

Detomidine (Domosedan®) Ein neues Sedativum und Analgetikum für Pferde

W. Rohr, U. Schatzmann, H. Wyss und P. Tschudi

Klinik für Nutztiere und Pferde der Universität Bern
Vorsteher: Prof. Dr. H. Gerber

Einleitung

Obwohl geeignete Stoffe und Kombinationen zur Beruhigung und Schmerzunterdrückung beim Pferd im Handel sind, ist das Bedürfnis für ein noch wirkungsvolleres und nebenwirkungsärmeres Medikament unbestritten. Diese Substanz sollte bei einem kleineren Injektionsvolumen sowohl nach intravenöser als auch intramuskulärer Applikation zu einer dosisabhängigen Sedation mit ausgeprägter Analgesie von akzeptabler Dauer führen.

Detomidine, ein Imidazolderivat (4-(2,3-dimethylbenzyl)-imidazol) ist chemisch am ehesten mit Xylazin (Rompun®) vergleichbar. Es wirkt als alpha-Rezeptoragonist (Virtanen und Nyman, 1983) und übt auf das Zentralnervensystem einen hemmenden Effekt aus. Zusätzlich scheint die Übermittlung von Schmerzreizen temporär blockiert zu werden (Jöchle, 1984; Hamm und Jöchle, 1984).

Erste Untersuchungen aus Finnland (Vainio, 1981; Vainio und Vähä-Vabe, 1982; Alitalo und Vainio, 1982; Vainio, 1983) und aus den USA (Jöchle, 1984; Hamm und Jöchle, 1984; Lowe und Hilfiger, 1984; Short et al., 1984) attestieren eine dosisabhängige starke Sedation und einen analgetischen Effekt ohne unerwünschte Nebenwirkungen. Die Wirkungsdauer beträgt bis zu drei Stunden, wobei die Stehfähigkeit in Dosierungen von 20 bis zu 300 µg pro kg KG erhalten blieb.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag darin, Detomidine in einer vom Hersteller empfohlenen höheren Dosierung an unserem Pferdmaterial auf seine Wirkung zu erproben und nach den Methoden unserer Klinik (Rohr, 1981) mit den heute verwendeten Substanzen zu vergleichen. Wir erwarteten dabei auch Anhaltspunkte über seine Nebenwirkungen.

Material und Methodik

Für unsere Versuche verwendeten wir 6 Warmblutpferde verschiedener Rassen im Alter zwischen 3 und 20 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 470 und 630 kg. Die Tiere waren gemäß klinischer und haematologischer Untersuchung frei von akuten Erkrankungen. Bei einem Pferd (Nr. 6) wurde ein Vorhofflimmern diagnostiziert. Jedes Pferd wurde unter identischen Bedingungen in einem ruhigen Raum untersucht. Detomidine (Domosedan®)

Zusammenfassung

Detomidine (Domosedan®), ein neues Beruhigungsmittel, wurde unter standardisierten Bedingungen bei sechs Pferden auf seine Wirkung und auf mögliche Nebenwirkungen überprüft. Das Imidazol-derivat führt in der verwendeten hohen Dosierung von 100 µg pro kg KG zur sofortigen und stärksten Sedation mit nachweisbarer Analgesie von zwei bis drei Stunden Dauer. Als Nebenwirkung wird eine, im Vergleich zu Xylazin/l-Polamidon, leichter durchbrechbare Wirkung festgestellt. Die labormäßig feststellbaren Nebenwirkungen beschränkten sich auf eine hochsignifikante Abnahme des arteriellen Sauerstoffdrucks, die möglicherweise auf einem Druckabfall im kleinen Kreislauf basiert. Detomidine wird für gewisse Indikationen als wertvolle Bereicherung des anaesthesiologischen Inventars für den Pferdepraktiker empfohlen.

