

Klinische Evaluation eines Anästhesieprotokolles mit Ketamin, Midazolam und einem von drei α 2-Adrenorezeptoragonisten (Detomidin, Medetomidin, Xylazin) in Kombination mit Isofluran zur Kastration beim Hengst

Martina Mosing, Stefan Rezabek und Isabelle Iff

Klinik für Anästhesiologie und perioperative Intensivmedizin, Veterinärmedizinische Universität Wien

Zusammenfassung

Diese Studie hatte zum Ziel eine intravenöse Anästhesie bestehend aus Ketamin – Midazolam und jeweils in einem von drei verschiedenen α 2-Adrenorezeptoragonisten (Detomidin, Medetomidin, Xylazin) in Kombination mit Isofluran für die klinische Pferdeanästhesie zu evaluieren und mit einer reinen Isoflurananästhesie zu vergleichen. Vierzig gesunde Hengste, die zum Zweck der Kastration anästhesiert werden mussten wurden in die Studie inkludiert. Sie wurden randomisiert einer von vier Gruppen zu je 10 Pferden zugeteilt: Gruppe I erhielt eine reine Isoflurananästhesie; Gruppe D erhielt Isofluran in Kombination mit einer Dauertropfmischung aus Ketamin – Midazolam – Detomidin; Gruppe M erhielt Isofluran in Kombination mit einer Dauertropfmischung aus Ketamin – Midazolam – Medetomidin; Gruppe X erhielt Isofluran in Kombination mit einer Dauertropfmischung aus Ketamin – Midazolam – Xylazin. Die Anästhesie der Pferde in den Gruppen D, M und X wurde in der Aufwachphase mit Sarmazenil teillantagonisiert. Herzfrequenz, Atemfrequenz, arterieller Blutdruck, arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck, Thiopental- und Dobutaminverbrauch und endexpiratorische Isoflurankonzentration wurden aufgezeichnet und zwischen den Gruppen statistisch ausgewertet. Zusätzlich wurde ein Aufwachphasenscore entwickelt, die Aufwachphase der Pferde danach beurteilt und statistisch ausgewertet. Die Isoflurankonzentration war signifikant höher, der Blutdruck signifikant niedriger in der Gruppe I als in den anderen drei Gruppen. Fünf Pferde der Gruppe I benötigten einen Dobutamin Dauertropf. Die Herzfrequenz war klinisch entscheidend niedriger in den Gruppen D und M. Die anderen Vitalparameter zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der Aufwachphasenscore war signifikant niedriger in der Gruppe D (Median 9; Range 9) verglichen mit der Gruppe I (Median 24.5; Range 31.5). Die Mischung aus Ketamin-Midazolam und einem α 2-Adrenorezeptoragonist kann für die klinische Anwendung beim Pferd in Allgemeinanästhesie sicher mit Isofluran kombiniert werden.

Schlüsselwörter: Pferd, Midazolam, α 2-Adrenorezeptoragonist, intravenöse Anästhesie, Isofluran

Combined anaesthesia with isoflurane and an infusion of a mixture of ketamine, midazolam and one of three α 2-adrenoceptor agonists for castration in horses

The aim of this study was to evaluate the use of a balanced anaesthesia of isoflurane and an infusion of ketamine, midazolam and of three α 2-adrenoceptor agonists, detomidine (group D), medetomidine (group M) or xylazine (group X) for castration in horses. Heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MABD), respiratory rate (RR), arterial oxygen tension (PaO_2), endtidal and arterial carbon dioxide concentration (ET-CO_2 , PaCO_2) and the endtidal isoflurane concentration (ET-ISO) were measured. The quality and time of recovery from anaesthesia were also evaluated. Materials and method: The horses were randomly allocated to one of 4 groups. All horses received acepromazine intramuscularly and 20 minutes later xylazine and butorphanol intravenously. Anaesthesia was induced with diazepam and ketamine and maintained in 10 horses with isoflurane (group I) alone, three groups of 10 horses received isoflurane and an infusion of ketamine, midazolam and either detomidine, medetomidine or xylazine in physiologic saline. Infusion rate was selected to deliver ketamine 2.4 mg/kg/h, midazolam 3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and detomidine 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (group D) or medetomidine 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (group M) or xylazine 0.6 mg/kg/h (group X) for the first 10 minutes, thereafter the infusion rate was halved. Results: Isoflurane concentration in group I, was significantly higher than in group D, M and X, respectively. Mean arterial blood pressure was lower in group I than in groups D, M and X. Five horses in group I received an infusion of dobutamine to maintain a MABP \times 70 mmHg. RR, PaO_2 , PaCO_2 and VD/VT did not differ significantly between the four groups. The recovery score showed a significant difference between group I (median 24.5; range 31.5) and D (median 9; range 9). Conclusion: This study showed that a balanced anaesthesia with isoflurane and a mixture of ketamine, midazolam and one of three α 2-adrenoceptor agonists has positive effects on the blood pressure compared to inhalation anaesthesia with isoflurane alone. If the infusion contains detomidine the quality of the recovery phase is significantly better compared to inhalation anaesthesia with isoflurane alone.

Keywords: horse, midazolam, α 2 adrenoceptor agonist, intravenous anaesthesia, isoflurane

Einleitung

Eine Pferdeanästhesie ist auf Grund der Physiologie und Anatomie unserer Hausquiden eine besondere Herausforderung. Die anästhesiebedingte Mortalitätsrate liegt laut einer neuen Studie bei einem pro 100 Pferden (Johnston et al. 2002).

Das Ziel einer Anästhesie ist ein bewusstloses, immobiles Pferd mit adäquater Analgesie und geringen kardiopulmonalen Nebenwirkungen. Inhalationsanästhetika bewirken eine direkt dosisabhängige kardiorespiratorische Depression, die bereits bei anästhetisch wirkenden Dosen zu Hypoventilation und Hypotension führen (Steffey 1996). Durch die Kombina-

tion mit intravenös applizierten Sedativa und Anästhetika kann die benötigte Menge an Inhalationsanästhetikum reduziert werden (Spadavecchia et al. 2002). Durch die Wahl eines solchen „balanzierten“ Anästhesieprotokolls können die Nebenwirkungen reduziert werden. Bisher wurden verschiedenste Medikamente mit Inhalationsanästhetika kombiniert. Die wichtigsten sind Ketamin, Propofol, α_2 -Agonisten (Detomidin, Xylazin, Medetomidin, Romifidin), zentrale Muskelrelaxanzien (Guaifenesin, Midazolam) und Lidokain (Bouts et al. 2002, Kushiro et al. 2005, Murrell et al. 2005, Spadavecchia et al. 2002, Yamashita et al. 2002).

Probleme in der Aufwachphase, wie das den Pferden eigene Fluchtverhalten und Orientierungslosigkeit führen zu unkoordinierten Aufstehversuchen, die eine hohe Gefahr von Verletzungen darstellen (Johnston et al. 2002). Es ist somit das Ziel jeder Allgemeinanästhesie eine ruhige Aufwachphase und möglichst rasche Erholung zu gewährleisten.

