdauer relativ kurz, typischerweise zwischen 12 und 15 min, was es zu einem gut steuerbaren Mittel für präoperative Sedierung und kurze Eingriffe macht (ENGELHARD & WERNER, 2009). Der Abbau von Mi erfolgt hauptsächlich in der Leber, wo es durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird (ENGELHARD & WERNER, 2009). Dabei entstehen aktive Metaboliten, die teilweise ebenfalls pharmakologische Wirkungen entfalten können (ENGELHARD & WERNER, 2009). Diese Metaboliten werden im Anschluss weiter glukuronidiert, bevor sie über den Urin aus dem Körper ausgeschieden werden (ENGELHARD & WERNER, 2009).

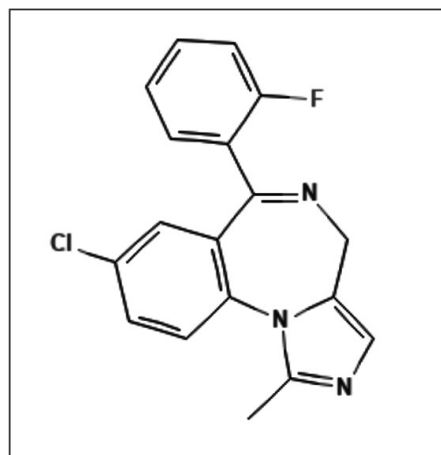


Abbildung 5: Chemische Strukturformel von Midazolam modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023f)

3.1.6. Atipamezol

Das Alpha-2-Adrenolytikum Atipamezol zeichnet sich durch seine Fähigkeit

aus, die Wirkungen von selektiven Alpha-2-Agonisten wie M und Diazepam zu antagonisieren (EWRINGMANN, 2016c). Diese Eigenschaft macht es besonders nützlich bei der Aufhebung von Narkosen und Sedierungen, insbesondere bei Kaninchen (KIM et al., 2004). Die Struktur von Atipamezol ähnelt der des Imidazolderivats M (ERHARDT et al., 2012). Zur erfolgreichen Aufhebung von Sedation, Hypnose oder Analgesie sollte die Dosis von Atipamezol idealerweise gleich oder, je nach Bedarf, doppelt so hoch wie die des eingesetzten Alpha-2-Rezeptor-Agonisten sein (KIM et al., 2004; EL BAHRI, 2008). In höheren Dosen ist Atipamezol gut verträglich und zeigt eine hohe Sicherheit auch bei einer Anwendung in fünf- bis zehnfacher Dosierung (BIALER et al., 2004; AMMER & POTSCHKA, 2016; KIRIHARA et al., 2019).

3.1.6.1. Pharmakodynamik von Atipamezol

Atipamezol wirkt als kompetitiver Antagonist selektiver Alpha-2-Agonisten und zeichnet sich durch eine besonders hohe Effektivität aus (NÄGELI, 2016). Im Vergleich zu anderen Alpha-2-Antagonisten wie Yohimbin und Tolazolin ist Atipamezol leistungstärker und gezielter, da es keine Affinität zu anderen Rezeptoren aufweist (EL BAHRI, 2008). Diese hohe Selektivität trägt entscheidend zur Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen bei, was Atipamezol zu einem bevorzugten Mittel in der klinischen Praxis macht (EL BAHRI, 2008). Durch seinen antagonisierenden Effekt auf Alpha-2-Agonisten stabilisiert Atipamezol das Herz-Kreislaufsystem und wirkt den typischen, durch diese Agonisten verursachten Veränderungen entgegen, wie etwa Bradykardie, Bradypnoe und Hypothermie (ERHARDT et al., 2012). Darüber hinaus trägt es zur Stabilisierung der Atmung bei und verbessert die Sauerstoffsättigung im Blut, was für die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen in der Narkose von entscheidender Bedeutung ist (GABRIEL, 2016).

3.1.6.2. Pharmakokinetik von Atipamezol

Atipamezol ist eine schwach lipophile Base, was ihm ermöglicht, rasch in das Gewebe einzutreten und seine Wirkung zu entfalten (O'NEIL, 2001). Es kann auf verschiedene Weise verabreicht werden, einschließlich i.v., i.m., s.c. und i.p.-Injektion (ERHARDT et al., 2012). Dank seiner hohen Affinität zu Alpha-2-Rezeptoren tritt die Wirkung bei i.v.-Injektion nach etwa 2 bis 3 min ein, was es zu einem schnellen Mittel zur Aufhebung der Sedation macht. Für eine langsamere und schonendere Aufhebung der Wirkung, die den Kreislauf weniger belastet, wird jedoch häufig die i.m.-Verabreichung bevorzugt (EBERSPÄCHER, 2016c). Atipamezol passiert aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften schnell die Blut-Hirn-Schranke, was zu einer schnellen Wirkung im ZNS führt. Nach seiner Anwendung wird es in der Leber metabolisiert, und die dabei entstehenden Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (BIALER et al., 2004).

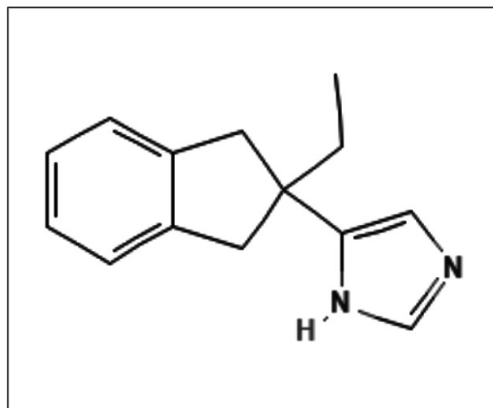


Abbildung 6: Chemische Strukturformel von Atipamezol modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023e)

3.1.7. Flumazenil

Flumazenil ist ein spezifischer Benzodiazepin-Antagonist (EBERSPÄCHER, 2016c). Als kompetitiver Antagonist blockiert es die beruhigenden und

sedierenden Effekte von Benzodiazepinen, indem es an deren Rezeptoren bindet, ohne dabei selbst unerwünschte Nebenwirkungen zu verursachen (ERHARDT et al., 2012). Aufgrund dieser Eigenschaften wird Flumazenil häufig bei Kaninchen eingesetzt, um eine Benzodiazepin-induzierte Sedation rasch zu verkürzen und eine schnellere Erholung zu ermöglichen (ROUSSEAU-BLASS et al., 2021)

3.1.7.1. Pharmakodynamik von Flumazenil

Der postsynaptische GABA-Rezeptor-Komplex, der einen Chloridkanal umfasst und eine spezielle Bindungsstelle für Benzodiazepine besitzt, reagiert auf die Bindung von Benzodiazepinen, indem er Chloridkanäle öffnet (SEGER, 2004). Dies führt zu einer Hyperpolarisation der Zelle und einer Hemmung der postsynaptischen Erregung (SEGER, 2004). Flumazenil, als kompetitiver Antagonist, blockiert diese Benzodiazepin-Bindungsstelle, wodurch es die Wirkung von Benzodiazepinen aufhebt, sobald diese vom Rezeptor dissoziieren (SEGER, 2004). Benzodiazepine selbst üben eine sedierende Wirkung auf das ZNS aus, verringern die Atemreaktion auf CO₂ und senken die Atemfrequenz (SEGER, 2004). Während Flumazenil die direkte Atemdepression durch Benzodiazepine nicht sofort umkehrt, trägt es dennoch dazu bei, die atemabhängige Funktion zu stabilisieren, indem es das Bewusstsein wiederherstellt und somit das Atemmuster des Tieres verbessert (SEGER, 2004).

3.1.7.2. Pharmakokinetik von Flumazenil

Das lipophile Imidazobenzodiazepin erreicht nach i.v.-Applikation innerhalb von 6 bis 10 min seine höchste Konzentration im Plasma (SEGER, 2004). Mit einem vollen Wirkungseintritt der Antagonisierung ist allerdings schon 1 - 2 Min nach i.v.-Injektion zu rechnen (ERHARDT et al., 2012). Durch die kompetitive Hemmung am GABA-Rezeptor blockiert Flumazenil die Wirkung von Benzodiazepinen, indem es deren Bindungsstelle besetzt und somit deren sedierende Effekte aufhebt (EBERSPÄCHER, 2016c). Die

Plasmahalbwertszeit des Medikaments beträgt etwa 1 Stunde, was bei Bedarf die Notwendigkeit einer Nachdosierung impliziert (SEGER, 2004; ERHARDT et al., 2012). Flumazenil durchläuft nach der Aufnahme einen umfassenden hepatischen First-Pass-Metabolismus, bei dem inaktive Metaboliten entstehen, die dann über die Nieren ausgeschieden werden (SEGER, 2004; LEMKE, 2007).

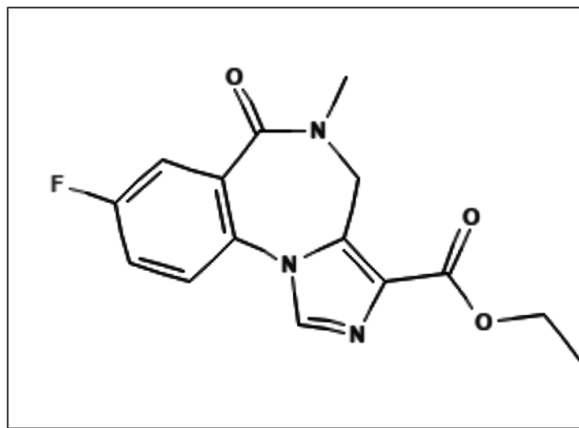


Abbildung 7: Chemische Strukturformel von Flumazenil modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023a)

3.1.8. Metamizol

Metamizol, ein hochwirksames nicht-opioides Analgetikum, wird sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt (BAUMGARTNER et al., 2009). Chemisch betrachtet handelt es sich um Natrium-N-(2,3-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-N-methylaminomethansulfonat (ROGOSCH et al., 2012). Die analgetische Wirkung von Metamizol hält in der Regel zwischen 4 und 6 Stunden an, was es zu einem Medikament von mittellanger Wirkungsdauer für die Schmerzbehandlung macht (ERHARDT et al., 2012).

3.1.8.1. Pharmakodynamik von Metamizol

Metamizol wird in der klinischen Praxis häufig als Pro-Drug eingesetzt, das

im Körper in seine aktive Form umgewandelt wird, um seine analgetische Wirkung zu entfalten (EDWARDS et al., 2010). Trotz seiner weit verbreiteten Anwendung ist der genaue Wirkmechanismus von Metamizol noch nicht vollständig entschlüsselt (EDWARDS et al., 2010). Einerseits wirkt es durch die Hemmung der Cyclooxygenase, wodurch die Synthese von Prostaglandinen aus Arachidonsäure unterbunden wird, was zu einer Schmerzlinderung führt (EBERSPÄCHER, 2016c). Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass Metamizol auch durch die Aktivierung von Cannabinoid-Rezeptoren im zentralen Nervensystem seine Wirkung entfaltet (ROGOSCH et al., 2012). Nach oraler Aufnahme wird Metamizol im Körper zu 4-Methylaminophenazon hydrolysiert, dem Hauptmetaboliten, der für die analgetische Wirkung verantwortlich ist (HÖLLT & ALLGAIER, 2009). Zusätzlich zu seiner schmerzlindernden Wirkung besitzt Metamizol auch antipyretische Eigenschaften und wirkt krampflösend auf die glatte Muskulatur (ERHARDT et al., 2012). Aufgrund dieser multifaktoriellen Wirkungen wird es insbesondere nach chirurgischen Eingriffen und bei Eingeweideschmerzen eingesetzt, um sowohl Schmerzen zu lindern als auch Entzündungen und Krämpfe zu reduzieren (HÖLLT & ALLGAIER, 2009).

3.1.8.2. Pharmakokinetik von Metamizol

Metamizol ist wasserlöslich und kann sowohl oral, i.v. als auch i.m. verabreicht werden (LEVY et al., 1995; ERHARDT et al., 2012). Bei i.v. Gabe sollte jedoch darauf geachtet werden, dass die Injektion langsam (< 1 ml/min) erfolgt, um das Risiko eines Kreislaufkollaps zu minimieren (HÖLLT & ALLGAIER, 2009; ERHARDT et al., 2012). Die pharmakologisch aktiven Hauptmetaboliten von Metamizol, darunter 4-Methylaminoantipyrin (MAA), 4-Aminoantipyrin (AA), 4-Formylaminoantipyrin (FAA) und 4-Acetylaminoantipyrin (AAA), werden zu etwa 60 % über die Nieren ausgeschieden (LEVY et al., 1995). Die klinische Wirksamkeit von Metamizol korreliert direkt mit den Konzentrationen von MAA und AA (LEVY et al., 1995). Es wird angenommen,

dass diese Metaboliten auch mit der Entstehung von Agranulozytose bei Daueranwendung, insbesondere beim Menschen, in Verbindung stehen (HÖLLT & ALLGAIER, 2009). In seltenen Fällen kann eine Rotfärbung des Urins auftreten, was jedoch in der Regel harmlos ist und keinen Grund zur Besorgnis darstellt (HÖLLT & ALLGAIER, 2009).

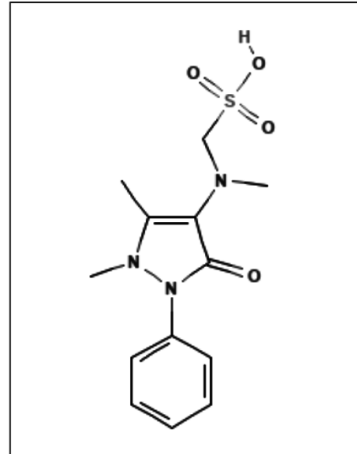


Abbildung 8: Chemische Strukturformel von Metamizol modifiziert nach (PUBCHEM., 31.12.2023h)

III. PUBLIZIERTE STUDIENERGEBNISSE

Es folgt die Publikation:

“Evaluation of different intramuscular injectable anesthetic combinations in rabbits: Impact on anesthetic depth, physiological parameters, and EEG recordings”

Short title: Effects of different injectable anesthetic agents on rabbits

Marie-Louise Schmid¹, Julia Werner¹, Anna M. Saller¹, Judith Reiser¹, Yury Zablotzki², Julian Ostertag³, Matthias Kreuzer³, Christine Lendl⁴, Heidrun Potschka⁵, Christine Baumgartner^{1,6*}

¹ Center of Preclinical Research, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Bavaria, Germany.

² Clinic for Swine, Center for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim, Bavaria, Germany.

³ Department of Anesthesiology & Intensive Care, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Bavaria, Germany.

⁴ Tiergesundheitszentrum München, Munich, Bavaria, Germany.

⁵ Institute of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Bavaria, Germany.

⁶ Veterinary Faculty, Ludwig-Maximilians-Universität München, 80539 Munich, Germany.

^{#a} Current address: Center of Preclinical Research, TUM Universitätsklinikum Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Bavaria, Germany.

* christine.baumgartner@tum.de

PLOS ONE 2025; 20(2): e0319106.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106>

Received: October 29, 2024; Accepted: January 28, 2025;

Published: February 25, 2025

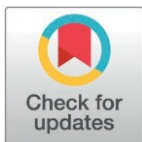
RESEARCH ARTICLE

Evaluation of different intramuscular injectable anesthetic combinations in rabbits: Impact on anesthetic depth, physiological parameters, and EEG recordings

Marie-Louise Schmid¹, Julia Werner¹, Anna M. Saller¹, Judith Reiser¹, Yury Zablotski², Julian Ostertag³, Matthias Kreuzer³, Christine Lendl⁴, Heidrun Potschka⁵, Christine Baumgartner^{1,6**}

1 Center of Preclinical Research, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Bavaria, Germany, **2** Clinic for Swine, Center for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim, Bavaria, Germany, **3** Department of Anesthesiology & Intensive Care, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Bavaria, Germany, **4** Tiergesundheitszentrum München, Munich, Bavaria, Germany, **5** Institute of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Bavaria, Germany, **6** Veterinary Faculty, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

****** Current address: Center of Preclinical Research, TUM Universitätsklinikum Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Bavaria, Germany.
christine.baumgartner@tum.de (CB)



OPEN ACCESS

Citation: Schmid M-L, Werner J, Saller AM, Reiser J, Zablotski Y, Ostertag J, et al. (2025) Evaluation of different intramuscular injectable anesthetic combinations in rabbits: Impact on anesthetic depth, physiological parameters, and EEG recordings. PLoS ONE 20(2): e0319106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106>

Editor: Kazumasu Sasaki, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita Cerebrospinal and Cardiovascular Center, JAPAN

Received: October 29, 2024

Accepted: January 28, 2025

Published: February 25, 2025

Copyright: © 2025 Schmid et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data availability statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting Information](#) files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Abstract

Rabbits have a high anesthesia-related mortality rate because of their small size, high metabolic rate and challenging airway management. This study aimed to investigate different combinations of intramuscularly administered anesthetics in New Zealand White rabbits, focusing on their effects on anesthetic depth, physiological parameters, and electroencephalogram (EEG) recordings. Defined doses ketamine (K), esketamine (SK), medetomidine (M), dexmedetomidine (D), midazolam (Mi), and butorphanol (B) were investigated and compared in five different combinations: KM (25/0.25 mg/kg), SKM (17/0.25 mg/kg), SKD (17/0.15 mg/kg), MMiB (0.25/1/0.2 mg/kg), and DMiB (0.15/1/0.2 mg/kg). For 60 minutes, the anesthetic depth was assessed using an anesthesia score, and physiological parameters, including heart rate (HR), respiratory rate (RR), oxygen saturation and blood pressure were recorded. The study also assessed the latencies to loss and recovery of reflexes after targeted antagonization, and EEGs were measured. The rabbits were not intubated and were supplied with oxygenated air via nasal probes. All anesthetic combinations achieved anesthesia with surgical tolerance, with significant intergroup differences in HR, RR, blood pressure and EEG power spectra. The KM group demonstrated the most stable anesthesia and rapid recovery, while SKD and SKM groups showed prolonged recovery times. Oxygen saturation remained consistently high across all groups, obviating the need for intubation. All rabbits recovered fully after anesthesia. In conclusion, intramuscular administered anesthetic combinations can provide effective anesthesia with surgical tolerance for short procedures in rabbits. Monitoring circulatory parameters during

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

and after anesthesia and adequate pain management pre-, inter-, and postoperatively are essential. Considering these criteria, the KM group presented the best results compared with the other groups.