Detomidine (Domosedan®) - new sedative and analgesic

Detomidine (Domosedan®), a new sedative, was examined in six experimental horses under laboratory conditions for effects and possible side-effects. The imidazole derivative provokes under the high dosage of 100 µg per kg body weight an immediate and strong sedation with moderate analgesia for a duration of two or three hours. Compared with the effect of high doses of xylazine/l-Polamidone we observed a lower consistency of sedation, mainly when external stimuli were afflicted. Other unwanted side-effects consisted in a highly significant decrease in arterial oxygen partial pressure, presumably based on a highly significant decrease in pulmonary artery pressure. Detomidine seems, for certain indications, a valuable new agent, mainly for longer lasting sedations (tetanus therapy) and in those countries where morphine derivatives are not or not easy available for equine medicine.

wurde in der vom Hersteller zur starken Sedation empfohlenen Dosierung von 100 µg pro kg KG (1 ml der 1prozentigen handelsüblichen Lösung pro 100 kg KG) intravenös verabfolgt. Die Wirkung sowie die Nebenwirkungen wurden alle 5 Minuten während der Versuchsdauer anhand folgender Parameter zu objektivieren versucht:

Sedations- und Analgesiegrad

Antwort auf visuellen Reiz: Aufspannen eines Regenschirms.

Antwort auf akustischen Reiz: kurzes Händeklatschen.

Antwort auf Slaptest: kurzer Schlag mit der flachen Hand auf die Kruppe.

Antwort auf Schmerzreiz: Nadelstich und/oder Reaktion auf Strom (Elektroden an den Vordergliedmaßen).

Der Sedationsgrad wurde anhand der Befunde nach einem Schema (Rohr, 1981) in 12 Grade eingeteilt, wobei Grad 1 den unседierten Zustand (Ausgangswert) und Grad 12 die stärkste Sedation mit ausgeprägteste Analgesie bei noch erhaltenem Stehvermögen repräsentierte.

Herztätigkeit

Die Herztätigkeit wurde aus dem Elektrokardiogramm (Brustwandableitungen nach Nehb), modifiziert für Tiere (Spörri, 1944), beurteilt. Aufgezeichnet wurde die anteriore Ableitung II bei einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/Sekunde. Zur Bestimmung der Herzfrequenz wurden alle 5 Minuten 15 cm lange Abschnitte des Registrierpapiers ausgemessen und die QRS-Komplexe gezählt.

Blutdruckmessungen

Nach Punktion der Arteria carotis wurde ein Katheter eingelegt und im Truncus brachiocephalicus fixiert. Ein anderer Katheter wurde durch die Vena jugularis bis zur Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Die Druckwerte wurden durch einen Stathamtransducer (E 23 dB), angeschlossen an einen Monitor (Datascope P2), ermittelt. Die Nulleichung erfolgte auf Höhe des Manubrium sterni.

Blutgasanalysen

Blutproben aus der Arteria carotis wurden unter anaeroben Bedingungen mit heparinisierten 2-ml-Wegwerfspritzen entnommen (Meister et al., 1976). Innerhalb von 5 Minuten nach der Blutprobenentnahme wurden die Sauerstoffdrücke (P_aO_2) und Kohlendioxyddrücke (P_aCO_2) mit einem Blutgasanalysator (Connell 165) bestimmt.

Auswertung der Resultate

Mit dem T-Test für gepaarte Stichproben wurden die Werte vor den Versuchen gegen diejenigen während der maximalen Sedationswirkung auf die Signifikanz eventueller Unterschiede geprüft.

Resultate

Klinische Beobachtungen

Die Wirkung von Detomidine in der verwendeten Dosierung erfolgt schlagartig und ist beeindruckend. Innerhalb von zwei Minuten nach intravenöser Applikation zeigten alle Pferde Anzeichen von stärkster Sedation. Der Kopf sank während der Anflutungsphase nach unten, und die Pferde lehnten sich seitlich oder rückwärts an die Wände des Notstandes. Zum Teil wurde auch ein beidseitiges Überköten der Hintergliedmaßen registriert. Trotzdem blieb die Stehfähigkeit erhalten. Während der Symptome tiefster Sedation ließ sich auch eine gewisse Analgesie nachweisen. Diese Phasen wurden aber bei allen Tieren durch Perioden von erhöhter Schreckhaftigkeit unterbrochen (meistens nach einer Sedationsdauer von 60 Minuten).