Die Kombination eines Inhalationsanästhetikums mit Ketamin im Dauertropf bewirkt eine Reduktion des MAC-Wertes (minimal alveolar concentration) und hat sich bereits klinisch bewährt (Muir et al. 1992, Spadavecchia et al. 2002). Um eine ausreichende Muskelrelaxation zu erreichen, wird Ketamin beim Pferd sehr oft mit einem zentralen Muskelrelaxanz kombiniert. Hier bieten sich sowohl Guaifenesin als auch das antagonistische Midazolam an. α_2 -Adrenorezeptoragonisten wie Xylazin, Detomidin oder Medetomidin bewirken neben einer sehr guten Analgesie eine MAC-Wertreduktion des Inhalationsanästhetikums (Steffey et al. 2000).

Ziel dieser Studie war ein balanciertes Anästhesieprotokoll bestehend aus Isofluran in Kombination mit Ketamin - Midazolam und einem α_2 -Adrenorezeptoragonisten gegen jenes mit Isofluran alleine hinsichtlich der Auswirkungen auf die Vitalparameter zu vergleichen. Zusätzlich sollte die Dauer und Qualität der Aufwachphase der reinen Isoflurananästhesie jener der balancierten Anästhesie nach deren Teilantagonisierung gegenüber gestellt werden.

Material und Methode

Daten von 40 Hengsten im Alter von 4.4 ± 3.4 Jahre alt und einem Gewicht von 444.45 ± 80.35 kg wurden in die Studie einbezogen. Alle Pferde wurden in Rückenlage unter Allgemeinanästhesie kastriert.

Vor der Operation wurden die Pferde 12 Stunden gefastet, hatten aber freien Zugang zur Wassertränke. Die Hengste waren klinisch und labordiagnostisch (rotes und weißes Blutbild, Blutchemie) gesund. Die Pferde wurden randomisiert folgenden vier Gruppen zugeteilt: Isofluran (Gruppe I), Isofluran und Ketamin - Midazolam - Detomidin (Gruppe D), Isofluran und Ketamin - Midazolam - Medetomidin (Gruppe M), Isofluran und Ketamin - Midazolam - Xylazin (Gruppe X). Der Anästhesist war verblindet gegenüber der Zuteilung der Pferde zu den drei Gruppen D, M und X.

Zwanzig Minuten nach intramuskulärer Applikation von 0.03 mg/kg Azepromazin (Vanastress®, VANA GmbH, Wien) wurde den Pferden ein Venenverweilkatheter (Intraflon 2, 12 G, Vygon, France) in die linke Vena jugularis gesetzt. Danach

wurde den Pferden 0.6 mg/kg Xylazin (Xylapan®, Chassot, Wien) und 0.01 mg/kg KGW Butorphanol (Butomidor®, Richter Pharma AG, Wels) intravenös verabreicht. Die Anästhesie wurde mit 0.1 mg/kg KGW Diazepam (Valium® 10 mg, Roche) und 2.2 mg/kg KGW Ketamin (Narketan® 10 %ige Lösung, Chassot, Wien) intravenös eingeleitet. Nachdem die Pferde orotracheal intubiert waren, wurden sie mit einem Kran auf den OP Tisch transportiert. Der Tubus wurde an ein Kreisatemsystem für Großtiere (Excel SE Narkosesystem, Datex-Ohmeda GmbH, Deutschland) angeschlossen. Über das System wurde jedem Pferd reiner Sauerstoff (5 l/min) angeboten. Alle Patienten erhielten eine Infusion aus 0.9 %iger Kochsalzlösung (Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz) intravenös über die gesamte Dauer der Allgemeinanästhesie.

Die 10 Pferde der Gruppe I erhielten eine reine Isofluran-Inhalationsanästhesie (Isofluran®, Baxter, Belgien). Die Pferde der Gruppen D, M und X erhielten neben Isofluran eine Dauertropfinfusion. Für die Dauertropfinfusion wurden 1000 mg Ketamin (Narketan® 10 %ige Lösung, Chassot, Wien) und 15 mg Midazolam (Midazolam 250/50 mg/ml, Mayrhofer Pharmazeutika Ges.m.b.H., Linz) in einen 500 ml 0,9% Kochsalzbeutel gespritzt. Zusätzlich wurden für die Gruppe D 10 mg Detomidin (Domosedan®, 10 mg/ml, Pfizer, Wien), für die Gruppe M 1.9 mg Medetomidin (Domitor®, 1 mg/ml, Pfizer, Wien) und für die Gruppe X 250 mg Xylazin (Xylapan®, Chassot, Wien) beigefügt.

Über die ersten 10 Minuten der Allgemeinanästhesie wurde allen 30 Pferden 1.2 ml der jeweiligen Infusionsmischung mittels einer Infusionspumpe (Heska Vet/IV™ 2.2, Heska Corporation, USA) verabreicht. Dies resultierte in 2.4 mg/kg/h Ketamin, 3.6 μ g/kg/h Midazolam kombiniert mit 24 μ g/kg/h Detomidin (Gruppe D) oder 4.5 μ g/kg/h Medetomidin (Gruppe M) oder 0.6 mg/kg/h Xylazin (Gruppe X). Nach 10 Minuten wurde die Infusionsrate halbiert.

Die Anästhesietiefe wurde klinisch, immer vom gleichen Anästhesisten (SR), anhand von Lidreflex, Lakrimation und Immobilität evaluiert. Falls die Anästhesietiefe nicht ausreichend oder zu tief war, wurde die Isoflurankonzentration angepasst. Außerdem wurde zur raschen Vertiefung der Anästhesie 125-250 mg Thiopental (ThiopentalSandoz®, Sandoz, Wien, Österreich) intravenös appliziert.

Ein 22G-Katheter wurde in die Arteria facialis zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung und Entnahme von arteriellen Blutgasen gesetzt. Zusätzlich wurden Herzfrequenz mittels EKG, Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, und die endexpiratorische Konzentration von Isofluran (ETIso) und Kohlendioxid (ETCO₂) mittels Seitenstromkapnographen gemessen. Über einen Patientenmonitor (CMS, Hewlett-Packard, Wien, Österreich) wurden alle Daten im fünfminütigen Abstand auf einen Laptop-Computer übertragen und aufgezeichnet.

Arterielle Blutproben wurden direkt nach dem Setzen des Katheters, und daraufhin alle 10 Minuten sowie vor dem Ende der Anästhesie entnommen und sofort mittels Blutgasanalysator (Compact 2®, AVL Graz) ausgewertet. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂), der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und der arterielle pH-Wert wurde

gemessen und retrospektiv die alveoläre Totraumfraktion mit der Formel $VD/VT = (PaCO_2 - ET CO_2) / PaCO_2$ berechnet.

Falls der $PaCO_2$ auf einen Wert über 70 mmHg anstieg, wurden die Pferde an einen Großtierventilator (Ventilator L.A. 95, Smith, Undlose 4350 Nemark) angeschlossen und kontrolliert mechanisch beatmet. Bei einem mittleren arteriellen Blutdruck unter 70 mmHg wurde Dobutamin im Dauertropf nach Effekt (beginnend mit 1 $\mu g/kg/min$) verabreicht.