1. Introduction

Rabbits are the third most frequently anesthetized animals in veterinary medicine after dogs and cats [1]. However, general anesthesia in rabbits is associated with high morbidity and mortality. Anesthesia-related mortality is many times higher in rabbits (0.73%) than in dogs (0.05%) and cats (0.11%) [2]. Most deaths during rabbit anesthesia are not attributable to a specific cause, but cardiorespiratory events are cited as the leading cause in approximately 40% of these cases [2]. Their small body size predisposes rabbits to hypothermia and bradycardia, while their high metabolic rate, their high susceptibility to stress and difficult airway management adds further challenges [3–6]. A comparatively small heart in relation to body size is an additional risk factor of anesthesia-related death in rabbits [6]. With increasing body weight, a corresponding decrease in heart rate indicates an inverse correlation between heart rate and body weight [7]. Given the necessity of sedation or anesthesia for numerous interventions, veterinarians must be able to plan and administer appropriate anesthesia for rabbits to ensure the safety and well-being of the animal during the procedure [8]. Rabbits are obligate nose breathers [9]. However, the induction of anesthesia with inhalation anesthetics via a face mask is stressful for rabbits [4]. Moreover, it can lead to irregular breathing associated with bradycardia, hypercapnia, and hypoxemia [4,10]. These breathing irregularities can also occur when propofol is used as the sole anesthetic for intravenous anesthesia. Therefore, its use as a long-term anesthetic is not recommended [4,11]. Procedures necessitating anesthesia typically require an unobstructed airway [12]. However, intubation in rabbits can be challenging [12]. Stress and airway management difficulties compound the risks as rabbits prominent, owing to their large incisors, long and narrow oral cavity, thick tongue, and limited mobility of the temporomandibular joint, the larynx is difficult to visualize, and securing the airway is difficult [13]. Non-invasive airway management, with oxygen supplementation via nasal probes offers a viable alternative to mitigate these issues [14]. This study aimed to investigate an institutional anesthetic combination of SK and M, as current knowledge is mainly based on personal experience and a single study describing its nasal application [15]. This earlier study compared it with a KM combination, and further studies reported favorable outcomes under KM anesthesia [16–18].

The primary objective was to assess anesthesia quality under spontaneous respiration, as previous studies focused on intubated animals [15–17]. The institutional combination was compared to other regimens within a standardized setup.

To establish comparative anesthetic combinations, other similar studies were referenced. One found a depressive effect of the DK combination on blood pressure and HR compared to its use with Mi [19]. Another study used MMi and fentanyl, achieving surgical tolerance in 14 out of 19 animals [16]. Due to fentanyl's controlled substance status, it was avoided in this study, which explored combining Mi with B as an alternative and considered replacing M with its more potent analogon D [20]. Furthermore, all anesthetics were administered intramuscularly in this study, whereas other studies have employed varying routes of administration [15–18,21,22]. This study aimed to investigate the quality and side effects of five intramuscular injectable anesthetic combinations in achieving surgical tolerance while ensuring physiological stability and rapid recovery under spontaneous breathing conditions.

2. Materials and methods

The study complied with the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and the German Animal Welfare Act (2018) [23]. The Ethical Committee for Animal Experiments of the Government of Upper Bavaria, Munich, Germany approved the animal experiments. To minimize animal use, the rabbits were subsequently included in other projects (Reference Numbers ROB-55.2-2532.Vet_02-19-139, ROB-55.2-2532.Vet_02-20-219, ROB-55.2-2532.Vet_02-21-51, ROB-55.2-2532.Vet_02-21-181).

Animals

Thirty-five non-castrated male New Zealand White rabbits with a mean body weight of $3.28 \text{ kg} \pm 0.35 \text{ kg}$ standard deviation (SD) and an age of 5 to 6 months were purchased from a commercial supplier (Charles River, France). The rabbits were housed individually under conventional hygienic conditions in cages (Tecniplast R-SUITE X-type, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpeißenberg, Germany) with perforated Noryl shelves (WxDxH: $653 \times 653 \times 95 \text{ mm}$) and a platform (WxDxH: $70 \times 30 \times 27 \text{ cm}$) providing a second level for resting on top or hiding underneath. In addition, the rabbits were offered a regular free range in the enclosure. The room temperature ranged between 18 and 21 °C, and the humidity ranged between 45 and 65%. A 12-hour light and 12-hour night cycle was used to simulate the natural daily rhythm. Pellet feed (Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG, Lage, Germany), hay and hay cobs, and tap water were available ad libitum. For enrichment, a wooden chew stick (SAFE® block gnawing, J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co KG, Rosenberg, Germany) was provided as an enrichment agent in the home cage. The rabbits were single-housed and had olfactory, visual, and auditory contact with their fellow rabbits.

During the study, a score sheet was used to assess the achievement of humane endpoints. For this purpose, the animals were examined on two consecutive days after anesthesia. Particular attention was paid to BCS, food and water intake, circulatory parameters and the injection site for anesthesia. In our study, no animal reached the humane endpoint, so no animal was euthanized. All animals left the study in good health.

Preparation for anesthesia

The animals were subjected to a clinical examination, which included measuring body weight. The fur on both ears was locally shaved at the vascular access area, and anesthetic cream (Emla®, lidocaine 25 mg/g cream, prilocaine 25 mg/g cream, AstraZeneca GmbH, Wedel, Germany) was applied locally 30 minutes before the start of the experiment. The preparations involved inserting catheters (Vasofix® Safety 20 G, 33 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) into the central auricular ear artery of the right ear and the lateral auricular vein of the left ear (Vasofix® Safety 22 G, 25 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany).

Study design

The study was designed and conducted as a pilot study. Accordingly, the number of animals was set to $n = 7$, as previous experiments demonstrated that this sample size provided sufficiently valid data. This decision was made in accordance with regional regulatory authorities, who were involved in the approval process. The persons conducting the study were blinded to the data analysis. Simple randomization was performed with a computer program.

Drug treatment and methods

The rabbits were randomly assigned to five experimental groups with seven animals each. In the KM group, rabbits received K 25 mg/kg (Ketamin 100 mg/ml cp Pharma, Burgdorf, Germany) and M 0.25 mg/kg (Sedator 1 mg/ml Dechra, Aulendorf, Germany). The SKM group

was treated with SK 17 mg/kg (Ketanest S 25 mg/ml Pfizer, Berlin, Germany) and M 0.5 mg/kg; the SKD group received SK 17 mg/kg and D 0.15 mg/kg (Dexmopet 0.5 mg/ml alfavet, Neumünster, Germany). The MMiB group received M 0.25 mg/kg, Mi 1 mg/kg (Midazolam HEXAL 5 mg/ml, Hexal, Holzkirchen, Germany) and B 0.2 mg/kg (Butorgesic 10 mg/ml cp Pharma, Burgdorf, Germany), and the DMiB group received D 0.15 mg/kg, Mi 1 mg/kg and B 0.2 mg/kg. The anesthetic drug combinations were drawn up in a syringe, and the solubility of the substances was checked macroscopically and then injected into the left quadriceps femoris muscle. Injection volumes of more than two ml were split equally between both hind limbs. After the administration of the respective anesthetic combination, the rabbit was placed in a cage in the dark with a conventional warming mat. For this pilot study, each rabbit was anesthetized only once; afterward, they were used in other studies.

Measurements

The cage was equipped with a camera (AC420 Action Camera 1080P Wi-Fi Full HD, Gov-icture, Guangdong, China) to record the induction and recovery phases. After loss of the righting reflex (LOR), the rabbits were placed on an operating table equipped with a warming mat in a thoracoabdominal position. Eye ointment (Vitamycin® Augensalbe, CP-Pharma, Burgdorf, Germany) was applied, and the rabbits were preoxygenated at an oxygen rate of 1 liter/min. A pulse oximeter (2500A VET, Nonin Medical Inc., Minnesota, USA) was placed on the toe of the right hind limb. Heparin 150 I.E./kg (Heparin-Sodium 5.000 I.E./ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) and metamizole 65 mg/kg (Metamizol WDT 500 mg/ml, WDT, DE, Germany) were administered intravenously. The rabbits received an infusion (Ringer Infusionslösung B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) with a flow rate of 10 ml/kg/h. For the EEG recordings, two recording electrodes (Single Subdermal Needle Electrode, 27 G, 13 mm, Friendship Europe ApS, Roskilde, Denmark) were positioned subcutaneously in a shaved area 1 cm caudal to the lateral canthus of the eye, and a reference electrode was placed on the midline of the frontal bone [24]. EEGs were recorded continuously at a sampling rate of 128 Hz (Narcotrend®-Compact M, Narcotrend-Gruppe, Hannover, Germany). During the entire recording period, the impedances were less than 2 kΩ. After the EEG electrodes were positioned, the rabbits were placed in a supine position. On the basis of the description by Henke et al. [14], venous catheters were modified as nasal probes to measure the RR and expiratory CO₂ concentration. For this purpose, a venous catheter without a mandrain (Vasofix® Safety 18 G, 45 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) was inserted into the left nostril and connected to a capnograph (Datex-Ohmeda S/5, GE Healthcare, Munich, Germany) (S1). A second venous catheter without a mandrain (Vasofix® Safety 22 G, 25 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany), was inserted into the right nostril as a nasal probe for the administration of oxygen (0.5 liter/min) (S1). To measure blood pressure, the arterial ear catheter was connected to an invasive blood pressure monitoring kit (Druckmess-Set, 1-fach, CODAN pvb Medical GmbH, Forstinning, Germany), a calibrated blood pressure sensor APT300 and a PLUGSYS TAM-A transducer amplifier module (Hugo Sachs Elektronik - Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany) at heart level. An electrocardiogram (ECG) with needle electrodes (ECG/EMG cable with exchangeable needles for ECGA (Rodents) Monopolar Subdermal needle 0.35 mm in diameter and 30 mm in length, Hugo Sachs Elektronik - Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany) was attached subcutaneously at the right and left thorax as well as at the left abdomen. A temperature probe (Flexible Vinyl Rectal Thermocouple Probe for Rabbits and Large Animals, Hugo Sachs Elektronik - Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany) was inserted rectally to record body temperature (T). Systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean arterial pressure (MAP), HR, and T were consistently monitored every four seconds using

compatible hardware modules and their respective software (PLUGSYS, heart rate module, Thermocouple Amplifier Module, HAEMODYN Software v2.0, Hugo Sachs Elektronik – Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany). Starting 10 minutes after the induction of anesthesia, defined parameters were investigated every 5 minutes to evaluate the depth of anesthesia via a specific scoring system (Table 1).

Recovery phase

After 60 min, the KM, SKM, and SKD groups were antagonized with 1.25 mg/kg atipamezole (Antisedan 5 mg/ml, Vetoquinol GmbH, Ismaning, Germany). The MMiB and DMiB groups received 1.25 mg/kg atipamezole and 0.1 mg/kg flumazenil (Flumazenil-hameln, hameln pharma GmbH, Hameln, Germany). The right quadriceps femoris muscle was chosen as the site of application. Injection volumes of more than two ml were split equally between both hind limbs. After antagonization, the rabbits continued to be scored, and scores were taken every five minutes until they reached zero. The monitoring devices were then removed, and the rabbit was returned to the video-monitored cage. The time it took to regain the reflexes (ROR) after antagonization and to regain the ability to stand and walk (ASW) were recorded. As soon as the rabbits maintained sufficient oxygen saturation without oxygen supplementation, they were returned to their home cages. The body weight was measured the following day, two days, and one week after anesthesia.

Table 1. Scoring system for assessing the depth of anesthesia.

Parameter	Examination Method		points
Whisker Movement (WM)	Whiskers were brushed against their direction of growth with a cotton swab, and their movement was observed.	present moderate low absent	0 1 2 3
Bulbus rotation (BR)	Bulbus rotation toward the nasal eye corner was evaluated.	no low moderate high	0 1 2 3
Prolapse of the nictitating membrane (PM)	The visibility of the nictitating membrane was evaluated.	no low moderate high	0 1 2 3
Corneal reflex (CR)	The cornea was touched with a cotton swab, then the eyelid closure was evaluated.	present absent	0 1
Lid response (LR)	The medial eye corner was touched with a cotton swab; then, the eyelid closure was evaluated.	present absent	0 1
Muscle tone (MT)	A single flexion and extension of the hind limb determined muscle tension.	high reduced relaxed	0 1 2
Ear pinch reflex (EPR)	Pressure was applied to the base of the ear with the thumb and index finger for 3 seconds and the response was assessed.	present moderate absent	0 1 2
Withdrawal reflex hind limb (WRH)	An analgesia meter (Rodent Pincher - Analgesia Meter, Bioseb, FR, France) applied pressure between the toes for 3 seconds and the response was assessed.	present moderate absent	0 1 2
Withdrawal reflex front limb (WRF)		present moderate absent	0 1 2
Maximum Score Points			19

A maximum score of 19 points could be achieved at each time point, with 0 points representing a fully conscious rabbit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.t001>

Data processing and statistical analysis

Using HAEMODYN software, measurements, including SAP, DAP, MAP, HR, and T, were recorded every four seconds and, after the end of the experiments, exported to Excel (Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO Version 2403, Build 17425.20236). The mean MAP and HR values were calculated over one-minute periods beginning 30 seconds after the reflex check (WRF) to assess hemodynamics during anesthesia. RR was monitored via the Datex-Ohmeda S/5 and documented manually. Anesthesia scores were determined by summing the points from the individual parameters and were calculated every five minutes over 11 time points (tp) until antagonization. After antagonization, only the anesthesia score was further assessed. Considering the repeated measures, generalized linear mixed effects models with individual animals as a random effect were chosen to analyze the MAP, HR, RR, and anesthesia score. The following model assumptions were always checked: (1) the Shapiro test was used to check the normality of the residuals-Wilk normality test, (2) the homogeneity of variances between groups was checked with the Bartlett test, and (3) heteroscedasticity (constancy of error variance) was checked with the Breusch-Pagan test. If the assumption was satisfied, generalized linear mixed-effects models were used (R package - Elmer). The R package Elmer computes weighted estimates via the design adaptive scale and thus solves heteroskedastic and nonnormally distributed residuals by assigning lower weights to outliers and other variables that skew the data. Additionally, both linear and robust linear models were compared using six main performance quality indicators: Akaike's information criterion (AIC), the Bayesian information criterion (BIC), the conditional coefficient of determination R², the marginal coefficient of determination R², the intraclass-correlation coefficient (ICC) and the root mean square error (RMSE). The model showing the best combination of predictive (AIC and BIC) and fitting (explanatory, R², ICC, and RMSE) power was preferred. All contrasts (differences) between particular tps (e.g., minute 10 or 55) and between particular treatments (e.g., KM or SKD) were assessed after model fitting by the estimated marginal means (R package - emmeans) with Tukey p value correction for multiple comparisons. The results with a p value < 0.05 were considered statistically significant. Data analysis was performed using R software version 4.3.3 (2024-02-29). The figures were created with GraphPad Prism 10.3.0 (507).

The normal distributions of LOR, ROR, ASW, weight, T, oxygen saturation, and pressure of pinching were tested via the Shapiro-Wilk normality test. Normally distributed data were analyzed with an ordinary one-way ANOVA. A Kruskal-Wallis test was carried out for nonparametric data. Data was analyzed and graphs were created using GraphPad Prism 10.3.0 (507).

EEG data were processed using MATLAB R2023a (MathWorks, Inc., Natick, MA, United States). The raw EEG data were filtered from 0.5 to 47 Hz via a Butterworth forward-backward zero-phase bandpass routine with the MATLAB *filtfilt* function. Artifacts and EEG burst suppression patterns were removed from the filtered EEG data. Two artifact-free minutes were selected halfway through the anesthesia period for further analysis. The power spectral density of the selected EEG episodes was calculated using the MATLAB *pwelch* function. The MATLAB-based MES toolbox [25] was used to calculate the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) as an effect size to compare PSD at different tps. AUC values range from 0 to 1 and are interpreted with respect to their difference from 0.5. AUC values can be roughly interpreted as excellent: $1 \geq \text{AUC} \geq 0.9$; good: $0.9 > \text{AUC} \geq 0.8$; fair: $0.8 > \text{AUC} \geq 0.7$; poor: $0.7 > \text{AUC} \geq 0.6$; or fail: $\text{AUC} < 0.6$ [26]. Values less than 0.5 can be converted to this scale by subtracting the AUC value from 1. To determine statistical relevance, AUC values were 10000-fold bootstrapped, and 95% confidence intervals for the AUC values were determined. 5. Statistically significant differences were assumed if the AUC 95% confidence interval was less than or equal to 0.5. Significant results were additionally defined by at least two neighboring frequencies showing relevant differences in the comparison of power spectral

density. To mitigate the risk of obtaining false positive results due to multiple comparisons, previously described procedures were applied [27–29].

3. Results

The mean body weights $\pm$ SDs of the rabbits were: KM, 3.37 ± 0.22 kg; SKM, 3.03 ± 0.27 kg; SKD, 3.24 ± 0.33 kg; MMiB, 3.01 ± 0.13 kg; and DMiB, 3.20 ± 0.30 kg, with no significant differences between groups (Table 2).

For a rabbit weighing 3.28 kg anesthesia injection volumes were: MMiB, 1.5 ml; KM, 1.6 ml; DMiB, 1.7 ml; SKM, 3.1 and SKD, 3.2. Antagonization volumes averaged: KM, SKM and SKD, 0.8 ml; MMiB and DMiB, 4.1 ml (Table 3).

Course and depth of anesthesia

The shortest latency to loss of the righting reflex was evident in the SKM group (2.3 ± 0.63 min) (Fig 1A).

The longest latencies to LOR were observed in the KM (3.60 ± 2.00 min, $p = 0.0153$) and DMiB (3.50 ± 1.80 min, $p = 0.0097$) groups, with intermediate latencies in the MMiB and SKD groups (3.40 ± 1.19 min and 2.70 ± 0.47 min), respectively.

Anesthesia was maintained for 60 minutes in all the groups, with absent responses to EPR, WRF, and WRH, only reappearing after antagonization. Pinching pressure for WRF (949.50 ± 170.60 g) and WRH (990.50 ± 169.50 g) did not differ significantly among the groups at the individual tps.

The KM and SKM groups had the highest anesthesia scores overall with significant differences at minute 25, where KM scored higher than MMiB ($p = 0.0263$) and DMiB ($p = 0.0467$). Reflex sensitivity ratings for limbs, ears and muscle tone were typically 2 while eye reflexes varied, with an LR and CR score of 1 for most animals and scores of 2–3 in the WM. All the animals regained consciousness and completely recovered after antagonization.