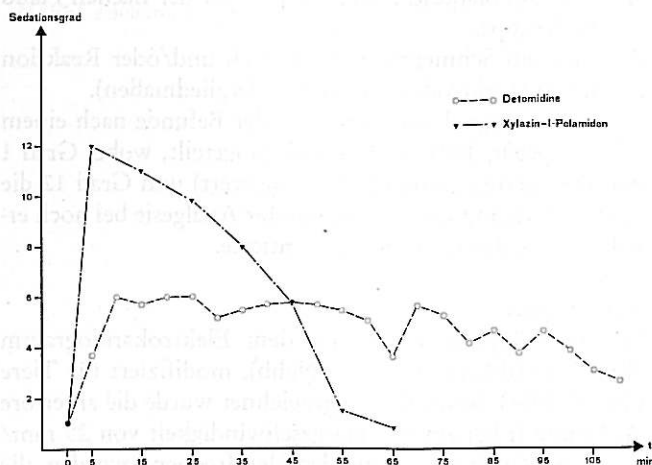


Abb. 1: Vergleichende Darstellung des Sedationsgrades und der Sedationsdauer unter Wirkung von Xylazin/l-Polamidon (0,7 mg/kg/0,75 mg/kg) und Detomidine (0,1 mg/kg).

Während dieser Zeit zeigten sich die Tiere auch unruhig. Die Sedation ließ sich durch äußere Einflüsse relativ leicht durchbrechen (z. B. durch einen visuellen Reiz). Die Tiere fielen darauf bald wieder in tiefe Somnolenz zurück. Nach einer Zeitspanne von 145 bis 180 Minuten schien die Wirkung abgeklungen.

Der Grad und die Dauer der Sedation im Vergleich zu Xylazin/l-Polamidon ist in Abb. 1 dargestellt. Der im Vergleich zu Xylazin schwächer ausgebildete Sedationsgrad ist als Folge der durch äußere Einflüsse leichter durchbrechbaren Wirkung zu werten (unsere Beurteilung stützte sich nicht nur auf die Adspektion des Pferdes, sondern auf verschiedene, für den Tierarzt wertvolle Kriterien einer Sedation (Rohr, 1981).

Als klinisch feststellbare Nebenwirkungen beobachteten wir in Einzelfällen ein Zittern der Unterlippen- und Halsmuskulatur sowie ein lokales Schwitzen. Daneben erschien bei 3 von 6 Pferden eine Mydriasis auffallend. In der ersten Phase der Sedation schienen die Venae jugulares stark gestaut, vor allem wenn der Kopf tief gehalten wurde.

Beeinflussung der Atmung (P_aO_2 , P_aCO_2)

Der Sauerstoffdruck im arteriellen Blut sank innerhalb von 15 Minuten nach intravenöser Applikation von einem Ausgangswert von 93,7 (SD 10,5) mmHg auf 47,2 (SD 4,4) mmHg ab. Der Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Er stieg dann innerhalb von zwei Stunden wieder auf die Ausgangswerte an (Abb. 2). Die äußere Atmung erschien unter der Wirkung von Detomidine deutlich verlangsamt.

Demgegenüber wurde der Kohlendioxyddruck durch Sedation nicht beeinflusst (Abb. 2).

Beeinflussung des Kreislaufs

Die mittleren Herzfrequenzen blieben in der Anflutungsphase der Sedation unverändert, stiegen zwischen 10 und 25 Minuten signifikant an ($p < 0,005$, Tab. 1). Es konnten weder Veränderungen im Rhythmus noch im EKG nachgewiesen werden. Der systolische und diastolische Carotis-

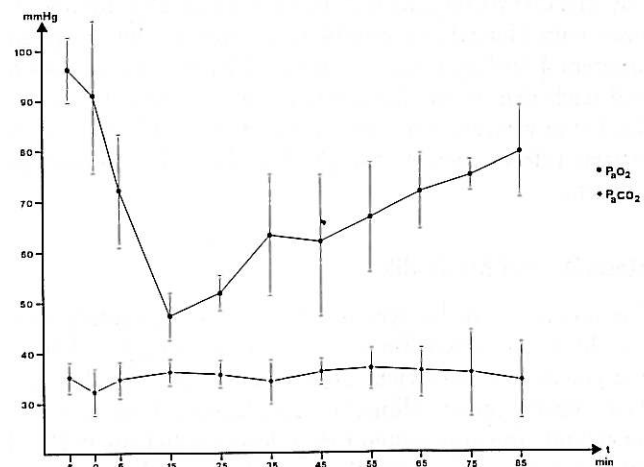


Abb. 2: Verlauf der mittleren Sauerstoff- und Kohlendioxyddrücke (P_aO_2 , P_aCO_2) im arteriellen Blut unter Wirkung von Detomidine mit Standardabweichung (n = 6 Pferde).