Für die statistische Auswertung der Vitalparameter wurden folgende 7 Zeitpunkte herangezogen: T0 Startzeitpunkt der Aufzeichnungen (fünf bis zehn Minuten nach Einleitung), T5 nach fünf, T10 nach zehn, T15 nach 15, T20 nach 20, T25 nach 25 Minuten und TE fünf Minuten vor Ende der Anästhesie.

Nach Ende der Chirurgie wurden die Pferde wiederum mit dem Kran in eine gepolsterte Aufwachbox verbracht. Sauerstoff wurde mit 15 l/min über den endotrachealen Tubus appliziert. Entweder beim Einsetzen des Schluckreflexes oder 20 Minuten nach Beendigung der Ketamin-Midazolam-Alpha2-Adrenorezeptoragonist Mischinfusion erhielten die Pferde der Gruppen D, M und X Sarmazenil (Sarmasol®, Dr. E. Gräub AG, Bern) 2 mg intravenös.

Zur Beurteilung der Dauer und Qualität der Aufwachphase wurde ein bestehendes Scoring (Donaldson et al. 2000) modifiziert. Das Verhalten der Pferde während der verschiedenen Phasen der Aufwachphase wurde mit einem Punktesystem bewertet und die vergebenen Punkte anschließend addiert. Die Skala reicht für jeden Parameter von 1 bis 10. Optimales Verhalten wurde mit jeweils einem Punkt bewertet. Bei starkem Abweichen des Verhaltens vom Ideal erfolgte die Bewertung mit 10 Punkten. Eine Summe von sieben Punkten repräsentiert eine ruhige und koordinierte Aufwachphase, wogegen eine Summe von 70 Punkten eine gefährliche Aufwachphase mit Verletzungen beschreibt (Tabelle 1).

Die Daten wurden mittels SPSS 11.5 analysiert. Die Veränderungen der einzelnen Parameter wurden für jede Gruppe mittels multifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen untersucht, wobei die Signifikanz mit $p < 0.05$ festgelegt wurde. Es wurden alle 7 Messpunkte verglichen.

Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen wurden ebenfalls zu allen 7 Messpunkten mittels multifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen untersucht, wobei auch hier die Signifikanz mit $p < 0.05$ festgelegt wurde. Statistische Signifikanzen wurden mittels Tukey-HSD oder Bonferroni-Test nachgewiesen.

Die Medianwerte des Aufwachphasescorings wurden mittels Mann-Whitney U Test miteinander verglichen.

Resultate

Die vier Gruppen I (Isofluran, n=10), D (Detomidin, n=10), M (Medetomidin, n=10) und X (Xylazin, n=10) zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des mittleren Körpergewichts, des mittleren Alters und der mittleren Dauer der Allgemeinanästhesie.

Tab 1 Beurteilung der Aufwachphase (Aufwachphasenscore) Recoveryscore

Verhalten in der Seitenlage	
Ruhig	1
Gespannt / Streckkrämpfe	3
Wild rudernd	5
Übergang zur Brustbauchlage	
Ruhig und gezielt	1
Ängstlich aber gezielt	5
Überschlagend	10
Brust-Bauch-Lage	
Kontrollierte Pause	1
Keine Pause	3
Verlängert	6
Mehrfach	7
Weiterhin kämpfend	10
Aufstehphase	
Gezielt	1
Unsicher	3
Unter Abstützen an Wänden	6
Abprallen an Wänden	10
Kraft beim Aufstehen	
Beinahe normale Kraft	1
Wackelig	3
Hundesitzige Stellung	6
Mehrere Versuche wegen Schwäche	10
Balance und Koordination	
Stabil	1
Leichtes Tänzeln	3
Reflexhaftes Ausgleichen	5
Schwanken	6
Niederstürzen	10
Subjektive Gesamtbeurteilung	
Ruhig	1
Ruhig /entschlossen	2
Ängstlich	3
Unsicher / schwindlig	7
Verärgert	8
Wild rasend / wütend	10

Die balanzierte Anästhesie mit Isofluran und intravenöser Anästhesie (IVA) war bei allen Pferden klinisch möglich. Zum Zeitpunkt T0 war kein signifikanter Unterschied der ETIso zwischen den vier Gruppen sichtbar. Zu den Zeitpunkten T5 bis TE war die ETIso signifikanter höher in der Gruppe I als in den Gruppen D, M und X. Zwischen den Gruppen D, M und X bestand kein signifikanter Unterschied (Tab. 2).

Zur Vertiefung der Anästhesie waren in Gruppe I zwei Thiopentalboli notwendig, einer in Gruppe D und je vier in den Gruppen M und X. Die vier Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf den Bedarf an Thiopental.

Die mittleren Herzfrequenzen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Herzfrequenzen der Gruppe X war zu den Zeitpunkten

T15 und T20 signifikant niedriger als die der Gruppe I. In den Gruppen D und M wurden signifikant niedrigere Herzfrequenzen verglichen mit der Gruppe I zu den Zeitpunkten T10 bis TE gemessen.

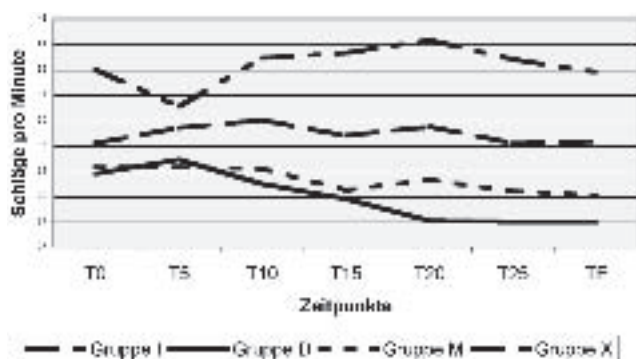


Abb 1 Herzfrequenz von 40 Pferden mit reiner Inhalationsanästhesie (Gruppe I) und der kombinierten IVA-Isofluranaesthesia mit Detomidine (Gruppe D), Medetomidine (Gruppe M) und Xylazin (Gruppe X).

Heart rate of 40 horses with isofluranaesthesia alone (Gruppe I) and combined intravenous-anaesthesia with detomidin (Gruppe D), medetomidine (Gruppe M) and xylazine (Gruppe X).

Die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAB) sind in Abbildung 2 dargestellt. Diese waren in der Gruppe D ab dem Zeitpunkt T20 und bei den Gruppen M und X zum Zeitpunkt TE signifikant höher als bei Gruppe I.

Der Einsatz von Dobutamin zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdruckes von mindestens 70 mm Hg war bei fünf Pferden der Gruppe I notwendig. Die Statistik zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe I und den Gruppen D, M und X für den Bedarf an Dobutamin.