Table 2. Body weights of the rabbits over time.

Day	KM	SKM	SKD	MMiB	DMiB
0	3.37 ± 0.22	3.03 ± 0.27	3.24 ± 0.33	3.01 ± 0.13	3.20 ± 0.30
1	3.30 ± 0.21	3.00 ± 0.26	3.19 ± 0.31	2.98 ± 0.14	3.18 ± 0.31
2	3.32 ± 0.22	3.00 ± 0.27	3.20 ± 0.33	2.96 ± 0.13	3.17 ± 0.28
7 $\pm$ 3	3.39 ± 0.26	3.12 ± 0.21	3.50 ± 0.56	3.06 ± 0.12	3.30 ± 0.29

Mean weight in kg $\pm$ SD on experimental day 0, days 1 and 2, and one week later $\pm$ 3 days.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.t002>

Table 3. Injection volumes for rabbits with an average weight of 3.28 kg.

Group	Anesthesia	Antagonization	Average injection volume	
	volume per kg	volume per kg	Anesthesia	Antagonization
KM	0.5 ml	0.25 ml	1.6 ml	0.8 ml
SKM	0.9 ml	0.25 ml	3.1 ml	0.8 ml
SKD	1.0 ml	0.25 ml	3.2 ml	0.8 ml
MMiB	0.5 ml	1.25 ml	1.5 ml	4.1 ml
DMiB	0.5 ml	1.25 ml	1.7 ml	4.1 ml

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.t003>

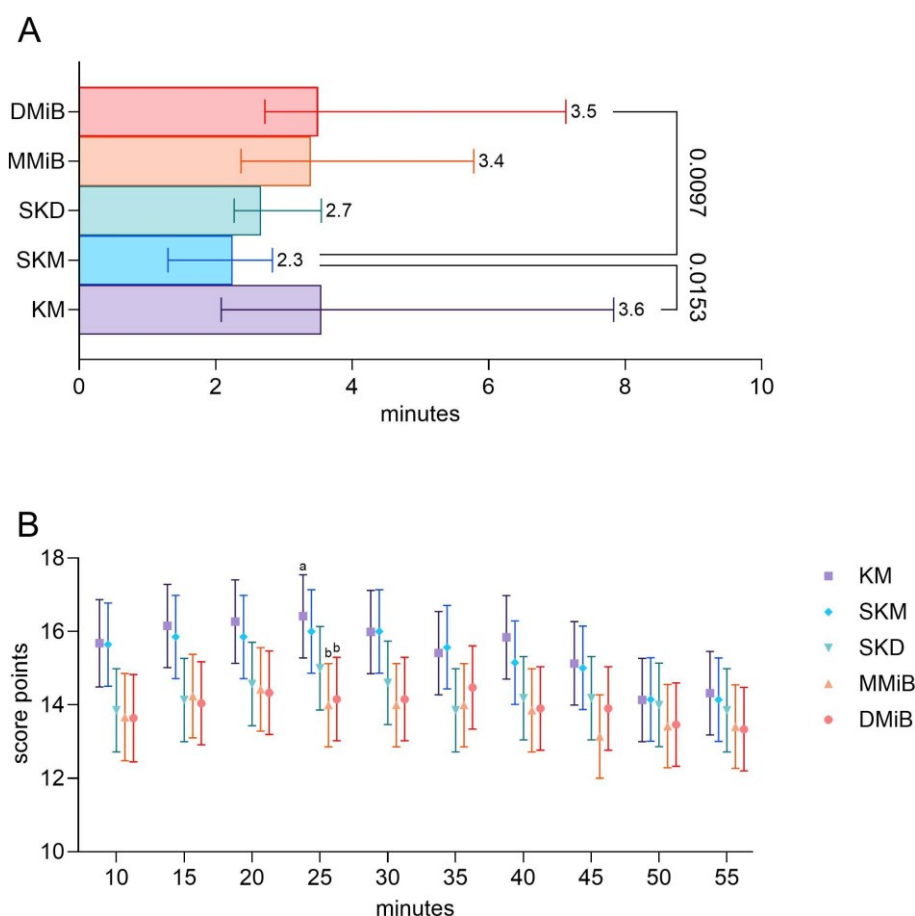


Fig 1. Loss of the righting reflex and anesthesia scores. A. Time from anesthesia induction to LOR, presented as medians $\pm$ 95% confidence intervals. Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test and Dunn's multiple comparisons test for group-wise differences ($p < 0.05$). B. Anesthesia scores from 10 to 55 minutes post induction, analyzed using robust linear mixed models. Group comparisons were conducted after model fitting, with estimated marginal means and Tukey's p value correction for multiple comparisons. Significant differences ($p < 0.05$) are indicated by superscripts within a time point. $n = 7$ per group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.g001>

Physiological parameters

Significant differences in HR among the groups were observed at 10 and 15 min (Fig 2A). SKD rabbits showed higher HRs than DMiB rabbits at 10 min ($p = 0.0058$) and both DMiB ($p = 0.022$) and MMiB ($p = 0.031$) rabbits at 15 min (Fig 2A). Sinus arrhythmias occurred in two animals (MMiB, DMiB) within the first 10 min and in one animal (MMiB) during the whole procedure. After 50 min, one animal (SKM) presented slight sinus arrhythmias, and another animal (DMiB) presented single supraventricular extrasystoles.

In all the experimental groups, the RR increased over time (Fig 2C). Shortness of breath, observed in three rabbits (2 in SKD, 1 in DMiB) during induction of anesthesia, was treated via mechanical stimulation of the breathing (swiveling around the transverse axis and pinching the nasal septum).

Oxygen saturation remained stable (99%, SD: 94-100%), with no significant group differences.

EEG recordings

All groups exhibited a characteristic EEG pattern with high power at lower frequencies and low power at higher frequencies. No significant differences were found in power spectra among K/SK groups (SKM, SKD, KM) (Figs 3A–3C) or between nonketamine groups (MMiB and DMiB) (Fig 3D).

Significant differences in the power spectrum were noticeable between K/SK groups (SKM, SKD, and KM) and nonketamine groups (MMiB, DMiB). K/SK groups (SKM, KM) presented significantly increased power at ~ 3–10 Hz compared to MMiB and DMiB (Figs 4A, 4B, 4E, 4F). The SKD group differed significantly only from MMiB, not from DMiB (Figs 4C, 4D).

Recovery phase

The DMiB group showed the fastest recovery, with significantly lower anesthesia scores within 5 min after antagonization compared to all groups (DMiB-KM $p < .0001$, DMiB-MMiB $p < .0001$, DMiB-SKD $p < .0001$, DMiB-SKM $p < .0001$, MMiB-SKM $p = 0.0015$) (Fig 5A). Reflex recovery times were the fastest for DMiB (5 min), followed by the KM and SKD (10 min each) and, MMiB and SKM (15 min each) (Fig 6).

DMiB group regained ASW fastest with a median time of 14.80 min, followed by MMiB (18.00 min), KM (61.00 min), and SKD (82.20 min). SKM exhibited the longest recovery (median 110 minutes) (Fig 5B). All animals recovered completely, though some required repeated antagonization (2 in MMiB, 1 in SKD, and 1 in SKM). One MMiB rabbit remained drowsy until the next day, despite prompt reflex response and normal physiological parameters. Various laboratory tests being conducted but the reason could not be identified. No significant difference in weight gain or loss were observed among the groups on days 1, 2, or 7 post anesthesia (Table 2). One DMiB rabbit vocalized during antagonization, and two MMiB rabbits twitched.

4. Discussion

Course and depth of anesthesia

Unconsciousness, muscle relaxation, and analgesia are key elements of general anesthesia [30], requiring a combination of drugs. As in previous studies, we defined surgical tolerance as absent EPR, WRH and WRF [16,17]. LOR occurred later with Mi and B than with K or SK, consistent with prior findings [21], but the clinical relevance of these minor time differences remains uncertain. Additional reflexes (BR, CR, PM, LR) were recorded per Guedel classification [31]. While LR and CR are typically present during surgical tolerance [31], their absence in our study, suggest excessively deep anesthesia. Differences in anesthetic scores between KM, SKM compared to SKD may be attributable to the lower D dosage. Although D is described as twice as potent as M [32], there is no description of the effect on the parameters recorded in the score when used at half dose in combination with other drugs.

In contrast to previous studies [18,19], WRF reappeared first and before the other withdrawal reflexes during recovery. This is probably due to its prolonged persistence during induction [33] and reversed anesthesia stages during awakening [34]. Thus, the WRF appeared to be the most sensitive indicator of anesthetic depth in our study.

Although intramuscular injection is advantageous, as drugs administered via this route are absorbed rapidly, it is painful for the animals [35]. Depending on the injection frequency and volume, tissue damage in the muscle increases proportionally [36]. Therefore, a maximum injection volume of 1 ml per injection site for intramuscular injections in rabbits is recommended [37]. Currently, SK is only available in Germany at a concentration of 25 mg/ml, resulting in

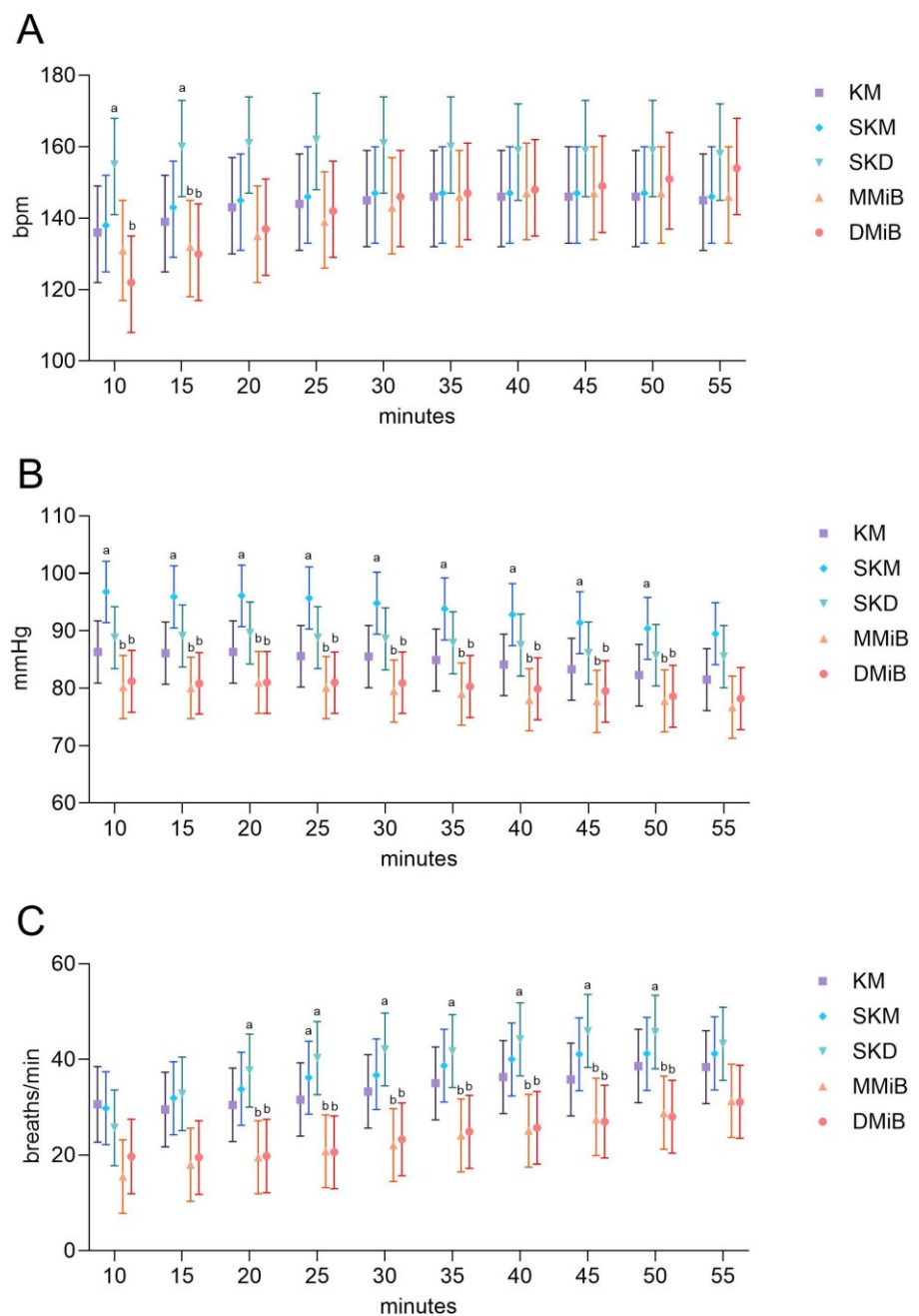


Fig 2. Physiological parameters over time. A. Mean HR (bpm), B. MAP (mmHg) and C. Mean RR (breaths per minute) with estimated means $\pm$ 95% confidence intervals. Robust linear mixed models were used for analysis, with Tukey's p-value correction for multiple comparisons. Superscripts indicate significant differences ($p < 0.05$) between groups. The p-values for MAP and RR are provided in the supplements (S2, S3 Tables). $n = 7$ per group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.g002>

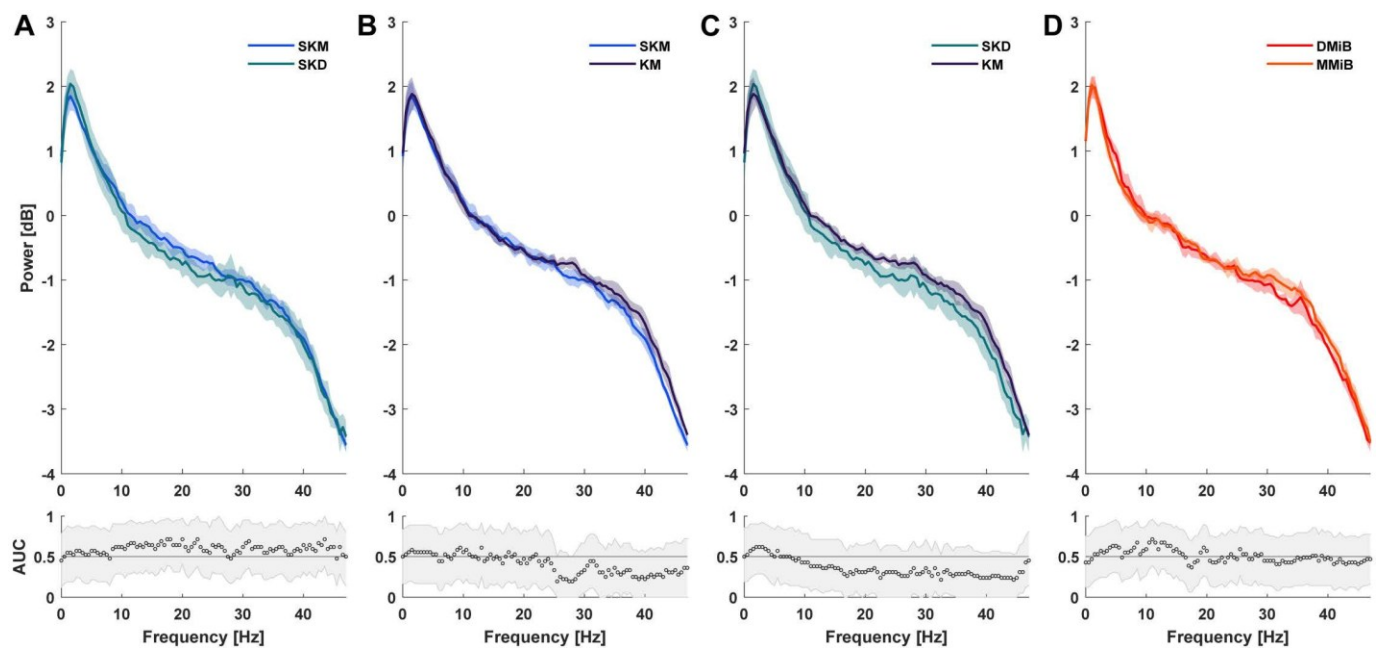


Fig 3. Group comparisons of EGG recordings. Group comparisons of EGG recordings were analyzed 30 minutes after anesthesia induction over a 2-minute interval. Statistically significant differences were assumed if the AUC 95% confidence interval was ≤ 0.5 .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.g003>

high injection volumes for the induction of anesthesia (Table 3). The high antagonization volume of 4.1 ml on average must also be considered for the DMiB and MMiB combinations (Table 3). In our study we divided the antagonization between two injection sites in favor of fewer injections. What remains to be discussed is whether the higher volume or two further injections represent a greater burden for the animal. To avoid intramuscular application, antagonists could also be administered subcutaneously [38,39] or intravenously [40] where higher volumes (2.5 ml/kg (subcutaneous), 2 ml/kg (intravenous)) [37] can be administered.