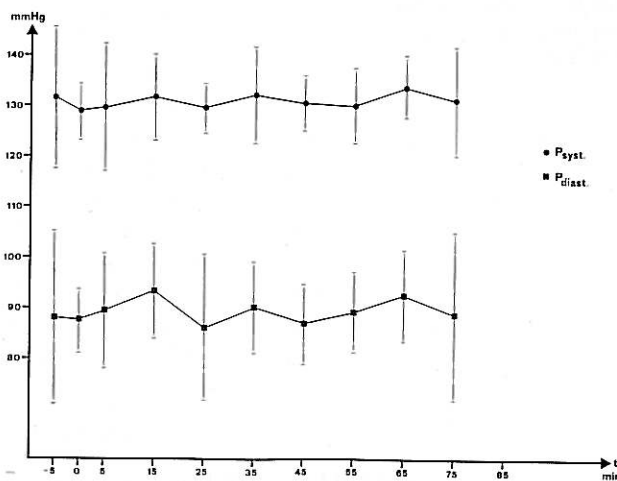
Tab. 1 Verlauf der mittleren Herzfrequenzen unter Wirkung von Detomidine (n = 6 Pferde)

Zeit (min.)	x	SD
-5	43,7	7,3
0	46,5	10,9
5	58,3	18,8
10	55,8	7,9
15	51,2	10,0
20	44,0	8,2
25	42,7	4,1
30	43,0	4,3
35	43,5	6,8
40	43,3	4,5
45	43,3	4,1

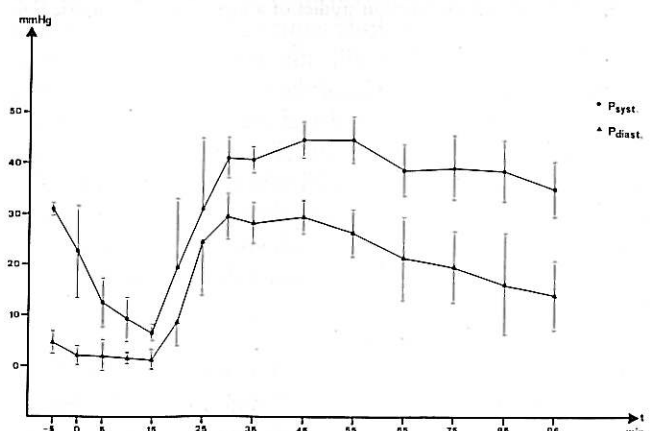
druck zeigten keine statistisch erfassbaren Veränderungen (Abb. 3). Die Drücke in der A. pulmonalis hingegen sanken innerhalb von 15 Minuten von einem Ausgangswert von systolisch 26,7 (SD 5,0) mmHg auf 6,8 (SD 1,7) mmHg beziehungsweise diastolisch 3,1 (SD 1,7) mmHg auf 1,3 (SD 1,7) mmHg ab (Abb. 4), um dann nach 30 Minuten auf Werte anzusteigen, die deutlich über den Ausgangsdrücken lagen. Die Druckveränderungen erwiesen sich statistisch als hochsignifikant ($p < 0,001$). Erwähnenswert ist, daß der Druckabfall in der A. pulmonalis parallel zum Abfall des arteriellen Sauerstoffdruckes verläuft.