Zu keinem der evaluierten Zeitpunkte war ein signifikanter Unterschied des ETCO_2 , des PaCO_2 , der alveolären Totraumfraktion VD/VT , der Atemfrequenz und des PaO_2 zwischen

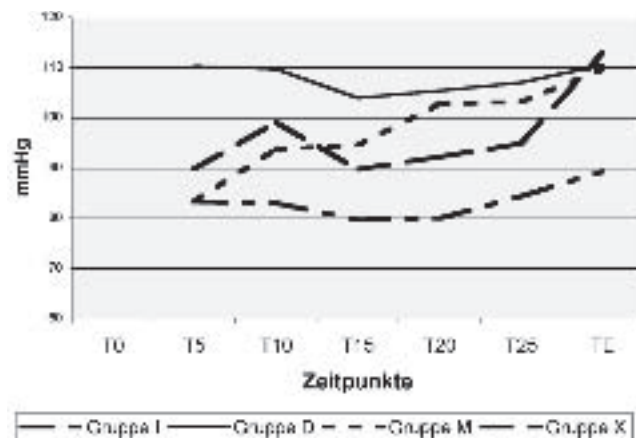


Abb 2 Mittlerer arterieller Blutdruck von 40 Pferden mit reiner Inhalationsanästhesie (Gruppe I) und der kombinierten IVA-Isofluranaesthesia mit Detomidine (Gruppe D), Medetomidine (Gruppe M) und Xylazin (Gruppe X).

Mean arterial blood pressure of 40 horses with isofluranaesthesia alone (Gruppe I) and combined intravenous-anaesthesia with detomidin (Gruppe D), medetomidine (Gruppe M) and xylazine (Gruppe X).

den vier Gruppen vorhanden. Ebenso konnten innerhalb der vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messpunkten für den ETCO_2 , PaCO_2 , Atemfrequenz und des PaO_2 (Tab. 3+4).

Einzig für die alveoläre Totraumfraktion VD/VT wurde kein signifikanter Anstieg über die Zeit oder zwischen den Gruppen festgestellt. Allerdings kam es zu einem klinisch relevanten Anstieg der Fraktion in der Gruppe D ($\text{T15}=0,24$; $\text{TE}=0,41$) (Tab. 4).

In der Gruppe I mussten drei Pferde, in der Gruppe D vier Pferde, in den Gruppen M und X je zwei Pferde mechanisch ventiliert werden. Die vier Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Notwendigkeit der kontrollierten Beatmung.

Die Zeitdauer zwischen Beendigung der Anästhesieerhaltung und dem Übergang der Pferde in Brust-Bauchlage betrug 15,3-19,2 Minuten. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen festgestellt werden.

Vom Ende der Anästhesieerhaltung bis zum Stehen der Pferde vergingen zwischen 19,7 bis zu 28,9 Minuten. Wiederum konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen festgestellt werden.

In der Gruppe I betrug der Medianwert des Aufwachphasenscores (AWPS) 24,05 (range 31,5) Punkte. Für die Gruppe D wurde ein Medianwert von 9 (range 9), für Gruppe M ein Wert von 8 (range 33) und für Gruppe X von 9,5 (range 37) errechnet. Der Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe D zeigte statistische Signifikanz. Zwischen den Gruppen I, M und X, sowie zwischen den Gruppen D, M und X bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

Total intravenöse Anästhesien mit einer Mischung aus Ketamin, Guaifenesin und einem α_2 -Adrenorezeptoragonisten sowie eine Kombinationen dieser Mischung mit einem Inhalationsanästhetikum sind beim Pferd sowohl experimentell als auch klinisch in den letzten Jahrzehnten eingesetzt worden (Hall et al. 2001, Yamashita et al. 2000a, Yamashita et al. 2002). Das Austauschen von Guaifenesin gegen ein anderes zentrales Muskelrelaxans, wie Midazolam, wurde bisher nur in wenigen Studien an Equiden untersucht (Bouts et al. 2002, Lankveld et al. 2002).

Diese Studie zeigt, dass unter Verwendung des Benzodiazepins Midazolam, zusammen mit Ketamin und einem α_2 -Adrenorezeptoragonisten, in Kombination mit Isofluran eine klinisch stabile Allgemeinanästhesie möglich ist. Die Fragestellung wurde noch erweitert um zusätzlich festzustellen, welche der in Österreich erhältlichen α_2 -Adrenorezeptoragonisten die stabilste Allgemeinanästhesie bewirkt.

Um das Anästhesieprotokoll auch für die praktische Anwendung brauchbar zu machen wurden die Medikamente in einem 500 ml-Beutel physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Somit kann die Dauertropfmischung in der Praxis durch einfaches Tropfenzählen über den intravenösen Katheter

Tab 2 Endexpiratorische Isoflurankonzentration in Volumenprozent während der sieben Zeitpunkte mit alleiniger Inhalationsanästhesie (Gruppe I) und der kombinierten IVA-Isoflurananästhesie mit Detomidine (Gruppe D), Medetomidine (Gruppe M) und Xylazin (Gruppe X).
Endexpiratory isofluran concentration at 7 time points with isofluranaesthesia alone (Gruppe I) and combined intravenous-anaesthesia with detomidin (Gruppe D), medetomidine (Gruppe M) and xylazine (Gruppe X).

Zeitpunkt	Gruppe I	Gruppe D	Gruppe M	Gruppe X
T0	0,25 ± 0,18	0,19 ± 0,12	0,29 ± 0,17	0,28 ± 0,12
T5	0,94 ± 0,23	0,77 ± 0,1	0,77 ± 0,13	0,77 ± 0,16
T10	1,26 ± 0,23	0,93 ± 0,12	0,9 ± 0,12	0,83 ± 0,12
T15	1,2 ± 0,16	0,76 ± 0,11	0,69 ± 0,07	0,72 ± 0,08
T20	1,22 ± 0,19	0,69 ± 0,08	0,63 ± 0,11	0,7 ± 0,1
T25	1,28 ± 0,12	0,66 ± 0,08	0,76 ± 0,11	0,69 ± 0,09
TE	1,09 ± 0,15	0,62 ± 0,05	0,75 ± 0,1	0,64 ± 0,06

verabreicht werden. Da die fertige Mischung im Vergleich zu jener mit Guaifenesin keine Glukose enthält kann sie über längere Zeit im Kühlschrank gelagert werden. Bisher liegen über die Mischung und deren Lagerung keine pharmakologischen Daten vor, aber aus klinischer Erfahrung der Autoren kann die Mischung nach einer Woche noch eingesetzt werden.

Ketamin ist ein NMDA-Antagonist mit analgetischer Wirkung, welcher in höheren Dosierungen eine dissoziative Anästhesie bewirkt. Midazolam ist ein zentrales Muskelrelaxans der Benzodiazepingruppe, welches neben dem zentral sedierenden Effekt über die Aktivierung von Benzodiazepinrezeptoren eine Muskelrelaxation über die Wirkung auf die GABA Rezeptoren im Rückenmark bewirkt (Mohler et al. 2002). $\alpha 2$ -Adrenorezeptoragonisten wirken auf die präsynaptischen $\alpha 2$ -Rezeptoren im zentralen Nervensystem und bewirken starke Sedation, Muskelrelaxation und Analgesie (Hall et al. 2001). Die Kombination dieser drei Medikamente in der IVA hat eine starke Reduktion der notwendigen Konzentration des Inhalationsanästhetikums möglich gemacht.