Physiological parameters

Stable anesthesia with minimal physiological changes is essential for safe anesthesia [4]. HR and MAP remained within physiological ranges across all groups [38,41,42]. However, in MMiB and DMiB groups HR, MAP, and RR were consistently lower, with RR falling below the physiological range. Respiratory depression associated with B in rabbits has been reported in several studies [18,43]. Schroeder and Smith noted reduced RR with Mi, B or their combination [44]. When Mi was used with low doses of D, it caused minimally respiratory impairment and induced sedation [45,46]. A flattening of oxygen saturation was also observed with intranasal administration of MiB or DB [47]. Transnasal administration of DMiB resulted in 45 minutes of surgical anesthesia but impaired breathing, with a 70% deviation from baseline [48], likely due to the administration route. In our study, the maintenance of SpO₂ within physiological limits across all groups underscores the adequacy of oxygen supplementation via nasal probes as recommended by Henke et al. [14]. This is particularly important for injection anesthesia if intubation is not possible due to the procedure [14]. The findings suggest that nasal oxygen supplementation is sufficient to prevent hypoxemia, even in groups with reduced RR (MMiB, DMiB). Blood pressure was higher during anesthesia with SK and M compared

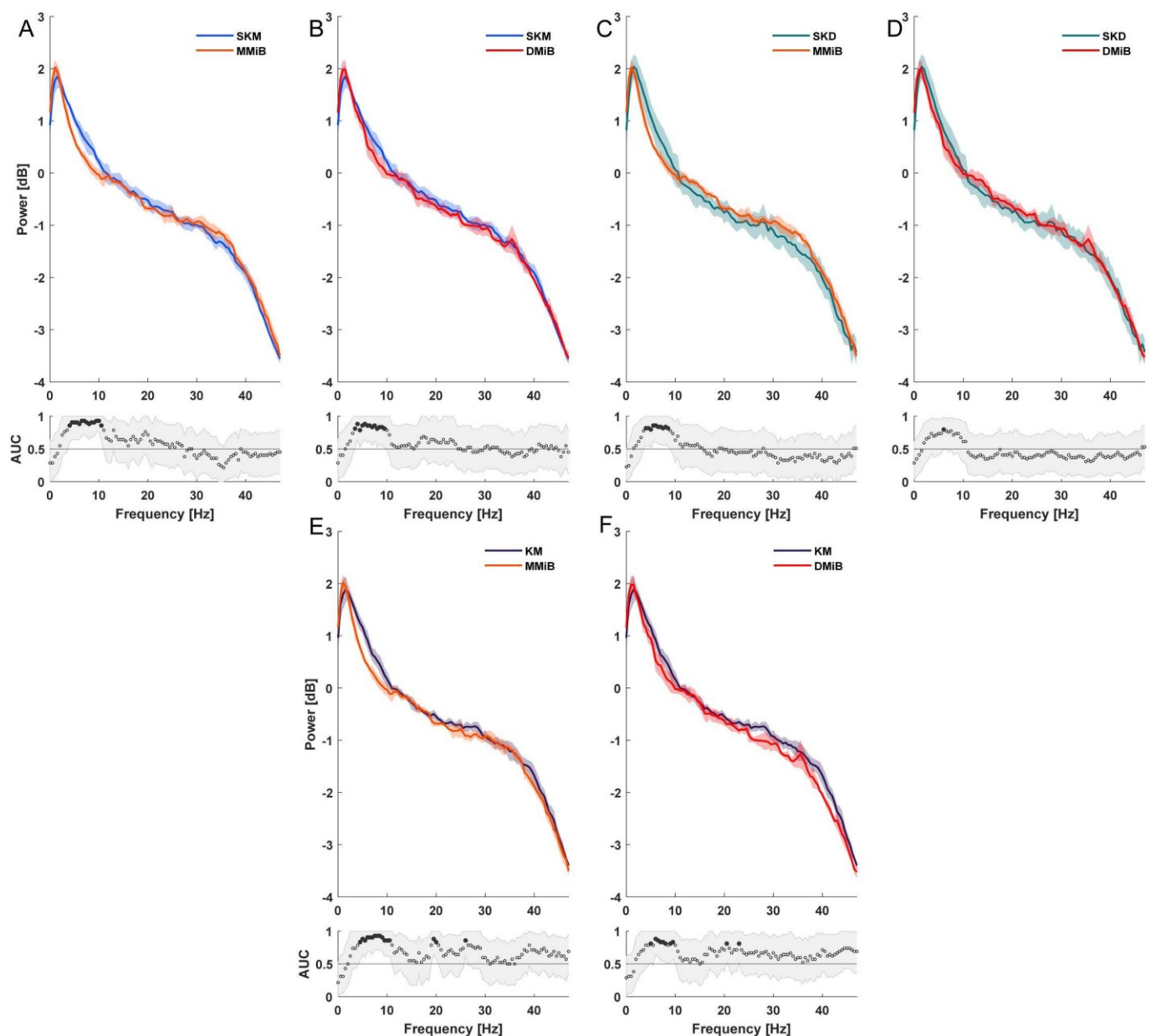


Fig 4. Spectrograms and AUC comparison. Spectrograms and AUCs analyzed 30 minutes post induction for 2 minutes, significant differences were assumed if the AUC 95% confidence interval was ≤ 0.5 .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.g004>

in combination with K, likely due to the pharmacology of SK, an enantiomer of the racemic anesthetic K [49]. The s (+)-isomer has a fourfold greater binding affinity to the NMDA receptor, resulting in fewer side effects and stronger analgesic effects [49,50]. This increased binding affinity [49] could enhance the sympathomimetic effect of K [39], potentially resulting in increased blood pressure. This effect may provide hemodynamic stability during anesthesia but necessitates careful monitoring in animals predisposed to hypertension. The higher MAP could also explain the improved perfusion observed in tissues, potentially contributing

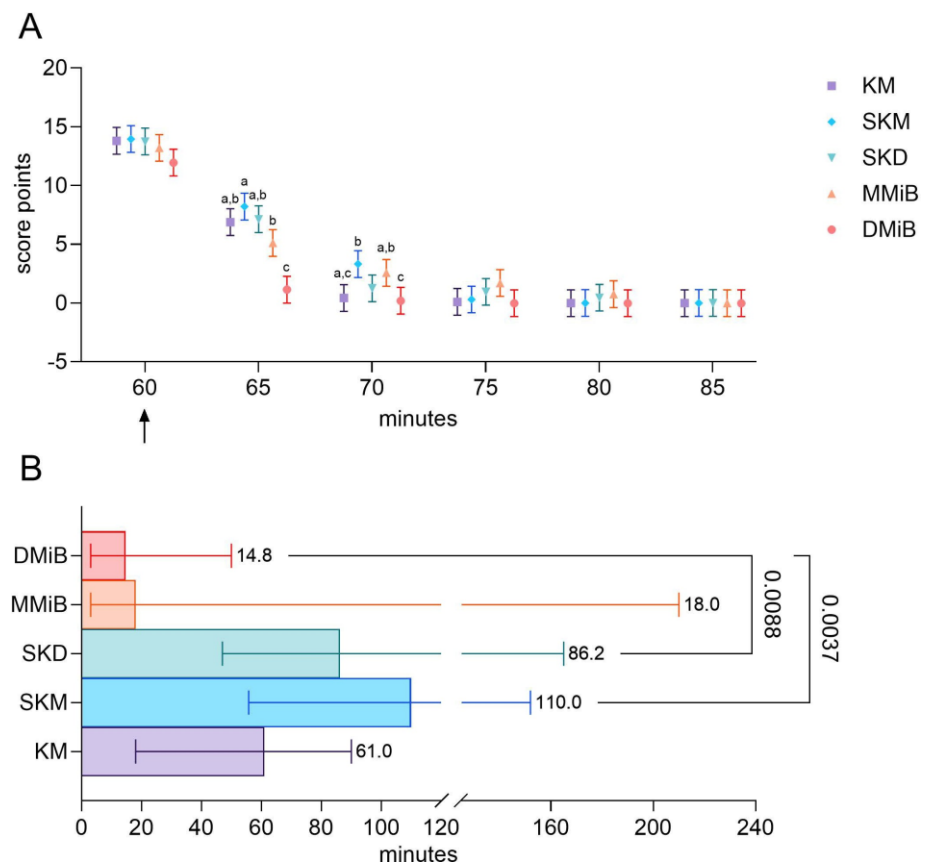


Fig 5. Recovery phase. A. Anesthesia scores were evaluated every five minutes after antagonization (↑) until all reflexes were regained. Robust linear mixed models analyzed group differences, with Tukey's p-value correction applied. Superscripts indicate significant differences ($p < 0.05$) between groups. B. Time (in minutes) until ASW recovery, analyzed using a Kruskal-Wallis test with Dunn's multiple comparisons test for median contrasts. Values are medians ± 95% confidence intervals ($n = 7$ per group).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.g005>

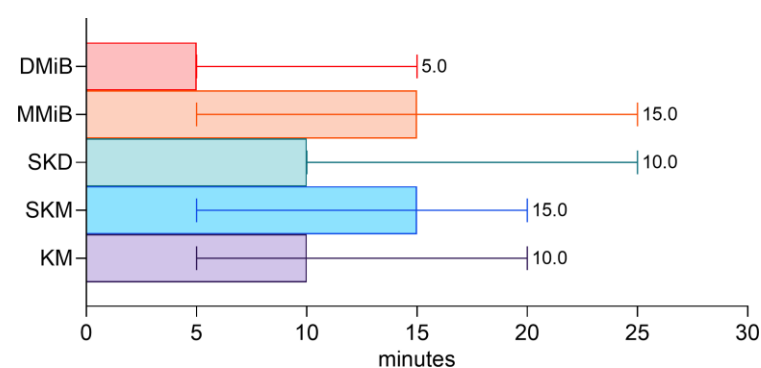


Fig 6. Regain of Reflexes. Time until full reflex recovery varied significantly among groups.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319106.g006>

to better overall anesthetic depth [50]. In contrast, the MMiB and DMiB groups demonstrated lower MAP levels, likely due to the combined depressant effects of Mi and B on vascular tone [44,48]. While these combinations are effective for premedication sedation [33] and managing painful procedures, their use requires caution in patients with underlying cardiovascular or respiratory conditions [44,48].

Adverse events

M can cause hypotension, bradycardia, and cardiac arrhythmias in many species, especially after intravenous administration [51]. We also observed arrhythmias in individual animals of each group, except the KM group, after intramuscular application. However, cardiac events had no impact on blood pressure or the stability of anesthesia.

Respiratory side effects of the drugs used in this study are well described [22,44,52]. However, the respiratory events that occurred in the SKD group during induction may not be drug related. Rabbits are nose breathers, and their nostrils contain sensory pads at the entrance, making the nose very sensitive to touch [9]. Inserting the probes for capnometry and oxygen supply could therefore have provoked brief respiratory arrest, especially as this mostly occurred during the insertion of the catheters at the beginning of anesthesia.

EEG recordings

The spectrogram can be segmented into delta (0–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta (12–30 Hz), and gamma bands (> 30 Hz) [53]. The inverse relationship between frequency and power observed here aligns with the 1/f shape found in human EEG [54]. Given similarities between rodent and human EEGs [55] the recorded measurements likely reflect physiologic patterns. Higher delta activity was noted in SKD, SKM, and KM groups compared to MMiB and DMiB, consistent with states of sleep or unconsciousness [56]. Studies in rats show that K increases delta power, shortly after administration [57], and similar effect with SK have been observed [58]. Our findings suggest K and SK induce similar EEG changes in rabbits. Conversely, M had no effect on oscillatory activity in the delta range during inhalation anesthesia with isoflurane [59]. This finding is consistent with reduced delta power in the MMiB and DMiB groups. Opioids like alfentanil increase EEG activity, particularly in the delta range [60], but it remains unclear if butorphanol has similar effects in rabbits. For now, the observed differences are attributed to SK and K.

Recovery phase

Given their susceptibility to complications during the recovery phase, a brief recovery period from anesthesia is crucial for rabbits owing to their unique anatomy and physiology [1]. However, we observed that the MMiB and DMiB groups appeared to wake up quite abruptly from deep anesthesia, which we perceived as stressful for the animals. Reducing the recovery phase lowers the risk of hypothermia [6], while minimizing stress in rabbits prevents catecholamine-induced sympathotonus, which can impair intestinal motility [4,39] and hemodynamics [38]. SK has a faster metabolism and shorter recovery phase than K [61], so faster recovery was expected in the SKD and SKM groups compared to KM. However, our results could not confirm this finding. A possible explanation is the delayed antagonization of alpha-2 agonists, which occurred only after 60 minutes. If SK was used, antagonization could have been done earlier (30–45 minutes) [38]. The delay, due to the standardized protocol, allowed M and D an additional 15–30 minutes to exert their circulatory depressant effects without SK [51].

Limitations

Since we investigated only healthy male animals of the same age, we cannot draw conclusions about the stability of anesthesia and side effects in female animals, different age groups, or those with preexisting conditions. In addition, we used a small number of animals in this pilot study.

5. Conclusions

Intramuscular combination anesthesia is feasible in healthy male New Zealand White rabbits under spontaneous respiration with nasal oxygen supply for short procedures requiring surgical tolerance. Oxygen saturation remained stable across all combinations, and nasal probe insertion caused no clinical changes. The WRF was the most sensitive indicator of surgical tolerance. KM proved the optimal combination, leading to stable circulatory parameters, rapid onset and a calm but rapid recovery, with no respiratory or cardiac side effects. In MMiB and DMiB groups, the RR fell below physiological limits, but oxygen saturation remained stable due to continuous oxygen supply. SKM and SKD groups experienced prolonged recovery phases. EEG spectrogram revealed greater delta activity in K/SK groups compared to B and Mi groups, indicating that K and SK affect the EEG pattern in rabbits, consistent with rat studies. Close monitoring of breathing and circulatory parameters is essential. Intubation is not mandatory but is recommended. Careful observation of the recovery and appropriate analgesic management pre-, inter- and postoperatively are essential.

Supporting information

S1 Fig. Schematic illustration of the nasal probes (created with BioRender.com).
(TIFF)

S2 Table. Significant differences in MAP.
(PDF)

S3 Table. Significant differences in RR.
(PDF)

S4 Table. RawValues_vital signs_anesthetic score_weight.
(XLSX)

S5 Table. RawValues_ASW_LOR_ROR_pinching pressure.
(XLSX)

S6 Table. RawValues_EEG.
(XLSX)

Acknowledgments

The authors would like to thank André Grger and Stefanie Fitzner for their helpful support.

Author contributions

Conceptualization: Matthias Kreuzer, Christine Baumgartner.

Data curation: Marie-Louise Schmid, Julia Werner, Anna M. Saller, Judith Reiser.

Formal analysis: Yury Zablotski, Julian Ostertag, Matthias Kreuzer.

Funding acquisition: Christine Baumgartner.

Investigation: Marie-Louise Schmid, Julia Werner, Anna M. Saller, Judith Reiser.

Methodology: Marie-Louise Schmid, Julia Werner, Anna M. Saller, Judith Reiser, Matthias Kreuzer, Christine Lendl, Heidrun Potschka, Christine Baumgartner.

Project administration: Christine Baumgartner.

Resources: Christine Baumgartner.

Supervision: Christine Lendl, Heidrun Potschka, Christine Baumgartner.

Validation: Matthias Kreuzer, Christine Baumgartner.

Visualization: Marie-Louise Schmid, Julia Werner, Anna M. Saller, Judith Reiser, Julian Ostertag.

Writing – original draft: Marie-Louise Schmid, Julia Werner, Anna M. Saller, Judith Reiser.

Writing – review & editing: Marie-Louise Schmid, Julia Werner, Anna M. Saller, Judith Reiser, Yury Zablotki, Julian Ostertag, Matthias Kreuzer, Christine Lendl, Heidrun Potschka, Christine Baumgartner.

References

1. Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, U PD, et al. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg*. 2008;35(5):365–73. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x>
2. Brodbelt D. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Vet J*. 2009;182(2):152–61. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.06.011> PMID:18658000
3. Marín P, Belda E, Laredo FG, Torres CA, Hernandis V, Escudero E. Pharmacokinetics and sedative effects of alfaxalone with or without dexmedetomidine in rabbits. *Res Vet Sci*. 2020;129:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.12.015> PMID:31901533
4. Wenger S. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *J Exot Pet Med*. 2012;21:7–16. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2011.11.010>
5. Fusco A, Douglas H, Barba A, Hopster K, Stefanovski D, Sinder B, et al. V-Gel® Guided endotracheal intubation in rabbits. *Front Vet Sci*. 2021;8:1–9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.684624>
6. Schützenhofer G, Tacke S, Wehrend A. Die Kastration des männlichen Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der Anästhesie. *Tierärztl Prax Ausg K*. 2009;3:200–8.
7. Mohammed E, Abd-Alhafid Y. The relationship between heart rate, body weight and heart weight in male rabbits “*Oryctolagus cuniculus*” and domestic chicken males “*Gallus gallus*”. *Libyan J Basic Sci*. 2023;20:117–25.
8. Gardhouse S, Sanchez A. Rabbit sedation and anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2022;25(1):181–210. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2021.08.012> PMID:34823691
9. Johnson-Delaney CA, Orosz SE. Rabbit respiratory system: clinical anatomy, physiology and disease. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2011;14(2):257–66, vi. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2011.03.002> PMID:21601814
10. Hedenqvist P, Roughan JV, Antunes L, Orr H, Flecknell PA. Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Lab Anim*. 2001;35(2):172–9. <https://doi.org/10.1258/0023677011911561> PMID:11315168
11. Aeschbacher G, Webb AI. Propofol in rabbits. 2. Long-term anesthesia. *Lab Anim Sci*. 1993;43(4):328–35 PMID:8231090
12. Stephens Devalle JM. Successful management of rabbit anesthesia through the use of nasotracheal intubation. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2009;48(2):166–70 PMID:19383213
13. Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. Anesthesia and analgesia in rabbits. In: Fish RE, Danneman PJ, Brown MJ, Karas AZ, editors. *Anaesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Academic Press; 2008. p. 299–333.
14. Henke J, Schalow J, Niedermeier K. Grundlagen des Narkosemanagements bei Kaninchen und Meerschweinchen. *tk*. 2015;11(01):20–3. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396220>
15. Weiland LC, Kluge K, Kutter APN, Kronen PW. Clinical evaluation of intranasal medetomidine-ketamine and medetomidine-S(+)-ketamine for induction of anaesthesia in rabbits in two centres with two different administration techniques. *Vet Anaesth Analg*. 2017;44(1):98–105. Epub 20170223. <https://doi.org/10.1111/vaa.12408> PMID:27374385

16. Henke J, Astner S, Brill T, Eissner B, Busch R, Erhardt W. Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2005;32(5):261–70. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00242.x> PMID:16135207
17. Murphy KL, Roughan JV, Baxter MG, Flecknell PA. Anaesthesia with a combination of ketamine and medetomidine in the rabbit: effect of premedication with buprenorphine. *Vet Anaesth Analg*. 2010;37(3):222–9. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00525.x> PMID:20230555
18. Hedenqvist P, Orr HE, Roughan JV, Antunes LM, Flecknell PA. Anaesthesia with ketamine/medetomidine in the rabbit: influence of route of administration and the effect of combination with butorphanol. *Vet Anaesth Analg*. 2002;29(1):14–9. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2987.2001.00058.x> PMID:28404264
19. Yavuz U, Yener K, Şahan A, Dinçer PFP, Hayat A. Evaluation of cardiopulmonary, blood gases and clinical effects of dexmedetomidine-ketamine and midazolam-ketamine anesthesia in New Zealand White Rabbits. *Med Weter*. 2021;77(09):6568–2021. <https://doi.org/10.21521/mw.6568>
20. Ammer H, Potschka H. Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: Löscher W, Richter A, editors. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 4th ed. Stuttgart, Germany: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 167–168.
21. Knutson KA, Petritz OA, Thomson AE, Balko JA. Intramuscular alfaxalone-butorphanol-midazolam compared with ketamine-butorphanol-midazolam in New Zealand white rabbits. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2022;61(5):475–81. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-22-000038> PMID:36028310
22. Bellini L, Banzato T, Contiero B, Zotti A. Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits. *Vet Rec*. 2014;175(15):372. Epub 20140702. <https://doi.org/10.1136/vr.102595> PMID:24989038; PMID:24989038
23. Europäisches Parlament und der Rat der europäischen Union. RICHTLINIE 2010/63/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere. In: UNION DEPUDE, editor. <https://eur-lex.europa.eu/2010>. p. 59–60.
24. Martín-Cancho MF, Lima JR, Luis L, Crisóstomo V, Carrasco-Jiménez MS, Usón-Gargallo J. Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim*. 2006;40(1):28–42. <https://doi.org/10.1258/002367706775404462> PMID:16465725
25. Hentschke H, Stüttgen MC. Computation of measures of effect size for neuroscience data sets. *Eur J Neurosci*. 2011;34(12):1887–94. Epub 20111114. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07902.x> PMID22082031
26. Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence based emergency medicine; part 5 receiver operating curve and area under the curve. *Emerg (Tehran)*. 2016;4(2):111–3. PMID:27274525
27. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology*. 2014;121(5):990–8. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000436> PMID:25233374
28. Kreuzer M, Stern MA, Hight D, Berger S, Schneider G, Sleigh JW, et al. Spectral and entropic features are altered by age in the electroencephalogram in patients under sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2020;132(5):1003–16. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003182> PMID:32108685
29. Ostertag J, Zanner R, Schneider G, Kreuzer M. Permutation entropy does not track the electroencephalogram-related manifestations of paradoxical excitation during propofol-induced loss of responsiveness: results from a prospective observational cohort study. *Anesth Analg*. 2024;140(1):136–44. <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000006919>
30. Erhardt W. Definition, Aufgaben und Bedeutung der tierärztlichen Anästhesiologie. In: Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J, editors. *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier*. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2012. pp. 7–16.
31. Erhardt W, Haberstroh J. Anästhesietiefe und Anzeichen. In: Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J, editors. *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier*. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2012. p.318.
32. Lemke K. A. Pharmacology - anticholinergics and sedatives. In: Tranquilli WJ, editor. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional; 2007. p. 217–222.
33. Van Zeeland Y, Schoemaker N. Current anaesthetic considerations and techniques in rabbits. *Eur J Companion Animal Practice*. 2014;24(4):31–45.

34. Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Anästhesie und postoperative Betreuung. In: Weiss J, Maeß J, Nebendahl K, editors. Haus- und Versuchstierpflege. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG; 2003. p. 364–369.
35. Morton DB, Jennings M, Buckwell A, Ewbank R, Godfrey C, Holgate B, et al; Joint Working Group on Refinement. Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. British Veterinary Association Animal Welfare Foundation/Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments/Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals/Universities Federation for Animal Welfare. Lab Anim. 2001;35(1):1–41. <https://doi.org/10.1258/0023677011911345> PMID: [11201285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201285/)
36. Thuilliez C, Dorso L, Howroyd P, Gould S, Chanut F, Burnett R. Histopathological lesions following intramuscular administration of saline in laboratory rodents and rabbits. Exp Toxicol Pathol. 2009;61(1):13–21. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2008.07.003> PMID: [18835765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835765/)
37. Dültsner A, Greweling-Pils M, Hack R, Krüger C, Scherer K, Schmelting B et al. Empfehlung zur Substanzapplikation bei Versuchstieren <https://www.gv-solas.de/dokumente/>: GV-SOLAS, Ausschuss für Tierschutzbeauftragte und TVT; 2017. Available from: https://www.gv-solas.de/wp-content/uploads/2017/03/Fachinformation-Injektionsvolumina_2022.pdf
38. Haberstroh J, Henke J, Baumgartner C. Speziespezifische Anästhesie - Kaninchen. In: Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J, editors. Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2012. p. 688–702.
39. Harcourt-Brown FM. Anaesthesia and analgesia. Textbook of Rabbit Medicine. 1st ed. Oxford, Great Britain: Butterworth-Heinemann; 2002. p. 124.
40. Kim MS, Jeong SM, Park JH, Nam TC, Seo KM. Reversal of medetomidine-ketamine combination anesthesia in rabbits by atipamezole. Exp Anim. 2004;53(5):423–8. <https://doi.org/10.1538/expanim.53.423> PMID: [15516790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516790/)
41. Lim K, Burke SL, Armitage JA, Head GA. Comparison of blood pressure and sympathetic activity of rabbits in their home cage and the laboratory environment. Exp Physiol. 2012;97(12):1263–71. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064972> PMID: [22613739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22613739/)
42. Turner Giannico A, Ayres Garcia DA, Lima L, de Lara FA, Corona Ponczek CA, Shaw GC, et al. Determination of normal echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic cardiac parameters in the conscious New Zealand White Rabbit. J Exotic Pet Med. 2015;24(2):223–34. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2015.04.013>
43. Flecknell PA, Liles JH. Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. J Assoc Vet Anaesth Great Britain Ireland. 1990;17(1):24–9. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1990.tb00384.x>
44. Schroeder CA, Smith LJ. Respiratory rates and arterial blood-gas tensions in healthy rabbits given buprenorphine, butorphanol, midazolam, or their combinations. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2011;50(2):205–11. PMID: [21439214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439214/)
45. Bol CJ, Vogelaar JP, Tang JP, Mandema JW. Quantification of pharmacodynamic interactions between dexmedetomidine and midazolam in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2000;294(1):347–55. PMID: [10871332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871332/)
46. Yanmaz LE, Okur S, Turgut F, Golgeli A. Effects of intramuscular and intranasal administration of midazolam-dexmedetomidine on sedation and some cardiopulmonary variables in New Zealand White rabbits. Vet Anaesth Analg. 2022;49(1):113–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.10.003> PMID: [34802925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802925/)
47. Okur S, Yanmaz LE, Golgeli A, Senocak MG, Ersoz U, Orhun OT, et al. Sedative and cardiopulmonary effects of intranasal butorphanol with midazolam or dexmedetomidine in New Zealand white rabbits. Vet Rec. 2023;193(1):e2999. <https://doi.org/10.1002/vetr.2999> PMID: [37183183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37183183/)
48. Santangelo B, Micieli F, Mozzillo T, Reynaud F, Marino F, Auletta L, et al. Transnasal administration of a combination of dexmedetomidine, midazolam and butorphanol produces deep sedation in New Zealand White rabbits. Vet Anaesth Analg. 2016;43(2):209–14. <https://doi.org/10.1111/vaa.12278> PMID: [26052842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052842/)
49. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. Anesth Analg. 1998;87(5):1186–93. <https://doi.org/10.1097/00000539-199811000-00039> PMID: [9806706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9806706/)
50. Engelhard K, Werner C. Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie, Toxikologie. 1st ed. Munich, Germany: Elsevier GmbH; 2009. p. 269–273.
51. Savola JM. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. Acta Vet Scand Suppl. 1989;85:39–47. PMID: [2571276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571276/)

52. Cardoso CG, Ayer IM, Jorge AT, Honsho CS, Mattos-Junior E. A comparative study of the cardiopulmonary and sedative effects of a single intramuscular dose of ketamine anesthetic combinations in rabbits. *Res Vet Sci*. 2020;128:177–82. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.11.016> PMID:31812610
53. Kaiser HA, Knapp J, Sleigh J, Avidan MS, Stüber F, Hight D. The quantitative EEG in electroencephalogram-based brain monitoring during general anesthesia. *Anaesthesist*. 2021;70(6):531–47. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00960-5> PMID:33970302
54. Pritchard WS. The brain in fractal time: 1/f-like power spectrum scaling of the human electroencephalogram. *Int J Neurosci*. 1992;66(1–2):119–29. <https://doi.org/10.3109/00207459208999796> PMID:1304564
55. Maheshwari A. Rodent EEG: expanding the spectrum of analysis. *Epilepsy Curr*. 2020;20(3):149–53. <https://doi.org/10.1177/1535759720921377> PMID:32354231
56. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):677–95. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002> PMID:22020231
57. Páleníček T, Fujáková M, Brunovský M, Balíková M, Horáček J, Gorman I, et al. Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology*. 2011;63(4):202–18. <https://doi.org/10.1159/000321803> PMID:21422767
58. Pothorszki D, Koncz S, Török D, Papp N, Bagdy G. Unique effects of (R)-ketamine compared to (S)-ketamine on EEG theta power in rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(2):194. <https://doi.org/10.3390/ph17020194> PMID:38399409
59. Russell GB, Vance WT, Graybeal JM. Attenuation of midazolam-induced EEG activation in rats by both flumazenil and hyperbaric oxygen. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1995;7(4):271–9. <https://doi.org/10.1097/00008506-199510000-00006> PMID:8563448
60. Cox EH, Van Hemert JG, Tukker EJ, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effect of alfentanil in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1997;38(2):99–108. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(97\)00065-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(97)00065-8) PMID9403781
61. Meyer ER, Fish RE. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: Fish RE, Danneman PJ, Brown MJ, Karas AZ, editors. *Anaesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Academic Press; 2008. p. 47.

IV. ERWEITERTE ERGEBNISSE

Die Studie wurde gemäß der EU-Richtlinie 2010/63/EU und dem deutschen Tierschutzgesetz (§§ 7, 7a–7c, 8, 9, 16, 17 TierSchG) durchgeführt. Die tierschutzrechtliche Genehmigung für die Tierversuche wurde durch die zuständige Behörde der Regierung von Oberbayern (ROB) erteilt. Die Anästhesiestudie wurde im Rahmen folgender Aktenzeichen durchgeführt: ROB-55.2-2532.Vet_02-19-139, ROB-55.2-2532.Vet_02-20-219, ROB-55.2-2532.Vet_02-21-51, ROB-55.2-2532.Vet_02-21-181).

1. Kohlenstoffdioxid

Bei der Installation des Setups wurde neben der Nasensonde, über die Sauerstoff verabreicht wurde, eine zweite Sonde in das andere Nasenloch eingeführt. Diese zusätzliche Sonde wurde über einen Gasprobenschlauch mit einem Kapnographen verbunden, um den expiratorischen CO_2 kontinuierlich zu messen. Der Kapnograph erfasste dabei den CO_2 -Partialdruck in der Ausatemluft, wodurch eine fortlaufende Überwachung der ventilatorischen Funktion während der Narkose ermöglicht wurde.

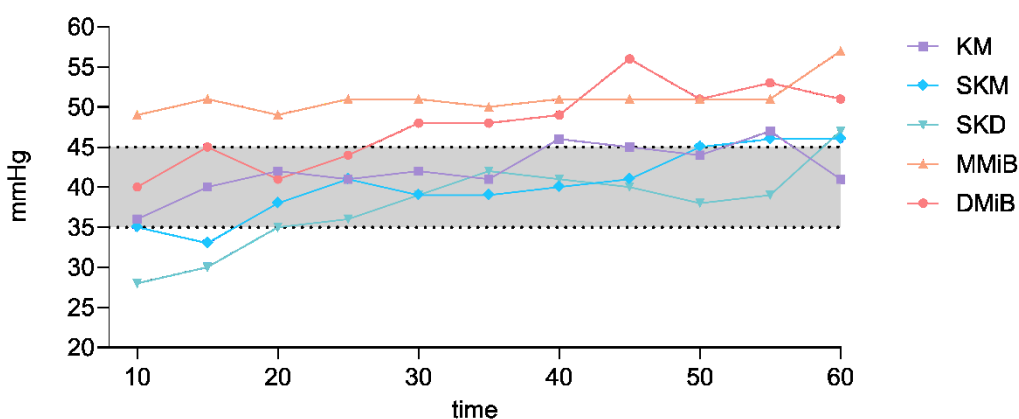


Abbildung 9: CO_2 -Gehalt der Ausatemungsluft über die Narkosedauer in Abhängigkeit der verschiedenen Narkosekombinationen. Dargestellt sind die Mittelwerte der Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten $\pm$ SD. Der graue Bereich markiert den physiologischen Referenzbereich des CO_2 -

Partialdrucks von 35 - 45 mmHg (ERHARDT et al., 2012) und dient als Orientierung für eine normale alveoläre Ventilation.

Bei den zwei Versuchsgruppen, die eine Anästhesiekombination mit den Wirkstoffen Mi und B erhielten, waren erhöhte CO₂-Gehalte in der Ausatemluft im Verlauf der Narkose zu beobachten (Abb. 10). Die Gruppe, die mit der MMiB-Kombination behandelt wurde, wies während der gesamten Narkosedauer Werte oberhalb des physiologischen Referenzbereichs auf. Ein ähnliches Muster zeigte sich bei der DMiB-Kombination, jedoch erst ab etwa der Hälfte der Narkosedauer.

Im Gegensatz dazu verblieben die Gruppen SKM, SKD und KM größtenteils innerhalb des physiologischen Referenzbereichs. Eine Ausnahme bildet die SKD-Gruppe, die zu Beginn der Narkose kurzfristig Werte unterhalb des Normbereichs zeigte, sich jedoch im weiteren Verlauf stabilisierte.

2. Die Beurteilung des Zwischenzehenreflexes

Nach der Antagonisierung wurde der Anästhesiescore fortwährend alle fünf Min bis zum vollständigen Erlangen der Reflexe weitergeführt. In diesem Zeitraum wurden auch weiterhin regelmäßig die Zwischenzehenreflexe der Vordergliedmaßen (ZZRV) und Hintergliedmaßen (ZZRH) mit einem mechanischen Druckaufnehmer, dem Pincher (Rodent Pincher - Analgesia Meter, Bioseb, FR, Frankreich) getestet. Die Reflexreaktion wurde alle fünf min überprüft, indem der Pinchdruck in Gramm (g) an den Vorder- und Hintergliedmaßen gemessen wurde. Diese Messungen dienten der Beurteilung der postanästhetischen Erholungsphase, insbesondere der Wiederkehr der Schmerz- und Reflexempfindung nach der Antagonisierung der Anästhesie.

Die Reflexprüfung erfolgte standardisiert mit einem Pinchdruck von etwa 1000 g über einen Zeitraum von maximal drei Sekunden. Sobald eine positive Reaktion festgestellt wurde, wie beispielsweise ein Zurückziehen

der Gliedmaße oder eine andere Abwehrbewegung, wurde der Test sofort abgebrochen, um unnötige Belastungen oder Schmerzen zu vermeiden.

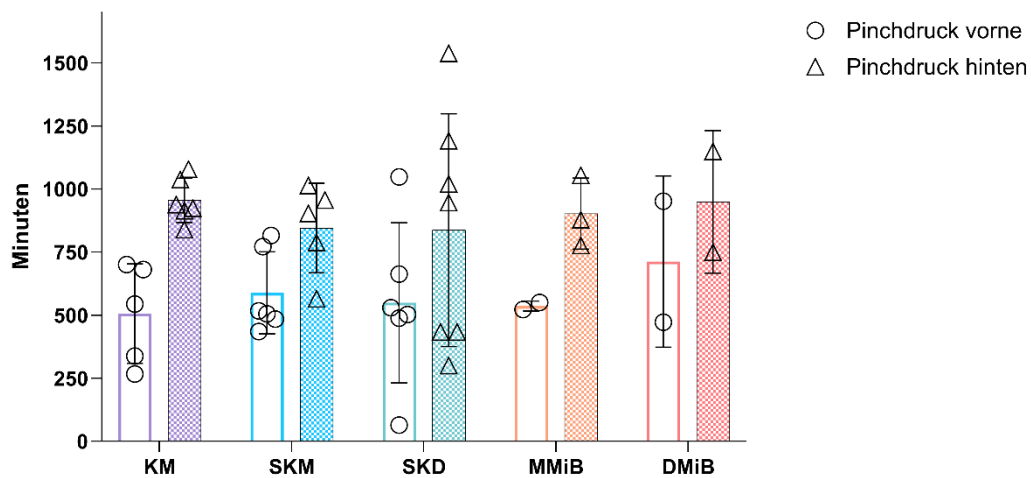


Abbildung 10: Postanästhetischer Zwischenzehendruck, der eine positive Reflexantwort an der Vorder- und Hintergliedmaße provozierte. Mittelwerte der Reflexreaktion der einzelnen Gruppen auf den Pinchdruck (gemessen in g) 5 - 20 min nach der Antagonisierung der Anästhesie.

Abbildung 10 zeigt die angewendeten postanästhetischen Pinchdrücke im Zwischenzehenbereich der Vorder- und Hintergliedmaße in den verschiedenen Versuchsgruppen nach der Antagonisierung. Abgebildet sind die Werte, bei denen die Tiere auf den mechanischen Druck des Pinchers wieder mit einem Zurückziehen der jeweiligen Gliedmaße reagierten. Bei allen Gruppen war zu beobachten, dass an der Vordergliedmaße niedrigere Drücke im Mittel zwischen 578 ± 174 g zum Auslösen einer positiven Reflexantwort ausreichten als an der Hintergliedmaße. Die Mittelwerte des aufgebrachten Drucks an der Hintergliedmaße lagen hingegen bei 898 ± 196 g.

Außerdem zeigte sich, dass der ZZRV nicht nur bei geringeren Druckwerten, sondern auch zeitlich früher wiederkehrte als an der Hintergliedmaße. Während Abbildung 10 nur die erforderlichen Druckwerte darstellt, die notwendig waren, um eine Reaktion auszulösen, zeigte sich bereits fünf min

nach der Antagonisierung (Zeitpunkt 65), dass über 30 % der Tiere positiv auf den ZZRV reagierten, an der ZZRH hingegen nur etwa 8 %.

3. Sauerstoffsättigung

Nach der Antagonisierung der Narkose wurde die Zeit erfasst, die die Kaninchen benötigten, um ihre periphere Sauerstoffsättigung eigenständig aufrechtzuerhalten. Hierzu wurde ein Pulsoxymeter, dass zwischen den Zehen der Hintergliedmaße angebracht war, zur Messung der Sauerstoffsättigung eingesetzt. Die Supplementierung mit reinem Sauerstoff $\frac{1}{2}$ Liter / min über einen Schlauch vor der Nase wurde dazu in regelmäßigen Abständen kurzzeitig ausgesetzt, um zu überprüfen, ob die Sauerstoffsättigung ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr stabil blieb. Fiel die Sauerstoffsättigung unter 95 % ab, wurde dem Kaninchen erneut Sauerstoff zugeführt. Sobald die periphere Sauerstoffsättigung ohne externe Unterstützung im Bereich von 98 - 100 % aufrechterhalten werden konnte, wurde die benötigte Zeit dokumentiert.