Diskussion

Detomidine ist ohne Zweifel ein sehr potentes Sedativum und Analgetikum. Der Wirkungseintritt ist sehr rasch, die Wirkungsdauer im Vergleich zu Xylazin relativ lange. Obwohl in den hier beschriebenen Versuchen nur eine relativ hohe Dosierung verwendet wurde, haben wir in der Klinik eine dosisabhängige Wirkung in bezug auf die Dauer und den Sedationsgrad ebenfalls beobachten können (Jöchle, 1984; Lowe und Hilfiger, 1984). Der Grad der erreichbaren Analgesie scheint uns schwierig beurteilbar. Wir vertreten nach früheren Untersuchungen mit anderen Stoffen eher die Ansicht, daß mit höherem Sedationsgrad auch die Analgesie deutlicher in Erscheinung tritt (Rohr, 1981).

**Abb. 3:** Verlauf des mittleren systolischen und diastolischen Carotisdrucks unter Wirkung von Detomidine mit Standardabweichungen (n = 6 Pferde).

Die von uns gewählten Beurteilungskriterien des Sedations- und Analgesiegrades zeigen, daß Detomidine im Vergleich mit Xylazin/l-Polamidon, wenn auch viel längere, doch eher geringere sedative Eigenschaften aufweist, obwohl oberflächlich betrachtet die Pferde unter Detomidine eher stärker sediert erschienen. Hierzu ist festzuhalten, daß Xylazin/l-Polamidon in der höchstmöglich scheinenden Dosierung appliziert wurde und die Beurteilungskriterien der Sedation und Analgesie eher auf die Bedürfnisse des Tierarztes ausgerichtet waren. Ein absoluter Vergleich beider Sedationsmethoden bleibt deshalb immer zweifelhaft. Trotzdem wurde auch unter hohen Dosen von Detomidine im Versuch und in der Klinik beobachtet, daß im Gegensatz zu Xylazin/l-Polamidon eine Sedation sehr leicht durch äußere Einflüsse unterbrochen werden kann. Bei der Behandlung von mit Detomidine sedierten Pferden muß immer mit plötzlichen und kontrollierten Abwehrbewegungen, vor allem im Bereich der Hintergliedmaßen, gerechnet werden. Werden die Tiere nicht gestört, fallen sie bald wieder in tiefe Sedation zurück. Dieser im Vergleich mit Xylazin/l-Polamidon doch offensichtliche Unterschied mag in einer anderen Wirkungsweise begründet liegen. Ähnliche Beobachtungen ergeben sich auch unter Wirkung von Ataraktika (z. B. Benzodiazepine), die beim Pferd neben einer leichten Sedation zu erhöhter Schreckhaftigkeit führen können (Schatzmann, 1982). Detomidine kann aufgrund der beschränkten klinischen Erfahrung als sicheres Medikament betrachtet werden. Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen übt es nach den vorliegenden Untersuchungen auf den kleinen Kreislauf und auf die Atmung aus, während die Herzfrequenz leicht, der Herzrhythmus sowie der arterielle Blutdruck kaum beeinflusst erscheinen. Ein Großteil der Nebenwirkungen scheinen auf der alpha-sympathikomimetischen Wirkung zu beruhen und sind vorübergehender Natur (Jöchle, 1984). Die hochsignifikante Abnahme des Pulmonaldrucks wurde bis jetzt nicht publiziert. Es scheint naheliegend, daß diese Veränderungen mit dem Auftreten einer Hypoxie in engem Zusammenhang stehen. Der Abfall im arteriellen Sauerstoffdruck

**Abb. 4:** Verlauf des mittleren systolischen und diastolischen Pulmonaldrucks unter Wirkung von Detomidine und Standardabweichungen (n = 6 Pferde).

wurde bereits in früheren Untersuchungen festgestellt (Vainio, 1983; Short et al., 1984). Da sich die Kohlendioxydwerte durchwegs in der Norm bewegen, scheint die Ursache nicht in einer zentralen Atemdepression, sondern eher in einer Zirkulationsstörung in der Lunge zu liegen, vor allem weil der arterielle Sauerstoffdruck parallel zum Blutdruck in der A. pulmonalis absinkt und auch wieder ansteigt. Auf die Rolle des Pulmonaldruckes im Hinblick auf die Entstehung einer Hypoxie beim liegenden Pferd haben auch Hall und Clarke (1983) hingewiesen. Messungen des Herzminutenvolumens wären zur weiteren Abklärung sinnvoll. Immerhin scheint uns die Hypoxie beim stehenden Pferd noch vertretbar, da die gemessenen Drücke in der Regel noch eine 80prozentige Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff gewährleisten dürften. Beim Vorliegen von Störungen der Atmung und des Kreislaufes (z. B. CPOD) sowie zur Prämedikation vor Allgemeinnarkosen müßten jedoch weitere Untersuchungen die Ungefährlichkeit des Stoffes belegen.