Der MAC (minimal alveolar concentration - jene Isoflurankonzentration bei der 50% der Pferde nicht mehr auf einen schmerzhaften Stimulus reagieren) von Isofluran liegt beim Pferd bei 1,3 Volumsprozent im Expirium (Steffey 1996). Um ein chirurgisches Toleranzstadium zu erreichen, werden in der Regel 1,2 bis 1,4 mal der MAC-Wert eines Inhalationsanästhetikums benötigt, wenn keine Prämedikation erfolgt und

auch die Einleitung mit dem Inhalationsanästhetikum durchgeführt wird (Steffey 1996). In dieser Studie haben wir zur Kastration (T10-T25) mit Isofluran Monoanästhesie zwischen 1,2 und 1,26% Isofluran verwendet (1-1,05 x der MAC-Wert). Die niedrige Isoflurandosis ist sowohl mit der Verwendung einer analgetisch wirkenden Prämedikation (Xylazin und Butorphanol), als auch mit der zusätzlich anästhetischen wie analgetischen Komponente der Einleitung mit Ketamin zu erklären. Bei der kombinierten IVA-Isoflurananästhesie konnte die benötigte Isofluranmenge auf 0,63 bis 0,93% (0,52-0,77 mal der MAC-Wert) reduziert werden. Dies ist vergleichbar mit der Reduktion auf 0,74 MAC die Kushiuro et al. (2005) mit einer Mischung von Midazolam-Ketamin-Medetomidin in Kombination mit Sevofluran beim Pferd erreicht haben.

Diese balanzierte Anästhesie bietet gegenüber der reinen Inhalationsanästhesie einige Vorteile. Bei einer multizentrischen Studie über die Morbidität und Mortalität, die über 41.000 Allgemeinanaesthesien beim Pferd erfasste, wurde keine einzige Anästhesie mit tödlichem Ausgang im Rahmen einer total intravenöse Anästhesie (TIVA) aufgezeichnet (Johnston et al. 2002). Hingegen starb eines von 100 Pferden nach Inhalationsanästhesie. Die kardiovaskulären Parameter bleiben mit TIVA zum grössten Teil besser erhalten als mit Inhalationsanästhesie (Spadavecchia et al. 2002). Isofluran bewirkt eine direkt dosisabhängige Blutdrucksenkung (Steffey et al. 1977). Diese ist bedingt durch die Minderung der Herzkontraktilität auf der einen Seite, als auch eine direkt

Tab 3 Atemfrequenz, arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂), sowie arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) während der sieben Zeitpunkte mit alleiniger Inhalationsanästhesie (Gruppe I) und der kombinierten IVA-Isoflurananästhesie mit Detomidine (Gruppe D), Medetomidine (Gruppe M) und Xylazin (Gruppe X).

Respiratory rate, arterial oxygen partial pressure (PaO₂) and carbon dioxide partial pressure (PaCO₂) at 7 time points with isofluranaesthesia alone (Gruppe I) and combined intravenous-anaesthesia with detomidin (Gruppe D), medetomidine (Gruppe M) and xylazine (Gruppe X).

Zeitpunkt	Atemfrequenz				PaO ₂				PaCO ₂			
	Gruppe I	Gruppe D	Gruppe M	Gruppe X	Gruppe I	Gruppe D	Gruppe M	Gruppe X	Gruppe I	Gruppe D	Gruppe M	Gruppe X
T0	4.6 ± 1.6	4.0 ± 1.2	4.5 ± 2.5	8.5 ± 5.1								
T5	4.3 ± 2.5	5.2 ± 4.4	4.1 ± 1.9	7.1 ± 8.9	187 ± 50	160 ± 76	159 ± 62	148 ± 73	54 ± 3	57 ± 9	56 ± 8	55 ± 8
T10	4.1 ± 1.4	4.6 ± 2.1	4.5 ± 2.0	5.7 ± 3.6								
T15	4.5 ± 2.3	4.9 ± 2.6	4.8 ± 2.4	5.0 ± 2.4	215 ± 88	177 ± 83	255 ± 90	155 ± 79	58 ± 6	63 ± 4	59 ± 8	58 ± 7
T20	4.3 ± 2.2	5.1 ± 3.5	5.7 ± 2.8	6.6 ± 3.0								
T25	4.8 ± 1.6	5.6 ± 2.5	5.6 ± 2.7	7.8 ± 4.5	253 ± 122	179 ± 86	244 ± 107	166 ± 91	57 ± 11	62 ± 7	58 ± 8	54 ± 7
TE	5.0 ± 1.3	4.6 ± 1.9	4.5 ± 1.8	8.0 ± 3.2	236 ± 172	162 ± 65	211 ± 88	134 ± 91	55 ± 8	62 ± 10	59 ± 7	53 ± 7

Tab 4 Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck (ETCO₂) und Totraumfraktion (Vd/Vt) während der sieben Zeitpunkte mit alleiniger Inhalationsanästhesie (Gruppe I) und der kombinierten IVA-Isoflurananästhesie mit Detomidin (Gruppe D), Medetomidin (Gruppe M) und Xylazin (Gruppe X).

Endexpiratory carbon dioxide partial pressure and dead space fraction at 7 time points with with isofluranaesthesia alone (Gruppe I) and combined intravenous-anaesthesia with detomidin (Gruppe D), medetomidine (Gruppe M) and xylazine (Gruppe X).

Zeitpunkt	ETCO ₂				VD/VT			
	Gruppe I	Gruppe D	Gruppe M	Gruppe X	Gruppe I	Gruppe D	Gruppe M	Gruppe X
T0	34 ± 8	34 ± 4	36 ± 10	33 ± 7				
T5	40 ± 6	42 ± 6	43 ± 6	39 ± 9	0.27 ± 0.12	0.26 ± 0.12	0.27 ± 0.12	0.3 ± 0.14
T10	42 ± 4	43 ± 5	44 ± 5	42 ± 5				
T15	41 ± 4	44 ± 5	45 ± 5	42 ± 5	0.28 ± 0.08	0.3 ± 0.08	0.24 ± 0.09	0.28 ± 0.08
T20	40 ± 5	43 ± 5	44 ± 4	40 ± 6				
T25	40 ± 6	43 ± 5	43 ± 5	40 ± 6	0.3 ± 0.1	0.31 ± 0.08	0.25 ± 0.07	0.27 ± 0.06
TE	39 ± 5	41 ± 6	40 ± 6	38 ± 3	0.3 ± 0.08	0.41 ± 0.25	0.29 ± 0.07	0.28 ± 0.05