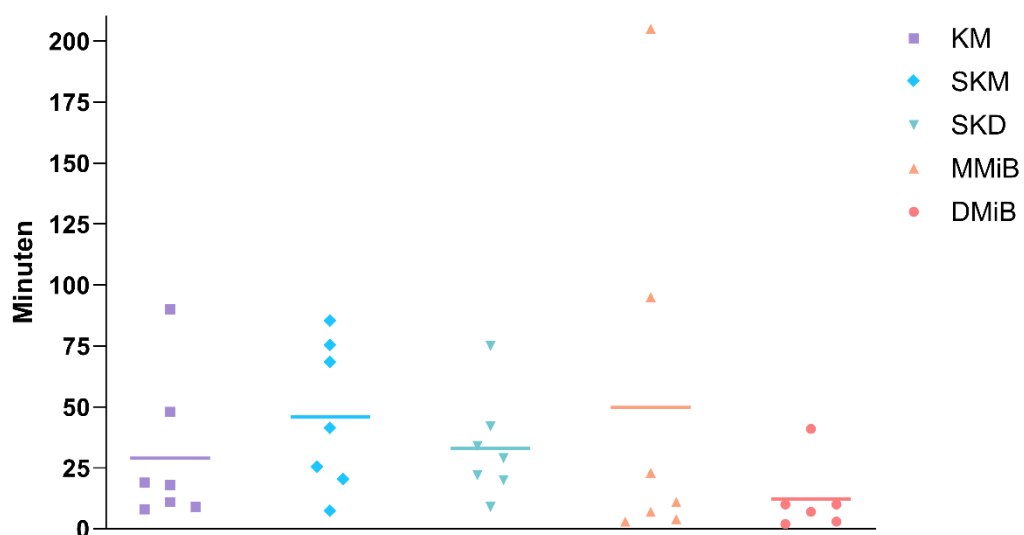


Abbildung 11: Zeit in Min von der Antagonisierung bis zum selbstständigen Erhalt der peripheren Sauerstoffsättigung. Die horizontale Linie stellt den Mittelwert dar, den jede Gruppe erreicht hat: KM: 29 min, SKM: 36 min, SKD:

33 min, MMiB: 40 min, DMiB: 12 min.

Die Abbildung 11 zeigt die Zeit in min, die die Kaninchen der jeweiligen Gruppen benötigte, um die periphere Sauerstoffsättigung nach der Antagonisierung der Narkose ohne Sauerstoffsupplementierung selbstständig aufrechtzuerhalten. Ein Großteil der Tiere, unabhängig von der Gruppe, konnte die Sauerstoffsättigung in weniger als 30 Min nach der Antagonisierung stabilisieren. Am besten schnitt die DMiB-Gruppe ab, nahezu alle Tiere konnten ihre periphere Sauerstoffsättigung in weniger als 12 Min erfolgreich halten.

V. ERWEITERTE DISKUSSION

1. Kohlenstoffdioxid

CO₂ ist ein farbloses natürlich vorkommendes Gas, welches bei der Zellatmung – dem oxidativen Stoffwechsel – entsteht, über die Lunge abgeatmet und mit dem Urin und Speichel wieder ausgeschieden wird (ERHARDT et al., 2012). In der Regel sollte das ETCO₂ zwischen 35 - 45 mmHg liegen (ERHARDT et al., 2012). Ein Sistieren oder Abflachen der Atmung während der Narkose oder eine vorangegangene bakterielle Infektion der Lunge können das ETCO₂ bei Kaninchen jedoch ansteigen lassen (ERHARDT et al., 2012). Ein erhöhter PaCO₂-Wert (Hyperkapnie), ist häufig die Folge einer Hypoventilation und kann während der Anästhesie auftreten (CLARKE & TRIM, 2014a). Werte über 60 mmHg deuten auf eine Atemdepression hin und sollten unbedingt aufmerksam überwacht werden, um gegebenenfalls einzugreifen (CLARKE & TRIM, 2014a). Betrachtet man die ETCO₂-Kurven der einzelnen Narkosekombinationen, so fällt auf, dass in der Gruppe MMiB über den gesamten Zeitraum der Narkose und in der Gruppe DMiB ab Minute 30 das ETCO₂ über dem oberen Grenzwert 45 mmHg lag. Aufgrund der spezifisch pathogenfreien (SPF)-Herkunft der in dieser Studie verwendeten Kaninchen, des vorherrschenden Hygienemanagements und der regelmäßigen Gesundheitskontrollen kann eine bakterielle Infektion als Ursache für die erhöhten ETCO₂-Werte während der Narkose ausgeschlossen werden. Eine Gemeinsamkeit der Gruppen MMiB und DMiB ist, dass B in der verabreichten Narkosekombination enthalten war (SCHMID et al., 2025). Die beobachtete Hyperkapnie könnte sich durch die atemdepressive Wirkung von B bei Kaninchen erklären, die bereits in früheren Studien beschrieben wurde (FLECKNELL & LILES, 1990; HEDENQVIST et al., 2002). Die Studienergebnisse bestätigen diese Wirkung, da die Atemfrequenz in diesen Gruppen

signifikant niedriger war als in den Gruppen ohne B (KM, SKM, SKD) (SCHMID et al., 2025). Diese medikamentenbedingte Atemdepression könnte eine mögliche Erklärung für das erhöhte ETCO_2 liefern.

Da CO_2 zudem den Säure-Basen-Haushalt beeinflusst (ERHARDT et al., 2012) könnten parallel durchgeführte Blutgasanalysen in zukünftigen Studien wertvolle Erkenntnisse liefern. Diese Analysen könnten helfen, zu überprüfen, ob das gemessene ETCO_2 tatsächlich den CO_2 -Gehalt im Blut widerspiegelt, um somit den Zusammenhang zwischen den gemessenen ETCO_2 -Werten und den tatsächlichen physiologischen Veränderungen besser zu verstehen.

2. Die Beurteilung des Zwischenzehenreflexes

Der ZZR wird in der Anästhesie bei Tieren häufig als einfacher und schneller Test verwendet, um die Narkosetiefe zu beurteilen (HENKE et al., 2015). Der ZZR basiert auf einer spinalen Verschaltung, was bedeutet, dass der sensorische Input über das Rückenmark verläuft und somit eine automatische Reaktion des Nervensystems auf den Reiz stattfindet (JAGGY & SPEISS, 2007). Als positive Reflexantwort wird das Zurückziehen der Gliedmaße bezeichnet, auf die ein punktueller mechanischer Druck ausgeübt wurde (JAGGY & SPEISS, 2007). Henke et al. verwenden den ZZR zur Überprüfung der Narkosestadien (HENKE & REINERT, 2006). Im Anästhesiestadium III_2 , dem Stadium der chirurgischen Toleranz, ist der ZZR bei Kaninchen in der Regel nicht auslösbar, was eine ausreichende Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe definiert (HARCOURT-BROWN, 2002; LONGLEY, 2008; MURPHY et al., 2010; GONZÁLEZ-GIL et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurde während der Narkosephase ein mittlerer Pinchdruck von $949,50 \pm 170,60$ g an der Vordergliedmaße und $990,50 \pm 169,50$ g an der Hintergliedmaße angewendet, um die Auslösbarkeit des ZZR zu überprüfen (SCHMID et al., 2025). Diese Werte zeigen, dass der mechanische Reiz standardisiert durchgeführt wurde und die Reizintensität

über die Gruppen und Zeitpunkte hinweg konstant blieb (SCHMID et al., 2025). Während der Narkosephase konnte keine positive Reflexreaktion auf den ZZR ausgelöst werden, sodass davon auszugehen ist, dass alle Tiere das Stadium der chirurgischen Toleranz erreichten (SCHMID et al., 2025). In der anschließenden Aufwachphase, nach der Antagonisierung der Narkose, war die Reflexreaktion auf den Pinchdruck wie erwartet wieder positiv (SCHMID et al., 2025). Wie aus Abbildung 10 hervorgeht, war der angewendete Pinchdruck nach der Antagonisierung, insbesondere an der Vordergliedmaße, geringer als während der Narkosephase. Dies lässt sich damit erklären, dass beim erwachenden Kaninchen durch die Abflachung der Anästhetikawirkung bereits ein geringerer Druck ausreichte (898 ± 196 g an der Hintergliedmaße und 578 ± 174 g an der Vordergliedmaße), um eine positive Reflexreaktion zu provozieren. Die frühere Wiederkehr des ZZRV im Vergleich zur Hintergliedmaße, entspricht den Erkenntnissen von Lipman et al. wonach die Reflexantworten unter Anästhesie an Vorder- und Hintergliedmaßen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erlöschen (LIPMAN et al., 2008) und folglich zeitversetzt wieder auftreten. Der ZZRV wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Während einige Autoren ihn als weniger verlässlich zur Überprüfung der Narkosetiefe im Vergleich zum Reflex der Hintergliedmaße einstufen (HARCOURT-BROWN, 2002; LONGLEY, 2008), weist Eatwell darauf hin, dass dieser Reflex während einer Anästhesie stets in geringem Maße erhalten bleiben sollte (EATWELL, 2016). Sein vollständiger Verlust kann demnach auch ein Hinweis auf eine zu tiefe Narkose sein (EATWELL, 2016). Diese Beobachtung von Eatwell (EATWELL, 2016) konnte in der vorliegenden Studie aber zu keinem Zeitpunkt bestätigt werden, da die respiratorischen und hämodynamischen Parameter stets im Referenzbereich blieben (SCHMID et al., 2025). Der Verlust des ZZRV kann daher im Rahmen der untersuchten Narkosekombinationen als Indikator zur Beurteilung der Narkosetiefe angesehen werden.

In der Literatur sind generell wenige Empfehlungen zur Druckstärke für die

Überprüfung des ZZR bei Tieren zu finden. In den meisten Publikationen wird beschrieben, dass der Reflextest bei Kaninchen mittels Metallklemme (GONZÁLEZ GIL et al., 2003) oder mit den Fingern (HEDENQVIST et al., 2002; MURPHY et al., 2010; YAVUZ et al., 2021), bzw. Daumen und Zeigefinger durchgeführt wurde (HASSAN et al., 2024), ohne dabei näher auf genaue Druckwerte einzugehen. Eine Studie an wachen Ratten zeigte eine positive Reflexantwort auf den ZZR ab einem Druck von 129 g (MORGAN et al., 2006). Bei Mäusen reichten bei dem Schwanzkneiftest Drücke von maximal 200 g aus, um Reaktionen wie Schwanzzucken oder Schwanzzurückziehen auszulösen (KASHIWADANI et al., 2017). In einer weiteren Publikation wurde ein maximaler Wert von 560 g angewendet (WEIBEL et al., 2013). Einzig eine Angabe zum Kneifen der Haut an der Ferse und den Zehen (1.400 ± 100 g für $1,6 \pm 0,2$ s) mit einer gezahnten Pinzette gibt eine Tendenz zur Druckstärke beim Kaninchen (HARRIS et al., 2006).

Die angewendeten Drücke in dieser Studie, waren ausreichend, um das Stadium der chirurgischen Toleranz beim Kaninchen zu bestimmen. Bei den Kaninchen konnten im Anschluss an die Anästhesie weder Hinweise auf eine Lahmheit oder Hautläsionen zwischen den Zehen festgestellt werden, die auf die Anwendung des Pinchers zurückzuführen wären. Der angewendete Druck scheint demnach auch nicht zu hoch gewesen zu sein. Aufgrund dieser Ergebnisse kann für die Kaninchenanästhesie zur Überprüfung der chirurgischen Toleranz mittels ZZR ein Druck von 1000 g empfohlen werden.

3. Sauerstoffsättigung

Das selbstständige Aufrechterhalten der Sauerstoffsättigung ist für die physiologische Funktion des Organismus von entscheidender Bedeutung (WENGER, 2012). Unter normalen Bedingungen liegt die Sauerstoffsättigung (SpO_2) im Bereich von 98 - 100 % (CLARKE & TRIM, 2014a; EBERSPÄCHER, 2016a). In der Studie konnten diese Werte durch Substitution von reinem Sauerstoff über eine Nasensonde während der gesamten Anästhesiephase

kontinuierlich erreicht werden (SCHMID et al., 2025). Damit eine ausreichende Sauerstoffversorgung sichergestellt ist, müssen die Sauerstoffaufnahme in der Lunge, der Transport durch die Erythrozyten und die Abgabe ins Gewebe optimal funktionieren (HABERSTROH & HENKE, 2012a; EBERSPÄCHER, 2016a). Ein effektiver Gasaustausch in den Alveolen der Lunge ist dabei essenziell, um sauerstoffreiches Blut in die Peripherie zu transportieren, wo die Messung mit einem Pulsoxymeter erfolgt (HABERSTROH & HENKE, 2012a; EBERSPÄCHER, 2016a). Bei Werten < 95 % spricht man von einer Hypoxämie (EBERSPÄCHER, 2016a), die mit einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes einhergehen kann. Um das Risiko einer Hypoxie zu minimieren, wird eine Präoxygenierung vor der Anästhesieeinleitung empfohlen, insbesondere zur Überbrückung möglicher Atempausen (WENGER, 2012). Während der Narkose ist eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr entscheidend, um eine Hypoxämie zu vermeiden (LIPMAN et al., 2008; DIVERS, 2014). In der Aufwachphase kann die Sauerstoffsättigung jedoch vorübergehend absinken, da die Atmung in dieser Zeit oft flach und unregelmäßig ist (WENGER, 2012). Eine zusätzliche Sauerstoffgabe kann helfen, den physiologischen Bereich schneller wiederherzustellen (WENGER, 2012). Sobald das Kaninchen seine Sauerstoffaufnahme eigenständig regulieren kann, ist eine externe Sauerstoffzufuhr nicht mehr erforderlich (DIVERS, 2014).

In der Studie zeigten sich deutliche Unterschiede in der Zeitspanne von der Antagonisierung bis zum selbstständigen Erhalt der Sauerstoffsättigung zwischen den einzelnen Gruppen (SCHMID et al., 2025). Besonders auffällig war, dass die DMiB-Gruppe ihre Sauerstoffsättigung bereits nach durchschnittlich 12 min eigenständig halten konnte – weniger als die Hälfte der Zeit, die die anderen Gruppen benötigten (SCHMID et al., 2025). Dieser Effekt könnte auf die doppelte Antagonisierung mit Atipamezol und Flumazenil zurückzuführen sein (HABERSTROH et al., 2012) und steht in direktem Zusammenhang mit den postanästhetisch erfassten Parametern,

denn die Tiere dieser Gruppe waren nicht nur am schnellsten wieder geh- und stehfähig, sondern reagierten auch als erstes auf alle getesteten Reflexe (SCHMID et al., 2025). Auch bei den Gruppen mit SK/K zeigte sich eine klare Tendenz. Diese benötigten insgesamt länger, um die Sauerstoffsättigung eigenständig zu halten. Diese Verzögerung deckt sich ebenfalls mit den übrigen postanästhetischen Messwerten dieser Gruppen (SCHMID et al., 2025), was darauf hinweist, dass ketaminhaltige Narkosekombinationen die Erholungsphase verlängern können. Die Ergebnisse der MMiB-Gruppe waren insgesamt ähnlich zur DMiB-Gruppe, allerdings zeigte sich hier eine deutliche individuelle Variation: Während die meisten Tiere die Sauerstoffsättigung zügig stabilisierten, benötigte ein einzelnes Kaninchen 205 min, um dies selbstständig zu erreichen. Dadurch erhöhte sich der Mittelwert dieser Gruppe auf 40 min.

Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass das sichere Halten der Sauerstoffsättigung stark vom individuellen Tier abhängt. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Aufwachphase essenziell, um hypoxische Zustände frühzeitig zu erkennen und die Sicherheit der Tiere zu gewährleisten (WENGER, 2012).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Kaninchen haben aufgrund ihrer kleinen Größe, hohen Stoffwechselrate und der Schwierigkeit die Atemwege zu sichern eine hohe anästhesiebedingte Sterblichkeitsrate. Ziel dieser Studie war es, verschiedene Kombinationen von intramuskulär (i.m.) verabreichten Anästhetika bei weißen Neuseeländer Kaninchen zu untersuchen, insbesondere im Hinblick auf die Anästhesietiefe, physiologische Parameter und Elektroencephalogramm (EEG)-Aufzeichnungen. Es wurden fünf verschiedene Kombinationsanästhesien mit Ketamin (K), Esketamin (SK), Medetomidin (M), Dexmedetomidin (D), Midazolam (Mi) und Butorphanol (B) in folgender Zusammensetzung und Dosierung verwendet: KM (25/0,25 mg/kg), SKM (17/0,25 mg/kg), SKD (17/0,15 mg/kg), MMiB (0,25/1/0,2 mg/kg) und DMiB (0,15/1/0,2 mg/kg). Während der Anästhesie wurden die Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, endtidales CO₂ und Temperatur erfasst, EEGs wurden ebenfalls kontinuierlich aufgezeichnet.

Für die Studie wurden 35 nicht kastrierte männliche weiße Neuseeländer Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 3,28 kg ± 0,35 kg und einem Alter von 5 bis 6 Monaten verwendet.

Nach der Anästhesieeinleitung wurden die Messsysteme angebracht und alle 5 Minuten die Vitalparameter erhoben. Die Auswertung der Daten zeigte, dass alle Anästhetika-Kombinationen zum Ausfall des Zwischenzehenreflexes (ZZR) und somit zu einer Anästhesietiefe führten, die dem chirurgischen Toleranzstadium bei Kaninchen entspricht. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Verlust des Stellreflexes bei den Kombinationen Mi und B später eintrat als bei den Kombinationen mit K oder SK. Beim Erwachen aus der Anästhesie, konnte der ZZR an der Vordergliedmaße als empfindlichster Indikator definiert werden, da er nach der Antagonisierung in den meisten Gruppen vor der Rückkehr der übrigen

Reflexe wieder auftrat.

Die Parameter Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) blieben in allen Gruppen innerhalb des physiologischen Bereichs, wobei in den Gruppen MMiB und DMiB die Atemfrequenz signifikant verringert war. Aufgrund der Installation einer nasalen Sauerstoffsonde, blieb die Sauerstoffsättigung durchgehend stabil und innerhalb des physiologischen Bereichs.

Bezüglich der Nebenwirkungen wurden Arrhythmien in einzelnen Tieren jeder Gruppe, außer der KM-Gruppe, beobachtet. Diese hatten jedoch keinen Einfluss auf den Blutdruck oder die Stabilität der Anästhesie. Die EEG-Aufzeichnungen zeigten höhere Delta-Aktivität in den Gruppen mit SKD, SKM und KM im Vergleich zu den Gruppen MMiB und DMiB.