Literatur

- Alitalo, I., und Vainio, O. (1982): Detomidine as a sedative and premedication in large animals. Proceedings in the 14th Congress of European Society of Veterinary Surgery, Istanbul, Turkey.
- Hall, L. W., und Clarke, K. (1983): Veterinary anaesthesia. Baillière Tindall.
- Hamm, D., und Jöchle, W. (1984): Sedation and analgesia in horses treated with various doses of Domosedan: Blind studies on efficacy and duration of effects. Proceedings of the 30th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 235–242.
- Jöchle, W. (1984): Domosedan: A new sedative and analgesic drug for horses with dose-dependent duration of effects: an introduction. Proceedings of the 30th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 221–224.
- Lowe, J. E., und Hilfiger, J. (1984): Analgesic and sedative effects of Detomidine in a colic model: Blind studies on efficacy and duration of effects. Proceedings of the 30th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 225–234.
- Rohr, W. (1981): Wirkungen und Nebenwirkungen einiger Kombinationen gängiger Beruhigungsmittel zur Ruhigstellung des Pferdes. Diss. med. vet. Bern.
- Schatzmann, U. (1982): Psychopharmaka in der Veterinärmedizin. Tagung Haus der Technik, Essen.
- Short, C. E., Matthews, N., Tyner, C. L., und Hervey, R. (1984): Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgesic (De-

Zusammenfassend betrachten wir Detomidine als wichtiges und wertvolles Hilfsmittel auf dem Weg zur problemlosen Sedation von Pferden. Wegen seiner sehr langen Wirkung wäre es, nach weiteren Abklärungen, in niedrigeren Dosen vor allem zur sedativen Prämedikation vor Allgemeinnarkosen indiziert (Wirkung noch während der Aufwachphase). Auch für andere Indikationen halten wir Detomidine für vielversprechend (z. B. in der Tetanustherapie), während es als Analgetikum zur Koliktherapie wegen allzu langer Wirkung die Symptome zu stark unterdrückt. Ob es sich auch zur Sedation wideretzlicher oder aufgeregter Pferde ohne Gefahr inverser Reaktionen bedingungslos eignet, bleibt abzuklären. Immerhin hat sich der Stoff in den letzten Jahren in klinischen Versuchen zur Sedation sehr vieler Pferde offensichtlich bewährt. Es scheint vor allem in jenen Ländern geeignet, in welchen Morphinderivate (l-Polamidon) nicht oder nur schwer erhältlich sind.

- tomidine) for use in horses. Proceedings of the 30th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 243–250.
- Spörri, H. (1944): Der Einfluß der Tuberkulose auf das Elektrokardiogramm. Untersuchungen an Meerschweinchen und an Rindern. Arch. wiss. prakt. Tierheilkunde, 79, 1–57.
- Vainio, O. (1981): Hemodynamic effect of MVP-253 A II in horses and cattle. Research Report.
- Vainio, O. (1983): The effect of Detomidine on P_1O_2 , P_2CO_2 , pH and Hkr in horses. Research Report.
- Vainio, O. (1983): Detomidine – a potent sedative analgesic agent for horses and cattle. Proceedings of the 22th World Veterinary Congress.
- Vainio, O., und Vähä-Vahe, T. (1982): Clinical study of the effect of Detomidine in horses and cattle. Research Report.
- Virtanen, R., und Nyman, L. (1983): Pharmacological characterization of neurotransmitter receptors mediating the effects of Detomidine, a new sedative-analgesic. Progress in Neuro-Psychopharmacology, suppl. 1983, Abstract 509. Abstracts of 5th International Catecholamine Symposium.

Prof. Dr. U. Schatzmann
Universität Bern
Klinik für Nutztiere und Pferde
Länggasstraße 124
CHF-3012 Bern