vasodilatative Wirkung auf der anderen Seite. Ketamin hingegen wirkt sympathomimetisch und stimuliert das kardiovaskuläre System. Wie von Johnston et al. (2002) berichtet, sind die Auswirkungen von Midazolam auf das kardiovaskuläre System beim Pferd gering. Die kardiovaskulären Effekte der α 2-Adrenorezeptoragonisten sind vorwiegend Vasokonstriktion und Bradykardie (Hall et al. 2001). Im Rahmen dieser Studie zeigten die IVA Pferde einen höheren Blutdruck als die Pferde unter Isoflurananästhesie. Dies lässt sich auf die vergleichsweise geringere Konzentration an Isofluran und die blutdrucksteigernde Wirkung der α 2-Adrenorezeptoragonisten durch eine periphere Vasokonstriktion sowie durch eine sympathomimetische Steigerung der HF und somit des Herzminutenvolumens durch Ketamin zurückführen. Diese Blutdruckwerte sind vergleichbar mit jenen aus der Studie von Kushiro et al. (2005). In dieser Studie blieb der Blutdruck bei Pferden mit einer Kombination von IVA und Sevofluran im physiologischen Bereich und das Herzminutenvolumen sank während der Allgemeinanästhesie nur auf 65-80% des Wertes vor der Anästhesie. Der höhere Verbrauch von Dobutamin in der Gruppe I zeigt, dass der niedrige Blutdruck in der Gruppe I klinisch relevant war und behandelt werden musste. Für eine ausreichende Blut- und damit Sauerstoffversorgung der Muskulatur wird von manchen Autoren mindestens ein MBD von 70 mmHg festgelegt, um das Auftreten von Myopathien zu verhindern (Grandy et al. 1987). Johnston et al. (2002) haben festgestellt, dass postanästhetische Myopathien für ungefähr 8 % der perioperativen Todesfälle beim Pferd verantwortlich sind. Die Muskelperfusion ist jedoch nicht allein vom MBD abhängig, sondern auch vom Gefäßtonus in der Muskulatur, beziehungsweise dem peripheren Widerstand des Muskelgefäßbettes (Raisis 2005). Kommt es zu einer starken peripheren Vasokonstriktion kann es trotz eines guten MBD zu einer ungenügenden Muskelperfusion kommen (Raisis 2005). Durch die Verwendung von α 2-Adrenorezeptoragonisten kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion. In einer Studie mit Detomidin wurde eine Verminderung der Muskelperfusion beim Pferd gemessen (Edner et al. 2002). Dies würde auch mit den sehr hohen mittleren Blutdruckwerten, die in dieser Studie gemessen wurden zusammenpassen. Auf der anderen Seite wurde bei einer Kombinationsanästhesie mit Medetomidin, Ketamin, Midazolam und Sevofluran keine signifikante Erhöhung des peripheren Widerstandes im Vergleich zum Basiswert am stehenden Pferd gemessen (Kushiro et al. 2005). Diese Beobachtung, mit ähnlichen Dosie-

rungen wie in dieser Studie verwendet, spricht eher gegen eine übermäßige Vasokonstriktion zumindest unter Verwendung der beiden Alpha2-Adrenorezeptoragonisten Medetomidin und Xylazin. Der signifikante Unterschied im MBD zwischen den Gruppen I (80±17 mmHg) und D (105±15 mmHg) zu den Zeitpunkten T20 und T25 lässt sich ebenso auf die stärker ausgeprägte Wirkung des Detomidins auf das kardiovaskuläre System im Vergleich zu Medetomidin und Xylazin erklären (Yamashita et al. 2000b)

Die niedrigere Herzfrequenz bei den Pferden mit IVA kann einerseits durch die analgetische Komponente von Ketamin und den α 2-Agonisten und andererseits auf die pharmakologischen Eigenschaften der α 2-Agonisten zurückgeführt werden. Bereits ab dem Zeitpunkt T15 unterschieden sich alle IVA-Gruppen signifikant von der Gruppe I, während innerhalb der drei Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand. Während in den Gruppen D und M die Herzfrequenzen teilweise unter den für eine Pferdeanästhesie empfohlenen Richtwert von 24 Schläge pro Minute (Hall et al. 2001) sank, blieb in der Gruppe X die Frequenz immer über dem Richtwert. Somit können wir die Beobachtung bestätigen, dass Detomidin das kardiovaskuläre System im Vergleich zu den beiden anderen α 2-Adrenorezeptoragonisten am stärksten beeinflusst. Weiters kann die Aussage bestätigt werden, dass Xylazin das kardiovaskuläre System am wenigsten und außerdem am kürzesten beeinflusst (England et al. 1996, Yamashita et al. 2000b). Die Auswirkungen von Medetomidin auf das kardiovaskuläre System sind weniger stark ausgeprägt und kürzer anhaltend als von Detomidin, jedoch länger andauernd als die von Xylazin (Bueno et al. 1999). Ein Pferd der Gruppe M entwickelte eine Bradykardie mit einer HF unter 20 Schlägen pro Minute. Da es sich um einen klinischen Patienten handelte, wurde das Pferd trotz gutem Blutdruck mit Atropin intravenös (0.005 mg/kg KGW) behandelt. Die Verwendung von Atropin nach der Gabe von α 2-Agonisten ist kontrovers, da die Bradykardie meistens reflektorisch durch eine Aktivierung des Barorezeptorreflexes auf Grund der Vasokonstriktion bedingt ist. Die Gabe eines Anticholinergikum und eine daraus bedingte Steigerung der Herzfrequenz kann einen enormen Anstieg der Herzarbeit bewirken, da das Herz gegen den erhöhten peripheren Widerstand arbeiten muss (Short 1991). Im Vergleich zur Inhalationsanästhesie wurde unter Injektionsanästhesie eine geringere Beeinträchtigung der respiratorischen Parameter beschrieben (Luna et al. 1996).

Bei einzelnen Pferden aus allen vier Gruppen, der hier beschriebenen Studie stieg der PaCO_2 durch Hypoventilation auf Werte größer als 70 mmHg an, sodass sie kontrolliert beatmet werden mussten. Die Gruppen unterschieden sich weder in der Notwendigkeit der kontrollierten Beatmung noch bezüglich der PaCO_2 -Werte. Der PaO_2 zeigte zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Gruppen. *Lankveld* und *van Dijk* (2002) beschreiben einen signifikanten Anstieg des PaO_2 bei der Verwendung von Detomidin als Bestandteil einer TIVA mit Ketamin und Midazolam, wobei alle Pferde mechanisch ventiliert wurden.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist bei allen 40 Pferden relativ zu niedrig, wenn man bedenkt, dass die Tiere reinen Sauerstoff im Inspirium einatmeten, was auf ein hohes Ventilations-Perfusions-Missverhältnis rückschließen lässt.

Die Tatsache, dass Pferde ein solches Missverhältnis während der Allgemeinanästhesie entwickeln ist ein bekanntes Phänomen und konnte auch mit diesem Anästhesieprotokoll nicht verhindert werden. Die Entwicklung einer hohen alveolären Totraumfraktion über die Fortdauer einer Pferdeanästhesie wurde in der Veterinärliteratur beschrieben (*Meyer et al.* 1985). In allen vier Gruppen stiegen die Werte des alveolären Totraumfraktion (VD/VT) mit der Fortdauer der Anästhesie an, es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der starke Anstieg von VD/VT in der Gruppe D kann zum Teil damit erklärt werden, dass 4 Pferde in dieser Gruppe mechanisch ventiliert werden mussten, was zu einer Erhöhung des physiologischen Totraumes führen kann. Dies würde auch die hohe Standardabweichung zum Zeitpunkt TE für VD/VT erklären.