In der Erholungsphase zeigten die Tiere in den Gruppen MMiB und DMiB ein schnelleres Erwachen aus der Anästhesie als die Gruppen mit SK und K.

Die KM-Gruppe zeigte die stabilste Anästhesie in Bezug auf ermittelten Vitalparameter und eine schnelle Erholung, während die SKD- und SKM-Gruppen längere Erholungszeiten aufwiesen. Alle Kaninchen erholten sich vollständig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die untersuchten und i.m. verabreichten Anästhetikakombinationen grundsätzlich eine stabile Anästhesie mit sicherem Ausfall des ZZR induzierten, was bei Kaninchen in der Regel mit dem Erreichen des chirurgischen Toleranzstadium gleichgesetzt werden kann. Die KM-Kombination erwies sich bezüglich der Erhaltung stabiler respiratorischer und hämodynamischer Parameter als am günstigsten und zeigte zudem die kürzeste Erholungszeit was sie für kurze chirurgische Eingriffe mit einer Dauer von 30 - 60 Minuten besonders geeignet macht.

VII. SUMMARY

Rabbits have a high anesthesia-related mortality rate due to their small size, high metabolic rate, and the difficulty in securing their airways. The aim of this study was to investigate various combinations of intramuscularly (i.m.) administered anesthetics in New Zealand white rabbits, with a particular focus on anesthetic depth, physiological parameters, and electroencephalogram (EEG) recordings. Five different anesthetic combinations involving ketamine (K), esketamine (SK), medetomidine (M), dexmedetomidine (D), midazolam (Mi), and butorphanol (B) were used in the following compositions and dosages: KM (25/0.25 mg/kg), SKM (17/0.25 mg/kg), SKD (17/0.15 mg/kg), MMiB (0.25/1/0.2 mg/kg), and DMiB (0.15/1/0.2 mg/kg). During anesthesia, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, blood pressure, end-tidal CO₂, and temperature were recorded, and EEGs were continuously monitored.

For this study, 35 non-castrated male New Zealand white rabbits with an average weight of 3.28 kg $\pm$ 0.35 kg and an age of 5 to 6 months were used. After induction of anesthesia, measurement systems were applied, and vital parameters were recorded every 5 min. Data analysis revealed that all anesthetic combinations led to the loss of the withdrawal reflex (WR) indicating an anesthetic depth consistent with the surgical tolerance stage in rabbits. Furthermore, the loss of the righting reflex occurred later in groups receiving Mi and B compared to those receiving K or SK. Upon emergence from anesthesia, the return of the WR in the forelimb was identified as the most sensitive indicator, as it reappeared before other reflexes in most groups after antagonization.

Heart rate and mean arterial pressure (MAP) remained within physiological ranges in all groups, whereas respiratory rate was significantly reduced in the MMiB and DMiB groups. Due to the placement of a nasal oxygen probe,

oxygen saturation remained stable and within the physiological range throughout anesthesia.

Regarding adverse effects, arrhythmias were observed in individual animals across all groups except the KM group; however, these did not impact blood pressure or anesthetic stability. EEG recordings indicated higher delta activity in the SKD, SKM, and KM groups compared to the MMiB and DMiB groups.

During recovery, the animals in the MMiB and DMiB groups showed faster recovery from anesthesia than those in the SK and K groups. The KM group displayed the most stable anesthesia in terms of vital parameters and a rapid recovery, while the SKD and SKM groups exhibited longer recovery times. All rabbits recovered fully.

In summary, the investigated i.m. administered anesthetic combinations generally provided stable anesthesia with a reliable loss of the WR, which is typically associated with achieving the surgical tolerance stage in rabbits. The KM combination was the most favorable in terms of maintaining stable respiratory and hemodynamic parameters and also exhibited the shortest recovery time, making it particularly suitable for short surgical procedures lasting 30 to 60 minutes.

VIII. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Reproduktionsdaten und physiologische Parameter.....7

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Chemische Strukturformel von S-Ketamin/ Ketamin</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 2: Chemische Strukturformel von Medetomidin.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Dexmedetomidin</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 4: Chemische Strukturformel von Butorphanol.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 5: Chemische Strukturformel von Midazolam.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 6: Chemische Strukturformel von Atipamezol</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 7: Chemische Strukturformel von Flumazenil.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 8: Chemische Strukturformel von Metamizol.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 9: CO₂-Gehalt der Ausatemungsluft.....</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 10: Postanästhetischer Zwischenzehenndruck</i>	<i>79</i>
<i>Abbildung 11: Zeit in Min von der Antagonisierung bis zum selbstständigen Erhalt der peripheren Sauerstoffsättigung.....</i>	<i>80</i>

X. LITERATURVERZEICHNIS

Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 118-133.

Ammer H, Potschka H. Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 4. Auflage. Löscher W, Richter A. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG 2016: 125-174.

Atalan G, Atalan G, Erol H, Erol M, Atasever A, Doğan Z, Güneş V, Yönez MK, Keleş I. Comparison of Systemic Effects of Midazolam, Ketamine, and Isoflurane Anaesthesia in Rabbits. *J Vet Res* 2019; 63: 275-283.

Bateman L, Ludders JW, Gleed RD, Erb HN. Comparison between facemask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32: 280-288.

Baumgartner C, Brandl J, Münch G, Ungerer M. Rabbit models to study atherosclerosis and its complications - Transgenic vascular protein expression in vivo. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 121: 131-141.

Baumgartner CM, Koenighaus H, Ebner JK, Henke J, Schuster T, Erhardt WD. Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits. *Am J Vet Res* 2009; 70: 1407-1415.

Bellini L, Banzato T, Contiero B, Zotti A. Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits. *Vet Rec* 2014; 175: 372.

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res* 2004; 61: 1-48.

Bonath K, Nolte I, Schniewind A, Sandmann H, Failling K. Nüchternhalten als Narkosevorbereitung und -nachsorge: Einfluss des Hungerzustandes auf den Säure-Basenhaushalt und die Glukosekonzentration des Blutes von Kaninchen unterschiedlicher Körpergewichte. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 1982; 95: 126-130.

Botman J, Hontoir F, Gustin P, Cambier C, Gabriel F, Dugdale A, Vandeweerd JM. Postanaesthetic effects of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine on gastrointestinal transit time in rabbits anaesthetised with isoflurane. *Vet Rec* 2020; 186: 249.

Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, U. PD, L. WJ. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 365-373.

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Verwendung von Versuchstieren im Berichtsjahr 2023. 2023: https://www.bf3r.de/de/verwendung_von_versuchstieren_im_berichtsjahr_2023-318066.html.

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft - BMEL. BMEL Versuchstierdaten. 2019: <https://www.bmel.de/DE/themen/tiere/tierschutz/versuchstierzahlen2019.html>.

Charles River. New Zealand White Rabbit. Charles River Laboratories 2023: <https://www.criver.com/products-services/find-model/new-zealand-white-rabbit-cr?region=23>.

Clarke KW, Trim CM. Patient monitoring and clinical measurement. In: Veterinary Anaesthesia, 11. Auflage. Clarke KW, Trim CM, Hall LW. Hrsg. Saunders Elsevier: 2014a: 19-63.

Clarke KW, Trim CM. Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication. In: Veterinary Anaesthesia, 11. Auflage. Clarke KW, Trim CM, Hall LW. Hrsg. Saunders Elsevier: 2014b: 79-100.

Clarke KW, Trim CM. An introduction to anaesthesia and general considerations. In: Veterinary Anaesthesia, 11. Auflage. Clarke KW, Trim CM, Hall LW. Hrsg. Saunders Elsevier: 2014c: 10.

Comolli J, Schnellbacher R, Beaufriere H, Blas-Machado U, Quandt J, Mayer J, Divers SJ. Comparison of endoscopic endotracheal intubation and the v-gel supraglottic airway device for spontaneously ventilating New Zealand white rabbits undergoing ovariohysterectomy. Vet Rec 2020; 187: e84.

Constant I, Sabourdin N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. Paediatr Anaesth 2012; 22: 539-552.

Cruz FS, Carregaro AB, Raiser AG, Zimmerman M, Lukarsewski R, Steffen RP. Total intravenous anesthesia with propofol and S(+)-ketamine in rabbits. Vet Anaesth Analg 2010; 37: 116-122.

De Graaf R (1672) Cap. XII. De Testibus Mulierum sive Ovariis Auflage. <https://books.google.de/books?id=v3RDGQAACAAJ&printsec=frontcover&hl=de#v=onepage&q&f=false>, Ex. Officinâ Hackiana

Divers SJ. Anaesthesia of zoological species (exotic pets, zoo, aquatic, and wild animals) - LAGOMORPHS – RABBITS (ORYCTOLAGUS CUNICULUS) AND HARES (LEPUS EUROPAEUS). In: Veterinary Anaesthesia, 11. Auflage. Clarke KW, Trim CM, Hall LW. Hrsg. Saunders Elsevier: 2014: 544-546.

Dominguez R. THE SYSTOLIC BLOOD PRESSURE OF THE NORMAL RABBIT MEASURED BY A SLIGHTLY MODIFIED VAN LEERSUM METHOD : FINAL REPORT. J Exp Med 1927; 46: 443-461.

Dorn K. Mittelgroße Normalhaarrasse - Weiße Neuseeländer. In: Rassekaninchenzucht - Ein Handbuch für den Kaninchenhalter und -züchter, 4. Auflage. Dorn K. Hrsg. Melsungen: J. Neumann-Neudamm Verlag 1981: 106-107.

Dülsner A, Greweling-Pils M, Hack R, Krüger C, Scherer K, Schmelting B, Schmidt M, Weinert H, (GV-SOLAS) Arbeitskreis 4 der TVT. Empfehlung zur Substanzapplikation bei Versuchstieren. Fachinformation aus dem Ausschuss für Tierschutzbeauftragte (GV-SOLAS) und dem Arbeitskreis 4 in der TVT GV-SOLAS, Ausschuss für Tierschutzbeauftragte und TVT 2017: https://www.gv-solas.de/wp-content/uploads/2017/03/Fachinformation-Injektionsvolumina_2022.pdf.

Eatwell K. Analgesia, sedation and anaesthesia. In: BSAVA Manual of Rabbit Medicine, 1. Auflage. Meredith A, Lord B. Hrsg. Quedgeley, England: British Small Animal Veterinary Association 2016: 154.

Eberspächer E. Monitoring. In: Anästhesie Skills: Perioperatives Management bei Klein-, Heim- und Großtieren, 1. Auflage. Eberspächer E. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2016a:

Eberspächer E. Speziesspezifische Anästhesie - Kaninchen. In: Anästhesie Skills: Perioperatives Management bei Klein-, Heim- und Großtieren, 1. Auflage. Eberspächer E. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2016b: 162-171.

Eberspächer E. Medikamente. In: Anästhesie Skills: Perioperatives Management bei Klein-, Heim- und Großtieren, 1. Auflage. Eberspächer E. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2016c: 51-53, 61-62, 67-69, 77-78, 91-94, 97-99, 101-103.

Eberspächer E. Stadien der Allgemeinanästhesie. In: Anästhesie Skills: Perioperatives Management bei Klein-, Heim- und Großtieren, 1. Auflage. Eberspächer E. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2016d: 43-45.

Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2010: 1-46.

El Bahri L. Atipamezole. Compend Contin Educ Vet 2008; 30: 256-258.

Engelhard K, Werner C. Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, Toxikologie, 1. Auflage. Forth W, Henschler D, Rummel W. Hrsg. München: Elsevier GmbH 2009: 269-273.

Erhardt W, Henke J, Tacke S, Baumgartner C, Kroker R. Allgemeinanästhetika. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 19-28, 32-33, 63-64, 78, 95-97.

Erhardt W. Definition, Aufgaben und Bedeutung der tierärztlichen Anästhesiologie. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 7-16.

Erhardt W, Haberstroh J. Anästhesietiefen und Anästhesiezeichen. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 317-326.

Erhardt W, Baumgartner C. Anästhesieregime. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 328.

Europäisches Parlament und der Rat der europäischen Union (2010) RICHTLINIE 2010/63/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere. Ed UNION DEPU DRDE, <https://eur-lex.europa.eu/>. 59-60

Ewringmann A. Dyspnoe. In: Leitsymptome beim Kaninchen - Diagnostischer Leitfaden und Therapie, 3. Auflage. Ewringmann A. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG 2016a:

Ewringmann A. Verdauungsstörungen. In: Leitsymptome beim Kaninchen - Diagnostischer Leitfaden und Therapie, 3. Auflage. Ewringmann A. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG 2016b: 66.

Ewringmann A. Medikamentenverzeichnis. In: Leitsymptome beim Kaninchen - Diagnostischer Leitfaden und Therapie, 3. Auflage. Ewringmann A. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG 2016c: 464-465.

Ewringmann A. Klinische Untersuchung. In: Leitsymptome beim Kaninchen - Diagnostischer Leitfaden und Therapie, 3. Auflage. Ewringmann A. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG 2016d: 20.

Fan J, Kitajima S, Watanabe T, Xu J, Zhang J, Liu E, Chen YE. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacol Ther* 2015; 146: 104-119.

Flecknell PA, Liles JH. Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland* 1990; 17: 24-29.

Flecknell PA, Richardson CA, Popvivi A. Laboratory Animals. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4 Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing Professional 2007: 766, 770, 774-776.

Foot RH, Carney EW. The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 477-493.

Fusco A, Douglas H, Barba A, Hopster K, Stefanovski D, Sinder B, Cahill PJ, Snyder B, Schaer TP. V-Gel(®) Guided Endotracheal Intubation in Rabbits. *Front Vet Sci* 2021; 8: 1-9.

Gabriel S. Narkose. In: Praxisbuch Zahnmedizin beim Heimtier, 1. Auflage. Gabriel S. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag 2016: 110-124.

Gärtner K, Militzer K. Planung und Durchführung von Tierversuchen unter besonderer Berücksichtigung der Vermeidung von Schmerzen, Leiden und Schäden - Chirurgische Eingriffe. In: Schriftenreihe Versuchstierkunde - Zur Bewertung von Schmerzen, Leiden und Schäden bei Versuchstieren, 1 Auflage. Gärtner K, Militzer K. Hrsg. Berlin und Hamburg: Paul Parey Verlag 1993: 17.

González-Gil A, Villa A, Millán P, Martínez-Fernández L, Illera JC. Effects of Dexmedetomidine and Ketamine-Dexmedetomidine with and without Buprenorphine on Corticoadrenal Function in Rabbits. J Am Assoc Lab Anim Sci 2015; 54: 299-303.

González Gil A, Illera JC, Silván G, Illera M. Effects of the anaesthetic/tranquillizer treatments on selected plasma biochemical parameters in NZW rabbits. Lab Anim 2003; 37: 155-161.

Grimm KA, Wagner AE. Physiology - Nervous System. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing Professional 2007: 166-167.

Gruhn R. Kaninchenrassen verschiederner Nutzung. In: Handbuch der Tierzüchtung - Rassekunde - zweiter Halbband, 1. Auflage. Hammond J., Johansson I., Haring F. Hrsg. Hamburg und Berlin: Paul Parey Verlag, Verlag für Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Gartenbau, Forst- und Jagdwesen 1961: 426-427, 431-432.

Haberstroh J, Henke J, Baumgartner C. Speziesspezifische Anästhesie - Kaninchen. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 688-702.

Haberstroh J, Henke J. Sauerstoffstatus. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012a: 227-231.

Haberstroh J, Henke J. Sicherung der Atemwege durch endotracheale Intubation. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012b: 238.

Harcourt-Brown FM. Anaesthesia and analgesia. In: Textbook of Rabbit Medicine, 1st Auflage Hrsg. Oxford, Great Britain: Butterworth-Heinemann 2002: 124.

Harris J, Waterfall AH, Clarke RW (2006) The contribution of extension to withdrawal reflexes in the anaesthetized rabbit measured by movement analysis. Proceedings of the Physiological Society. London, United Kingdom. PC54

Hartsfield SM. Equipment and Monitoring - Airway Management and Ventilation. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing Professional 2007: 504-506.

Haskins SC. Monitoring Anesthetized Patients. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing 2007: 533-537.

Hassan MA, Abd Elkawi M, Saber MS, Senosy W, Nassif M, ElSherif MW. Evaluation of Xylazine Ketamine Anesthesia in Rabbits Undergoing Tendon Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study. New Valley Veterinary Journal 2024; 4: -.

Hedenqvist P, Orr HE, Roughan JV, Antunes LM, Flecknell PA. Anaesthesia with ketamine/medetomidine in the rabbit: influence of route of administration and the effect of combination with butorphanol. Vet Anaesth Analg 2002; 29: 14-19.

Henke J, Reinert J. Anwendung von Medetomidin in der Heimtierpraxis. fachpraxis 2006; 50

Henke J, Erhardt W. Narkoseüberwachung. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 199-214.

Henke J, Erhardt W, Haberstroh J. Präanästhetische Untersuchung, Einschätzung der Anästhesiefähigkeit und Dokumentation. In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, 2. Auflage. Erhardt W, Henke J, Baumgartner C, Tacke S, Kölle P, Haberstroh J. Hrsg. Stuttgart: Schattauer GmbH 2012: 310-315.

Henke J, Schalow J, Niedermeier K. Grundlagen des Narkosemanagements bei Kaninchen und Meerschweinchen. tk 2015; 11: 20-23.

Herre W, Röhrs M. Die Stammarten von Haustieren. In: Haustiere - Zoologisch gesehen, 1. Auflage. Herre W, Röhrs M. Hrsg. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1973: 23.

Hölldt V, Allgaier C. Analgetika. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, Toxikologie, 10. Auflage. Forth W, Henschler D, Rummel W. Hrsg. München: Elsevier GmbH 2009: 229.

J. Moritz. Heimtierhaltung. Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 2022: https://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/tierschutz/tierhaltung_heimtiere/index.htm.

Jaggy A, Speiss B. Neurologische Untersuchung beim Kleintier. In: Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie, 2. Auflage. Jaggy A. Hrsg. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG 2007: 23-29.