Die Aufwachphase hat in der Pferdeanästhesie einen besonderen Stellenwert. Die Qualität der Aufwachphase ist abhängig von der Hypotension während der Anästhesie, Art des chirurgischen Eingriffes, Dauer der Anästhesie, Verwendung von Sedativa und zusätzlich vom Individuum selbst (*Muir* 1991). Die gängigen Inhalationsanästhetika haben keinerlei analgetische Wirkung, weshalb ein Analgetikum in der Aufwachphase verabreicht werden sollte, um schmerzbedingte Unruhe in der Aufwachphase zu verhindern. Dies stellt einen weiteren Vorteil einer IVA dar, weil dem Pferd kontinuierlich Analgetika (Ketamin, $\alpha 2$ -Adrenorezeptoragonisten) zugeführt werden, die eine nachhaltige Wirkung für die postoperative Phase haben.

Donaldson et al. (2002) erhielten einen durchschnittlichen AWPS von 27,5 (10 bis 55) Punkten bei der Beurteilung der Aufwachphase für Isofluran. Die Pferde der Gruppe I in der vorliegenden Studie hatten einen Medianwert für den AWPS von 24,05 (8 bis 39,5) Punkte. Diese Unterschiede können auf die Art der Prämedikation, die Anästhesiedauer ($35 \pm 16,6$ min vs. $86,9 \pm 27,3$ min), die Art des chirurgischen Eingriffes und die unterschiedliche Isoflurankonzentration ($1,1 \pm 0,4$ Vol% vs. $1,6 \pm 0,2$ Vol%) zurückgeführt werden. Nach TIVA mit Midazolam – Ketamin - $\alpha 2$ -Adrenorezeptoragonist wird die Aufwachphase generell als ruhig und gut beschrieben (*Bouts et al.* 2002, *Lankveld et al.* 2002). In der vorliegenden Studie wurde Midazolam mit Sarmazenil antagonisiert um die muskelrelaxierende Komponente des Anästhesieprotokoll aufzuheben. Sarmazenil ist ein schwacher inverser Agonist an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABAA-Rezeptors (*Martin et al.* 1995). Dadurch wird nicht

nur das Midazolam von seiner Bindungsstelle am Rezeptor verdrängt, sondern auch die GABA an einer Bindung mit dem Rezeptor gehindert. Es wurde beim Pferd in Dosierungen von 0,04 mg/kg intravenös zu Antagonisation von Clonazolam verwendet. In der vorliegenden Studie wurde Midazolam mit 2 mg pro Pferd verwendet. Daraus resultiert eine Dosierung von 0,006 bis 0,012 mg/kg bei den Pferden in dieser Studie. Die Effekte wurden als klinisch adäquat beurteilt. Wie auch von KAEGI empfohlen, wurde 20 Minuten nach Beendigung der Allgemeinanästhesie gewartet, um einen möglichst geringen Plasmaspiegel von Ketamin zu erhalten und Komplikationen zu verhindern (*Kaegi* 1990). Neun Pferde der Gruppe X wurden vor dem Ablauf der 20 Minuten antagonisiert, was vermutlich auf die kürzere Wirkungsdauer von Xylazin zurückzuführen ist. Trotz Teilantagonisation unterschieden sich die vier Gruppen bezüglich der Zeit bis zum Übergang in Brustlage und zum Stehen nicht signifikant. Tendenziell ist ein besserer Aufwachsore in den drei IVA-Gruppen gegenüber der Gruppe I nachzuweisen, der jedoch nur zwischen den Gruppen D und I statistisch signifikant war. Da es sich bei der Kastration um einen vergleichsweise kurzen Eingriff handelt bleibt zu evaluieren, ob bei einem längeren Eingriff die Unterschiede zwischen dem Aufwachsoring signifikant wären. Nach Midazolam-Ketamin-Medetomidin-IVA in Kombination mit Sevofluran ohne Teilantagonisierung wurde eine Zeitspanne von 45-68 min bis zum Stehen der Pferde gemessen (*Kushiro et al.* 2005).

Allerdings wurde nach der Verwendung dieser Midazolam-Ketamin-Medetomidin-Mischung vorgängig Ataxie nach dem Aufstehen beschrieben (*Muir* 1991). Dies wurde auf eine vermehrte Muskelrelaxation durch das Midazolam zurückgeführt, dessen Halbwertszeit mit zwei Stunden höher liegt als die von Ketamin und Medetomidin beim Pferd. Nach der Teilantagonisation wurde bei den hier beschriebenen Pferden keine lange andauernde Ataxie beobachtet, jedoch war die Anästhesiedauer in dieser Studie viel kürzer als bei den von *Kushiro et al.* (2005) beschriebenen Pferden, was einen direkten Vergleich schwierig macht. Um eine ruhige Aufwachphase und Analgesie zu gewährleisten wurde von einer Antagonisierung der $\alpha 2$ -Adrenorezeptoragonisten abgesehen.

Ein limitierender Faktor dieser Studie war, dass der Anästhesist zwischen der Gruppe I und den IVA Gruppen nicht verblindet war, und somit den Verbrauch von Inhalationsanästhetika subjektiv beeinflussen konnte. Vorversuche zu dieser Studie zeigten, dass die Verblindung des Anästhesisten gegenüber der Zuteilung zu den IVA-Gruppen und der Gruppe I eine zu grosse Gefahr für das Tier und seine Umgebung darstellt hätten.

Die exakte Anästhesietiefe konnte nur schwer mit den herkömmlichen Parametern verglichen werden, da die Pferde der Gruppen D, M und X trotz guter chirurgischer Toleranz einen spontanen Lidreflex und einen immer wieder auftretenden leichten Nystagmus zeigten. Dieser Umstand wurde schon von *Luna et al.* (1996), *Yamashita et al.* (2000a) und *Spadavecchia et al.* (2002) berichtet. Aus diesem Grund wurden die Vitalparameter, speziell die respiratorischen Parameter und der Thiopentalverbrauch als indirekte Nachweise herangezogen. Da kein Unterschied in den erwähnten Variablen festgestellt wurde und alle Anästhesien von dem gleichen Anästhesisten durchgeführt wurden, kann davon ausgegangen wer-

den, dass die Anästhesietiefe zwischen den Gruppen vergleichbar war.

Die Verwendung einer höheren Anzahl Pferde hätte, vor allem bei der Evaluation der Aufwachphase wahrscheinlich mehr Informationen gebracht.

Ein weiterer limitierender Faktor war die Verwendung von Dobutamin, welche den direkten Vergleich des mittleren Blutdruckes zwischen den Gruppen verfälscht. Da es sich um eine klinische Studie handelt, war eine unbehandelte Hypotension ethisch nicht vertretbar. Dennoch denken wir, dass die Verwendung von Dobutamin bei der Hälfte der Pferde in der Gruppe I deutlich die starke Beeinflussung des Blutdruckes durch Isofluran zeigt.

Schlussfolgerung

Eine kombinierte Anästhesie aus Isofluran und einer IVA aus Ketamin, Midazolam und einem von drei α_2 -Adrenorezeptoragonisten ermöglichen eine signifikante Reduktion der Isoflurankonzentration während der Kastration von Hengsten. Die kardiorespiratorische Funktion während der Anästhesie bleibt unabhängig vom α_2 -Adrenorezeptoragonisten (Detomidin, Medetomidin oder Xylazin) gut erhalten, jedoch zeigten die Pferde in der Gruppe D einen hohen mittleren Blutdruck und bei einem Pferd mit Medetomidin fiel die Herzfrequenz unter 20 Schläge pro Minute. Die Pferde der Gruppe X zeigten die wenigsten Nebenwirkungen und stabilste Anästhesie von allen vier Gruppen. Nach IVA mit Detomidine-Ketamin-Midazolam und Isofluran mit Teilantagonisation mit Sarmazenil war das Aufwachscore signifikant besser als mit Isofluran allein.

Literatur

Bouts T., F. Gasthuys, L. Vlaminck und L. V. Branteghem (2002): Comparison of romifidine-ketamine-midazolam and romifidine-tiletamine-zolazepam total intravenous anaesthesia (TIVA) for clinical anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29, 92-93

Bueno A. C., J. Cornick-Seahorn, T. L. Seahorn, G. Hosgood und R. M. Moore (1999): Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. *Am J Vet Res* 60, 1371-1376

Donaldson L. L., G. S. Dunlop, M. S. Holland und B. A. Burton (2000): The recovery of horses from inhalant anaesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Vet Surg* 29, 92-101

Edner A., G. Nyman und B. Essén-Gustavsson (2002): The relationship of muscle perfusion and metabolism with cardiovascular variables before and after detomidine injection during propofol-ketamine anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29, 182-199

England G. C. und K. W. Clarke (1996): Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse—a review. *Br Vet J* 152, 641-657

Grandy J. L., E. P. Steffey, D. S. Hodgson und M. J. Woliner (1987): Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 48, 192-197

Hall L., K. Clarke und C. Trim (2001): *Veterinary Anaesthesia*. W.B. Saunders, London, 10. Auflage

Johnston G., J. K. Eastment, J. Wood und P. Taylor (2002): The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet. Anaesth. Analg* 29, 159-170

Kaegi B. (1990): Anaesthesia by injection of xylazine, ketamine and the benzodiazepine derivative clonazepam and the use of the benzodiazepine antagonist Ro 15-3505. *Schweiz Arch Tierheilkd* 132, 251-257

Kushiro T., K. Yamashita, M. A. Umar, S. Maehara, S. Wakaiki, R. Abe, T. Seno, K. Tsuzuki, Y. Izumisawa und W. W. Muir (2005): Anesthetic and cardiovascular effects of balanced anaesthesia using constant rate infusion of midazolam-ketamine-medetomidine with inhalation of oxygen-sevoflurane (MKM-OS anaesthesia) in horses. *J Vet Med Sci* 67, 379-384

Lankveld D. P. K. und P. V. Dijk (2002): TIVA for elective surgery in horses with detomidine-midazolam-ketamin infusion after premedication with detomidine and buprenorphine. AVA Spring Meeting. Dublin.

Luna S. P., P. M. Taylor und M. J. Wheeler (1996): Cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. *J Vet Pharmacol Ther* 19, 251-258

Martin J. R., F. Jenck und J. L. Moreau (1995): Comparison of benzodiazepine receptor ligands with partial agonistic, antagonistic or partial inverse agonistic properties in precipitating withdrawal in squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 275, 405-411

Meyer R. E. und C. E. Short (1985): Arterial to end-tidal CO₂ tension and alveolar dead space in halothane- or isoflurane-anesthetized ponies. *Am J Vet Res* 46, 597-599

Mohler H., J. M. Fritschy und U. Rudolph (2002) A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 300, 2-8

Muir W. W. (1991): Complications: Induction, maintenance and recovery phases of anaesthesia. In: *Equine Anaesthesia*. W Muir, J Hubbell (eds). Mosby-Year Book, St Louis, pp 406-429.

Muir W. W. 3rd und R. Sams (1992): Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. *Am J Vet Res* 53, 1802-1806

Murrell J. C., K. L. White, C. B. Johnson, P. M. Taylor, T. J. Doherty und A. E. Waterman-Pearson (2005): Investigation of the EEG effects of intravenous lidocaine during halothane anaesthesia in ponies. *Vet Anaesth Analg* 32, 212-221

Raisis A. L. (2005): Skeletal muscle blood flow in anaesthetized horses. Part II: effects of anaesthetics and vasoactive agents. *Vet Anaesth Analg* 32, 331-337

Short C. E. (1991): Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. *Vet Rec* 129, 310-313

Spadavecchia C., F. Stucki, Y. Moens und U. Schatzmann (2002): Anaesthesia in horses using halothane and intravenous ketamine-guaifenesin: a clinical study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29, 20-28

Steffey E. (1996): Inhalation anaesthetics. In: *Lumb and Jones' Veterinary Anaesthesia*. (3rd edn). J Thurmon, W Tranquilli, G Benson (eds). Williams and Wilkins Co, Baltimore, pp 297-329.

Steffey E. P., D. Howland, Jr., S. Giri und E. Eger 2nd (1977): Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses. *Am J Vet Res* 38, 1037-1039

Steffey E. P., P. J. Pascoe, M. J. Woliner und E. R. Berryman (2000): Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anaesthesia in horses. *Am J Vet Res* 61, 1225-1231

Yamashita K., M. Satoh, A. Umikawa, A. Tsuda, Y. Yajima, S. Tsubakishita, T. Seno, S. Katoh, Y. Izumisawa und T. Kotani (2000a): Combination of continuous intravenous infusion using a mixture of guaifenesin-ketamine-medetomidine and sevoflurane anaesthesia in horses. *J Vet Med Sci* 62, 229-235

Yamashita K., S. Tsubakishita, S. Futaok, I. Ueda, H. Hamaguchi, T. Seno, S. Katoh, Y. Izumisawa, T. Kotani und W. W. Muir (2000b): Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci* 62, 1025-1032

Yamashita K., W. W. Muir 3rd, S. Tsubakishita, E. Abrahamsen, P. Lerch, Y. Izumisawa und T. Kotani (2002) Infusion of guaifenesin, ketamine, and medetomidine in combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anaesthesia of horses. *J Am Vet Med Assoc* 221, 1150-1155

Martina Mosing, Dr. med. vet., Dipl. ECVAA
Klinik für Anästhesiologie und perioperative Intensivmedizin
Veterinärmedizinische Universität Wien
Veterinärplatz 1, 1210 Wien
martina@mosing.at