Johnson-Delaney CA, Orosz SE. Rabbit respiratory system: clinical anatomy, physiology and disease. Vet Clin North Am Exot Anim Pract 2011; 14: 257-266

Kabakci I. Die beliebtesten Haustiere der Deutschen sind... PETBOOK das Magazin für alle Tierbesitzer und -liebhaber 2022: <https://www.petbook.de/ratgeber-service/beliebteste-haustiere-deutschland#:~:text=Hunderassen%20Deutschlands%20sind%20%E2%80%A6,Kaninchen%20sind%20mit%20Abstand%20die%20beliebtesten%20Kleintiere,Kaninchen%3A%202%2C1%20Millionen.>

Kaiser HA, Knapp J, Sleigh J, Avidan MS, Stüber F, Hight D. The quantitative EEG in electroencephalogram-based brain monitoring during general anesthesia. *Anaesthesist* 2021; 70: 531-547.

Kan P, Srinivasan VM, Gumin J, Garcia R, Chen SR, Johnson JN, Collins DE, Chen MM, Ledbetter D, Huse J, Evan Luna ZA, Robledo A, Vasandani V, Rao A, Singh SK, Shpall EJ, Fueyo J, Gomez-Manzano C, Lang FF. Development of a rabbit human glioblastoma model for testing of endovascular selective intra-arterial infusion (ESIA) of novel stem cell-based therapeutics. *Neuro Oncol* 2024; 26: 127-136.

Kashiwadani H, Kanmura Y, Kuwaki T. Application of calibrated forceps for assessing mechanical nociception with high time resolution in mice. *PLOS ONE* 2017; 12: e0172461.

Kerr C. Pain management 1: systemic analgesics. In: *Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, 2. Auflage. Seymour C, Duke-Novakovski T. Hrsg. Waterwells: British Small Animal Veterinary Association 2007: 95-96.

Kim MS, Jeong SM, Park JH, Nam TC, Seo KM. Reversal of medetomidine-ketamine combination anesthesia in rabbits by atipamezole. *Exp Anim* 2004; 53: 423-428.

Kirihara Y, Takechi M, Kurosaki K, Matsuo H, Kajitani N, Saito Y. Effects of an anesthetic mixture of medetomidine, midazolam, and butorphanol and antagonism by atipamezole in rabbits. *Exp Anim* 2019; 68: 443-452.

Knutson KA, Petritz OA, Thomson AE, Balko JA. Intramuscular Alfaxalone-Butorphanol-Midazolam Compared with Ketamine-Butorphanol-Midazolam in New Zealand White Rabbits. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2022; 61: 475-481.

Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87: 1186-1193.

Kozma C, Macklin W, Cummins LM, Mauer R. Anatomy, Physiology, and Biochemistry of the Rabbit. In: *The Biology of the Laboratory Rabbit*, 1. Auflage. Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL. Hrsg. New York: Academic Press Inc 1974: 49-72.

Krüger L. Die Rassengeschichte der Kaninchen. In: *Handbuch der Tierzucht - Rassenkunde - Erster Halbband*, 1. Auflage. Hammond J, Johansson I, Haring F. Hrsg. Hamburg und Berlin Paul Parey Verlag, Verlag für Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Gartenbau, Forst- und Jagdwesen 1961: 52.

Lemke KA. Pharmacology - Anticholinergics and Sedatives. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing Professional 2007: 217-222.

Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 216-234.

Lin H-C. Pharmacology - Dissociative Anesthetics. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing Professional 2007: 301.

Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. Anesthesia and Analgesia in Rabbits. In: Anaesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 2. Auflage. Fish RE, Danneman PJ, Brown MJ, Karas AZ. Hrsg. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2008: 299-333.

Longley L. Rabbit anaesthesia. In: Anaesthesia of Exotic Pets, 1. Auflage. Longley L. Hrsg. Saunders Elsevier Health Sciences: 2008: 52.

Löscher W. Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 9. Auflage. Löscher W, Richter A, Potschka H. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2014a: 111, 114, 118-119, 123-131, 137-138.

Löscher W. Grundbegriffe der Pharmakologie. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 9. Auflage. Löscher W, Richter A, Potschka H. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2014b: 25.

Lukefahr SD, McNitt JI, Cheeke PR, Patton NM. Rabbit Behavior. In: Rabbit production, 10. Auflage. Lukefahr SD, McNitt JI, Cheeke PR, Patton NM. Hrsg. Boston: CABI 2022a:

Lukefahr SD, McNitt JI, Cheeke PR, Patton NM. Feeds and Fedding. In: Rabbit production, 10. Auflage. Lukefahr SD, McNitt JI, Cheeke PR, Patton NM. Hrsg. Boston: CABI 2022b: 107-124.

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Gehirn. In: Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen, 15. Auflage. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Hrsg. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003: 314-315, 340.

Mage RG, Lanning D, Knight KL. B cell and antibody repertoire development in rabbits: the requirement of gut-associated lymphoid tissues. *Dev Comp Immunol* 2006; 30: 137-153.

Mauthe von Degerfeld M, Serpieri M, Bonaffini G, Ottino C, Quaranta G. Intranasal Atomization of Ketamine, Medetomidine and Butorphanol in Pet Rabbits Using a Mucosal Atomization Device. *Animals (Basel)* 2023; 13

Meinecke B, Huber K. Endokrinologie. In: *Physiologie der Haustiere*, 5. Auflage. Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gäbel G. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag 2015: 545-547.

Meyer ER, Fish RE. Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives, and Tranquilizers. In: *Anaesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2. Auflage. Fish RE, Danneman PJ, Brown MJ, Karas AZ. Hrsg. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2008: 47.

Morgan MM, Fossum EN, Stalding BM, King MM. Morphine antinociceptive potency on chemical, mechanical, and thermal nociceptive tests in the rat. *J Pain* 2006; 7: 358-366.

Muir WW. Considerations for General Anesthesia. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing 2007: 19-20.

Müller K, Schall H. Kaninchen. In: *Krankheiten der Heimtiere*, 8. Auflage. Fehr M, Sassenburg L, Zwart P. Hrsg. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG 2015: 3-56.

Murphy KL, Roughan JV, Baxter MG, Flecknell PA. Anaesthesia with a combination of ketamine and medetomidine in the rabbit: effect of premedication with buprenorphine. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 222-229.

Mütschard M. Besonderheiten der Anatomie der Kleinsäuger. In: *Anatomie für die Tiermedizin*, 3. Auflage. Salomon F-V, Geyer H, Gille U. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2015: 730-738.

Nägeli H. Toxikologie. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 4. Auflage. Löscher W, Richter A. Hrsg.: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2016: 592.

O'Neil MJ. The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 13. Auflage. O'Neil MJ. Hrsg. New York: Merck & Co., Whitehouse Station 2001: 148.

Pachter IJ, Evens RP. Butorphanol. *Drug Alcohol Depend* 1985; 14: 325-338.

Páleníček T, Fujáková M, Brunovský M, Balíková M, Horáček J, Gorman I, Tylš F, Tišlerová B, Soš P, Bubeníková-Valešová V, Höschl C, Krajča V. Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology* 2011; 63: 202-218.

Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009; 25: 451-469, vii.

Pinheiro A, Neves F, Lemos de Matos A, Abrantes J, van der Loo W, Mage R, Esteves PJ. An overview of the lagomorph immune system and its genetic diversity. *Immunogenetics* 2016; 68: 83-107.

Portnoy LG, Hustead DR. Pharmacokinetics of butorphanol tartrate in rabbits. *Am J Vet Res* 1992; 53: 541-543.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 3373, Flumazenil. National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023a: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flumazenil>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 5311068, Dexmedetomidine. National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023b: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexmedetomidine>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 182137, Esketamine. National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023c: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Esketamine>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 68602, Medetomidine. National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023d: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Medetomidine>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 71310, Atipamezole. National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023e: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atipamezole>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 4192, Midazolam. .
National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023f:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midazolam>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 5361092, Butorphanol.
National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023g:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Butorphanol>.

PubChem. PubChem Compound Summary for CID 3111, Metamizole.
National Center for Biotechnology Information (2023) 31.12.2023h:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metamizole>.

Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36: S. 186-197.

Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, Cascio MG, Bisogno T, Di Marzo V, Nüsing R, Imming P. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 101-107.

Rousseau-Blass F, Cribb AE, Beaudry F, Pang DS. A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Study of Intravenous Midazolam and Flumazenil in Adult New Zealand White-Californian Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2021; 60: 319-328.

Salonen JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 1989; 85: 49-54.

Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E, Lammintausta R, Scheinin M. Medetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 635-651.

Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, Hakola P, Helminen A, Karhuvaara S. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-584.

Schmid M-L, Werner J, Saller AM, Reiser J, Zablotzki Y, Ostertag J, Kreuzer M, Lendl C, Potschka H, Baumgartner C. Evaluation of different intramuscular injectable anesthetic combinations in rabbits: Impact on anesthetic depth, physiological parameters, and EEG recordings. *PLOS ONE* 2025; 20: e0319106.

Schützenhofer G, Tacke S, Wehrend A. Die Kastration des männlichen Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der Anästhesie. *Tierarztl Prax Ausg K* 2009; 3: 200-208.

Seger DL. Flumazenil-treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 209-216.

Starke K, Hofmann F. Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, Toxikologie, 10. Auflage. Forth W, Henschler D, Rummel W. Hrsg. München: Elsevier GmbH 2009: 1-14.

Suckow MA, Douglas FA. important biological features. In: The Laboratory Rabbit, 1. Auflage. Suckow MA, Douglas FA. Hrsg. CRC Press LLC: 1997: 1-4.

Thurmon JC, Short CE. General Topics - History and Overview of Veterinary Anesthesia. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4. Auflage. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Hrsg. Iowa: Blackwell Publishing Professional 2007: 5.

Van Zeeland Y, Schoemaker N. Current anaesthetic considerations and techniques in rabbits. *European Journal of Companion Animal Practice* 24 (4) 2014: 31-45.

Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl* 1989; 85: 29-37.

Wegner W. Kleintiere - Kaninchen. In: Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre für Tiermediziner, 1. Auflage. Kräußlich H, Brem G. Hrsg. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1997: 510-513.

Weibel R, Reiss D, Karchewski L, Gardon O, Matifas A, Filliol D, Becker JA, Wood JN, Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C. Mu opioid receptors on primary afferent nav1.8 neurons contribute to opiate-induced analgesia: insight from conditional knockout mice. *PLOS ONE* 2013; 8: e74706.

Weiland LC, Kluge K, Kutter APN, Kronen PW. Clinical evaluation of intranasal medetomidine-ketamine and medetomidine-S(+)-ketamine for induction of anaesthesia in rabbits in two centres with two different administration techniques. *Vet Anaesth Analg* 2017; 44: 98-105.

Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Anästhesie und postoperative Betreuung. In: Haus- und Versuchstierpflege, 2. Auflage. Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2003a: 364-369.

Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Ernährung - Kaninchen. In: Haus- und Versuchstierpflege, 2. Auflage. Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2003b: 281.

Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Haltung der verschiedenen Tierarten - Kaninchen. In: Haus- und Versuchstierpflege, 2. Auflage. Weiss J, Maeß J, Nebendahl K. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2003c: 231.

Weiss J, Becker K, Bernsmann E, Chourbaji S, Dietrich H. Kaninchen - Allgemeine Biologie. In: Versuchstierkunde: Tierpflege in Forschung und Klinik, 4. Auflage. Weiss J, Becker K, Bernsmann E, Chourbaji S, Dietrich H. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag 2014a: 253-255.

Weiss J, Becker K, Bernsmann E, Chourbaji S, Dietrich H. Kaninchen - Fütterung. In: Versuchstierkunde: Tierpflege in Forschung und Klinik, 4. Auflage. Weiss J, Becker K, Bernsmann E, Chourbaji S, Dietrich H. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag 2014b: 265.

Weiss J, Becker K, Bernsmann E, Chourbaji S, Dietrich H. Kaninchen - Haltung. In: Versuchstierkunde: Tierpflege in Forschung und Klinik, 4. Auflage. Weiss J, Becker K, Bernsmann E, Chourbaji S, Dietrich H. Hrsg. Stuttgart: Enke Verlag 2014c: 262-264.

Wenger S. Anesthesia and analgesia in Rabbits and Rodents. J. Exot. Pet Med. 2012; 21: 7-16.

Yavuz Ü, Yener K, Şahan A, Dinçer PFP, Hayat A. Evaluation of Cardiopulmonary, Blood Gases and Clinical Effects of Dexmedetomidine-Ketamine and Midazolam-Ketamine Anesthesia in New Zealand White Rabbits. Med. Weter. 2021; 77

Zentralverband Zoologischer Fachbetriebe Deutschlands e.V. Entwicklung der deutschen Heimtierpopulation seit dem Jahr 2000. Wirtschaftsgemeinschaft Zoologischer Fachbetriebe GmbH (WZF) 2023: <https://www.zzf.de/impressum>.

XI. ANHANG

1. Aufzeichnungsplan

Anlage 7: Aufzeichnungsplan Narkoseuntersuchung			
Az. ROB: _____			
Tierspezies: Kaninchen	Rasse: New Zealand White	Geschlecht: männlich	
Herkunft des Tieres:		Tier-ID: #	
Charles River, Frankreich		Tätowierung:	
Versuchsgruppe (VG):		Datum Versuchstag:	
☐ VG 1: S-Ketamin/Medetomidin/Metamizol ☐ VG 2: S-Ketamin/Dexmedetomidin/Metamizol ☐ VG 3: Medetomidin/Midazolam/Butorphanol/Metamizol ☐ VG 4: Dexmedetomidin/Midazolam/Butorphanol/Metamizol ☐ VG 5: Ketamin/Medetomidin/Metamizol		Gewicht Versuchstag:	
Klinische Untersuchung am Narkosetag:			Kürzel:
Verhalten: ☐ aufmerksam, munter Futter-/Wasseraufnahme: ☐ trinkt, frisst Körperhaltung: ☐ normal Untersuchung Respirationstrakt: ☐ obB Untersuchung Gastrointestinaltrakt: ☐ obB Habitus: ☐ gesund			
Narkose (Dosierung/Menge, siehe auch Narkoseprotokoll): ☐ 17 mg/kg S-Ketamin + 0,25 mg/kg Medetomidin i.m. ☐ 17 mg/kg S-Ketamin + 0,15 mg/kg Dexmedetomidin i.m. ☐ 0,2 mg/kg Medetomidin + 1 mg/kg Midazolam + 0,2 mg/kg Butorphanol i.m. ☐ 0,1 mg/kg Dexmedetomidin + 1 mg/kg Midazolam + 0,2 mg/kg Butorphanol i.m. ☐ 25 mg/kg Ketamin + 0,25 mg/kg Medetomidin i.m. ☐ S-Ketamin: _____ i.m. ☐ Medetomidin: _____ i.m. ☐ Dexmedetomidin: _____ i.m. ☐ Midazolam: _____ i.m. ☐ Butorphanol: _____ i.m. ☐ Ketamin: _____ i.m.			Kürzel:
Narkosebeginn (Uhrzeit):			
Antagonisierung (Uhrzeit):			
Tier vollständig erwacht (Uhrzeit):			
Analgesie (Menge/Uhrzeit):			
☐ Metamizol (65 mg/kg KGW verdünnt langsam i.v.):			
Teil-Antagonisierung:			
☐ Atipamezol (1,25 mg/kg) s.c./i.m.			
☐ Atipamezol (1 mg/kg)+ Flumazenil (0,01 mg/kg) s.c./i.m.			
Blutentnahme:			
☐ A. auricularis ☐ V. auricularis ☐ V. saphena Blutvolumen (max. 5 ml): _____			
Bemerkungen/Besonderheiten/Komplikationen/Abbruchkriterien:			Kürzel:
Unterschrift Durchführende/r			
Hinweis: Aufzeichnungsplan wird tagesaktuell von einem der Versuchs durchführenden unterzeichnet. Nach Abschluss des Versuches: Unterschrift des Versuchsleiters bzw. dessen Stellvertreters auf dem Aufzeichnungsblatt (Deckblatt). Das Deckblatt und zugehörige Score Sheets sowie Aufzeichnungspläne werden zusammen archiviert.			

2. Narkoseprotokoll

NARKOSEPROTOKOLL		Tierart Kaninehen (NZWR)	KGW	Ortdittowierung	Aktenzeichen ROB	Narkose: ☐ VG 1: S-Ketamin/Medetomidin ☐ VG 2: S-Ketamin/Desmedetomidin ☐ VG 3: Medetomidin/Midazolam/Butorphanol ☐ VG 4: Desmedetomidin/Midazolam/Butorphanol ☐ VG 5: Ketamin/Medetomidin	Kürzel + Unterschrift Anästhesisten: Anästhesie:
Datum:							
Zeit							
Vitalparameter:							
	SpO ₂						
	HF						
	AF						
	Exp. CO ₂						
	Kontrolle EKG						
	Kontrolle EEG						
	SAP						
	DAP						
	MAP						
	Körpertemperatur (°C)						
Narkose:							
	Einleitung Narkose (i.m.)						
	Metamizol (65 mg/kg i.v.)						
	Infusion						
	Antagonisierung						
Blutentnahme (3 ml):							
Besonderheiten							

XII. DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich Professor Dr. Christine Baumgartner meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Ihre vertrauensvolle Unterstützung und umfassende Betreuung haben mir die einmalige Möglichkeit gegeben, meine Dissertation am Zentrum für präklinische Forschung (ZPF) durchzuführen. Insbesondere danke ich die für die Hilfe bei der Korrektur, Optimierung und Vorbereitung meiner Arbeit zur Einreichung.

Mein besonderer Dank gilt auch Professor Dr. Potschka, die von Anfang an meine Doktorarbeit begleitet hat und mir die Gelegenheit gab, diese Dissertation am Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie zu realisieren.

Ebenso möchte ich meinen Kolleginnen Julia Werner, Anna Saller und Judith Reiser meinen herzlichen Dank aussprechen. Euer Vertrauen, eure fachliche Unterstützung und eure stets positive und geduldige Begleitung waren von unschätzbarem Wert und haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Eure kompetente und zugleich freundschaftliche Art hat die Arbeit an dieser Dissertation zu einer bereichernden und freudvollen Erfahrung gemacht.

Mein Dank gilt zudem den Kollegen André Gürgen und Stephanie Fitzner vom ZPF, die mich bei den Vorbereitungen und der Versorgung der Tiere tatkräftig unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön auch an Yury Zablotzki für seine freundliche Unterstützung und sein Fachwissen in der Statistik.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Professor Dr. Joner für die Bereitstellung der Kaninchen für dieses Projekt.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen tiefsten Dank aussprechen. Eure unermüdliche Unterstützung, ständige

Motivation und Ermutigung waren eine entscheidende Kraftquelle für den erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit.