

Einfluss von Ketamin oder Midazolam in Kombination mit einer Dauertropfinfusion von Romifidin und Butorphanol auf die Sedierungsqualität während Zahnextraktionen am stehenden Pferd

Klaus Hopster*, Astrid Bienert-Zeit*, Charlotte Hopster-Iversen und Sabine B. R. Kästner (*gemeinsame Erstautorenschaft)

Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss von Ketamin oder Midazolam in Kombination mit einem Romifidin-Butorphanol Bolus, gefolgt von einer Dauertropfinfusion (DTI) auf die Sedierungsqualität bei Zahnextraktionen an stehenden Pferden zu untersuchen. Hierfür wurden 45 Pferde, bei denen eine Zahnextraktion indiziert war, randomisiert in drei Gruppen eingeteilt. Zunächst erfolgte eine Sedierung der Pferde mit 0,03 mg/kg Romifidin i.v. und 0,01 mg/kg Butorphanol i.v. (Gruppe RB), die von einer DTI aus Romifidin und Butorphanol (0,04 mg/kg/h; 0,02 mg/kg/h) aufrechterhalten wurde. Die Probanden der Gruppe RBK erhielten zusätzlich einen Bolus Ketamin (0,5 mg/kg i.v.) gefolgt von einer DTI aus Romifidin, Butorphanol und Ketamin (0,04 mg/kg/h; 0,02 mg/kg/h; 1,2 mg/kg/h) und die Probanden der Gruppe RBM zusätzlich einen Bolus Midazolam (0,02 mg/kg i.v.) gefolgt von einer DTI aus Romifidin, Butorphanol und Midazolam (0,04 mg/kg/h; 0,02 mg/kg/h; 0,06 mg/kg/h). Des Weiteren wurde ein zusätzlicher 0,01 mg/kg Romifidin Bolus bei Bedarf verabreicht, wenn keine ausreichende Sedierungstiefe für die Durchführung der Extraktion vorlag. Alle 10 Minuten wurden die klinischen Parameter, die Standfestigkeit und die Sedierungstiefe bzw. -qualität klinisch und mittels Score beurteilt. Bei den Probanden der Gruppen RBK und RBM lagen statistisch signifikant bessere Scorewerte hinsichtlich der Sedierungstiefe und -qualität vor als bei den Probanden der Gruppe RB. Zudem benötigten die Pferde der Gruppen RBK und RBM signifikant weniger Romifidin Boli zur Aufrechterhaltung der Sedierung. Daraus konnte gefolgert werden, dass der Zusatz von Midazolam oder Ketamin bei sedierten Pferden während der Zahnextraktion die Sedierungsqualität und damit auch die Durchführbarkeit der Zahnextraktion verbessert.

Schlüsselwörter: Zahnextraktion / Butorphanol / Midazolam / Ketamin / Anästhesiologie / Zahnheilkunde

Influence of ketamine or midazolam in combination with a romifidine-butorphanol-constant rate infusion on sedation quality during tooth extraction in standing horses

The study was performed to evaluate the influence of the addition of either ketamine or midazolam to a romifidine-butorphanol bolus followed by a constant rate infusion (CRI) on the quality of sedation during tooth extraction in horses. Forty-five client-owned horses presented for dental pathologies were randomly assigned to one of 3 groups. Horses in group RB received a bolus of 0.03 mg/kg IV romifidine and 0.01 mg/kg IV butorphanol followed by a CRI of 0.04 mg/kg/h romifidine and 0.02 mg/kg/h butorphanol. Horses in group RBK received a bolus of romifidine and butorphanol in the same dosage and an additional bolus of 0.5 mg/kg IV ketamine followed by a CRI of 0.04 mg/kg/h romifidine, 0.02 mg/kg/h butorphanol and 1.2 mg/kg/h ketamine. Horses in group RBM received the same bolus of romifidine and butorphanol and an additional bolus of 0.02 mg/kg IV midazolam followed by a CRI of 0.04 mg/kg/h romifidine, 0.02 mg/kg/h butorphanol and 0.06 mg/kg/h midazolam. Heart rate, respiratory rate, degree of ataxia, fighting against the mouth speculum, chewing during manipulation, head-shaking, movement of the tongue, overall sedation quality and additional top up boli of 0.01 mg/kg bwt romifidine necessary to provide adequate sedation were recorded every ten minutes. To provide adequate sedation horses in group RB needed 4.2 ± 3 , in group RBK 1.4 ± 0.5 and in group RBM 2 ± 1.1 (mean \pm SD) additional boli of romifidine. Horses in group RBM had a higher degree of ataxia than horses in group RB but head-slapping was significant less in these horses when compared to horses in group RB. There were significant less fighting against the mouth speculum, chewing during manipulation and movement of the tongue and in horses in group RBK and RBM when compared to group RB and overall sedation quality and extraction quality was better in these horses. Results of this study showed that sedation quality was improved and less romifidine was needed when adding ketamine or midazolam to a romifidine-butorphanol based sedation protocol. Further studies are necessary to see whether there would be an additional benefit when combining both drugs.

Keywords: constant rate infusion / butorphanol / sedation / anesthesiology / dentistry / standing horse / tooth extraction

Einleitung

Die Extraktion von Schneide- und Backenzähnen kann bei den meisten Pferden im Stehen durchgeführt werden (Tremaigne 2009). Sie erfordert eine tiefe Sedierung mit Erhalt der Standfestigkeit des Patienten. Für die Ruhigstellung werden häufig Sedativa aus der Gruppe der α -2-Adrenorezeptor-Agonisten in Kombination mit Opioiden verwendet. Xylazin, Detomidin und Romifidin sind die am häufigsten verwendeten

α -2-Agonisten beim Pferd. Zusätzlich zu ihren hypnotischen Eigenschaften bewirken sie eine dosisabhängige Analgesie, Muskelrelaxation und Ataxie, wobei die Ataxie bei Romifidin am geringsten ausgeprägt ist (Freeman und England 2000). Aus diesem Grund eignet sich Romifidin besonders gut für Eingriffe, bei denen eine tiefe und nachhaltige Sedierung unter Beibehaltung der Standfestigkeit notwendig ist.

Die Kombination von α 2-Agonisten mit Morphinderivaten, wie z. B. Butorphanol, führt dazu, dass die Nebenwirkungen der α 2-Agonisten durch die Dosisreduktion vermindert werden und es zu einer Verstärkung sowohl der analgetischen als auch der sedierenden Wirkung kommt (Clarke und Paton 1988, Taylor et al. 1988, Hopster et al. 2008). Butorphanol gehört zu den meist genutzten Opioiden in der Pferdemedizin (Clark und Clark 1999) und ist in Deutschland für die Sedierung beim Pferd auch zugelassen.

Ketamin wird in der Pferdemedizin vor allem als dissoziatives Anästhetikum genutzt. Es hat jedoch auch einen analgetischen Effekt, wenn es bei Pferden in subanästhetischen Dosierungen eingesetzt wird (Fielding et al. 2006, Lankveld et al. 2006, Peterbauer et al. 2008), wobei keine sedierende Wirkung bei entsprechenden Dosierungen und Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden konnte (Lankveld et al. 2006).

Aus der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine sollte auch Midazolam nicht als alleiniger Wirkstoff zur Sedierung am stehenden Pferd angewandt werden (Löscher 2003), da es durch Ataxie und Muskelrelaxation zu Panikzuständen und Niedergehen kommen kann (Hall 2001). Beim jungen Fohlen hingegen kann Midazolam als alleiniger Wirkstoff zur Ruhigstellung angewendet werden (Hall 2001), wobei es zu einer stärkeren Sedierung kommt als bei adulten Tieren (Mason 2004).

Der Zusatz von Midazolam oder Ketamin zur Verstärkung und Verbesserung der Sedierungsqualität wird beschrieben (Stoll 2010, Wagner et al. 2011, Benredouane et al. 2011), Ergebnisse zur klinischen Anwendung bei Zahnpatienten stehen hier aber noch aus. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Einfluss von Ketamin oder Midazolam in Kombination mit einem Romifidin-Butorphanol Bolus, gefolgt von einer Dauertropfinfusion (DTI) auf die Sedierungsqualität bei Zahnextraktionen am stehenden Pferd zu untersuchen.

Material und Methode

Die vorliegende Untersuchung wurde an 45 Patienten der Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt, welche in drei Gruppen mit je 15 Probanden eingeteilt wurden. Einbezogen wurden Pferde mit einem Körpergewicht von 300 bis 700 kg und einem Alter von 6 bis 25 Jahren. Voraussetzung war die therapeutische Notwendigkeit einer Schneide- oder Backenzahnextraktion, die am stehenden, sedierten Patienten durchgeführt werden konnte. Bei

allen Probanden erfolgte vor der Aufnahme in die Studie eine klinische Untersuchung des Kreislaufapparats und auffällige Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Zuordnung zu den einzelnen Gruppen wurde nach dem Zufallsprinzip vorgenommen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen erfolgte eine Paarbildung der Probanden hinsichtlich des zu extrahierenden Zahnes/der zu extrahierenden Zähne sowie, wenn möglich, hinsichtlich Alter, Rasse und Gewicht der Pferde. Nach zufälliger Zuordnung eines Probanden (Beispiel: Warmblutpferd, 10-15 Jahre alt, Extraktion eines Backenzahn im rechten oberen Quadranten) in eine der Gruppen wurden somit die nächsten beiden Probanden mit vergleichbarer Krankheitssituation (Backenzahnextraktionen im rechten oberen Quadranten) den anderen beiden Gruppen zugeordnet wurden.

Nach Einbringen eines Venenverweilkatheters in die linke oder rechte V. jugularis erfolgte eine Sedierung aller Pferde mit 0,03 mg/kg Romifidin i.v. und 0,01 mg/kg Butorphanol i.v.. Die Probanden der Gruppe RB erhielten zusätzlich einen Bolus steriler Kochsalzlösung (3 ml), während bei den Probanden der Gruppe RBK eine Bolusapplikation Ketamin (0,5 mg/kg i.v.) und bei den Probanden der Gruppe RBM eine Bolusapplikation Midazolam (0,02 mg/kg i.v.) erfolgte (Tabelle 1). Unmittelbar im Anschluss wurde die Sedierung mittels Dauertropfinfusion (DTI) aufrechterhalten. In der Gruppe RB wurde eine DTI aus Romifidin und Butorphanol (0,04 mg/kg/h; 0,02 mg/kg/h), in der Gruppe RBK aus Romifidin, Butorphanol und Ketamin (0,04 mg/kg/h; 0,02 mg/kg/h; 1,2 mg/kg/h) und in der Gruppe RBM aus Romifidin, Butorphanol und Midazolam (0,04 mg/kg/h; 0,02 mg/kg/h; 0,06 mg/kg/h) verwendet (Tabelle 1). Die Tropfrate wurde während der Sedierung nicht verändert oder angepasst.

Vor der Sedierung und wiederholt im Abstand von jeweils 10 Minuten nach der Applikation des Bolus wurden Herz- und Atemfrequenz gemessen. Zusätzlich wurden Standfestigkeit, Sedierungstiefe und -qualität klinisch und mittels Score (Tabelle 2) über den Zeitraum der gesamten Sedierung auch zu den gleichen Zeitpunkten beurteilt. Die Erhebung dieser Parameter erfolgte verblindet durch den gleichen Beobachter (ABZ). Dabei wurden besonders die Abwehrbewegungen des Pferdes beim Einbringen des Maulgatters, die Intensität der Kaubewegung während der Manipulation in der Maulhöhle, die Intensität des Kopfschlagens und die Abwehrbewegung bzw. der Tonus der Zunge während der Manipulation bewertet (Tabelle 2). Des Weiteren wurde unabhängig von der

Tab. 1 Verwendete Dosierungen für Romifidin, Butorphanol, Ketamin und Midazolam für den Bolus und die Dauertropfinfusion bei den Pferden der Gruppen RB, RBK und RBM

Gruppe	Bolus (i.v.)	DTI
RB	0,03 mg/kg Romifidin 0,01 mg/kg Butorphanol 3 ml 0,9% NaCl-Lösung	0,04 mg/kg/h Romifidin 0,02 mg/kg/h Butorphanol
RBK	0,03 mg/kg Romifidin 0,01 mg/kg Butorphanol 0,5 mg/kg Ketamin	0,04 mg/kg/h Romifidin 0,02 mg/kg/h Butorphanol 1,2 mg/kg/h Ketamin
RBM	0,03 mg/kg Romifidin 0,01 mg/kg Butorphanol 0,02 mg/kg Midazolam	0,04 mg/kg/h Romifidin 0,02 mg/kg/h Butorphanol

Gruppenzugehörigkeit der Pferde ein zusätzlicher Bolus Romifidin (0,01 mg/kg i.v.) nach Bedarf verabreicht, wenn keine ausreichende Sedierungstiefe für die Durchführung der Extraktion vorlag (wenn bei einem der Parameter ein Score von 4 oder schlechter erreicht wurde). Die Anzahl der zusätzlich notwendigen Boli wurde ermittelt und zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

Die Extraktion des erkrankten Zahns bzw. der erkrankten Zähne erfolgte unter zusätzlicher lokaler Betäubung der umliegenden Gingiva und Leitungsanästhesie des entsprechenden Nerven (Stoll 2010). Dabei wurde darauf geachtet, dass für Extraktionen von bestimmter Zähne immer eine vergleichbare lokale Betäubung mit vergleichbarem Volumen gewählt wurde (Beispiel: Extraktionen von Oberkieferbackenzähnen immer nach Durchführung eines N. maxillaris Block mit 2%igem Lidocain, 0,02 ml/kg Körpergewicht).

Statistische Auswertung

Für die untersuchten Parameter wurden die Modellresiduen der mehrfaktoriellen Varianzanalyse (Behandlungsgruppe und Zeit) durch visuelle Beurteilung der QQ-Plots überprüft. Der Einfluss der drei Behandlungsgruppen auf die untersuchten Parameter wurde mittels einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit unabhängigen Messungen zwischen den Behandlungs-

gruppen und Messwiederholungen geprüft. Einzelvergleiche zwischen den jeweiligen Score-Punkten an den Messzeitpunkten wurden mit dem Tukey's post hoc test für multiple Mittelwertvergleiche durchgeführt. Bedingt durch die unterschiedliche Behandlungsdauer und die über die Zeit abnehmende Zahl der Probanden wurden nur Zeitintervalle berücksichtigt, in denen mehr als sieben Probanden zur Verfügung standen. Die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5 % wurde durch die entsprechende α -Adjustierung eingehalten. Ein signifikanter Unterschied lag somit bei einem p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) von unter 0,05 vor. Die statistische Auswertung der Messwerte erfolgte mit der Software SAS, Version 9.1 für Windows (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Ergebnisse

Die Parameter Alter (Gruppe RB: $17,8 \pm 6,3$ Jahre; Gruppe RBK: $17 \pm 5,4$ Jahre; Gruppe RBM: $15,8 \pm 4,9$ Jahre) und Körpergewicht (Gruppe RB: 504 ± 125 kg; Gruppe RBK: 475 ± 76 kg; Gruppe RBM: 522 ± 117 kg) der Probanden zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Jeder Gruppe wurden elf Backenzahn- und vier Schneidezahnextraktionen zugeordnet. Der Auswertungszeitraum für die Beurteilung der Sedierung lag bei 90 Minuten.

Tab. 2 Score zur Beurteilung der Sedierung der Probanden der Gruppen RB, RBK und RBM für die Parameter Standfestigkeit, Einbringen des Maulgatters, Kaubewegungen, Kopfschlagen, Abwehrbewegungen sowie der gesamten Sedierungs- und Extraktionsqualität

Parameter	Score
Standfestigkeit/Ataxie	1 = keine Ataxie, Pferd belastet Gliedmaßen gleichmäßig; 2 = ggr. Ataxie, leichtes Schwanken, Pferd lehnt sich gelegentlich stützend an den Untersuchungsstand; 3 = mgr. Ataxie, Pferd knickt gelegentlich in den Gliedmaßen ein, sucht permanente Stütze am Untersuchungsstand; 4 = hgr. Ataxie, Pferd droht nieder zu gehen, lehnt an Stand, knickt permanent in den Gliedmaßen ein, selbstständiges Stehen kaum möglich; 5 = Pferd geht nieder
Einbringen des Maulgatters	1 = ohne Probleme; 2 = Pferd zeigt leichtes Abwehrverhalten beim Anlegen, dann keine Abwehr; 3 = Pferd zeigt deutliche Abwehr beim Einbringen, toleriert Maulgatter im Anschluss zufriedenstellend; 4 = Pferd zeigt massive Abwehr beim Einbringen und Öffnen, zeigt dann weitere Abwehr; 5 = Maulgatter nicht einzubringen ohne weitere Sedierung
Kaubewegungen	1 = kein Kauen auf dem Maulgatter; 2 = vereinzelt Kauen; 3 = permanentes leichtes Kauen; 4 = permanentes massives Kauen; 5 = Pferd toleriert das Maulgatter nicht
Kopfschlagen	1 = kein Kopfschlagen; 2 = vereinzelt leichtes Kopfschlagen; 3 = permanentes leichtes Kopfschlagen; 4 = permanentes massives Kopfschlagen; 5 = massives Kopfschlagen, Manipulation nicht durchführbar
Abwehrbewegungen Zunge	1 = keine Abwehr; 2 = vereinzelt leichte Abwehrbewegungen, Arbeiten nicht/kaum beeinflusst; 3 = permanente leichte Abwehrbewegungen, Arbeiten kaum beeinflusst, Schnauben/Prusten; 4 = permanente massive Abwehrbewegungen, Arbeiten kaum möglich, Schnauben/Prusten; 5 = massive Abwehrbewegungen, Manipulation nicht durchführbar
Sedierungsqualität	1 = exzellent bis 10 = Extraktion nicht möglich

Die Parameter Herzfrequenz und Atemfrequenz lagen vor der Sedierung bei allen Pferden zwischen 32 und 36 Schlägen je Minute. Nach der Applikation der jeweiligen Anfangssedierung kam es zu einem Abfall der Herzfrequenz über die Zeit. Dieser Abfall war jedoch weder im Vergleich zwischen den Gruppen noch über den zeitlichen Verlauf statistisch signifikant. Herzfrequenzen von 28 Schlägen pro Minuten wurden in keiner der drei Gruppen unterschritten.

Nach der Applikation des initialen Bolus kam es in den Gruppen RBK und RBM zu einem Anstieg des Ataxie-Scores. Im Vergleich zwischen den Gruppen zeigten die Probanden der Gruppen RBK ($1,8 \pm 0,4$; $p=0,015$) und RBM ($1,9 \pm 0,2$; $p=0,004$) signifikant höhere Ataxie-Scorewerte als die Probanden der Gruppe RB ($1,3 \pm 0,2$).

Der Vergleich von Sedierungstiefe und Durchführbarkeit der Extraktion anhand der genannten Parameter zeigte, dass die Probanden der Gruppe RBM signifikant bessere Scorewerte hinsichtlich der Abwehrbewegungen beim Einbringen des Maulgatters, der Intensität der Kaubewegungen und der Intensität des Kopfschlagens hatten als die Probanden der Gruppe RB. Bezüglich dieser Parameter gab es in der Gruppe RBM nur tendenziell bessere Scorewerte als in Gruppe RBK, aber keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Abwehrbewegungen mit der Zunge hatten die mit Midazolam behandelten Pferde signifikant bessere Scorewerte als Pferde der Gruppen RB und RBK (Tabelle 3). In der Gruppe RBK lagen signifikant bessere Scorewerte bei der Intensität der Kaubewegung und dem Kopfschlagen vor als in der Gruppe RB (Tabelle 3).

Zusammengenommen ergab sich eine signifikant bessere Sedierungsqualität der Gruppen RBK ($3,4 \pm 1$; $p=0,037$) und

RBM ($3,2 \pm 1$; $p=0,019$) im Vergleich zur Gruppe RB ($5,6 \pm 2$). Im Vergleich miteinander unterschieden sich die Gruppen RBK und RBM nicht signifikant. In der Gruppe RB wurden über den Auswertungszeitraum $4,2 \pm 3,4$ zusätzliche Romifidin-Boli benötigt, in der Gruppe RBK $1,4 \pm 0,5$ und in der Gruppe RBM $2 \pm 1,2$. Dieser Unterschied war zwischen den Gruppen RB und RBK statistisch signifikant.

Diskussion

Seit einigen Jahren werden Zahnextraktionen vermehrt am stehenden und sedierten Pferd durchgeführt, wenn es Kooperativität des Patienten und Indikationsstellung erlauben. Der Zugang zur Maulhöhle ist in dieser Position einfacher (Stoll 2010). Zudem besteht bei länger dauernden Eingriffen in Allgemeinanästhesie eine erhöhte Komplikationsrate (Johnston et al. 1995). Für die Sedierung der Pferde wurde in der vorliegenden Studie Romifidin verwendet, obwohl die Wirkungs-dauer mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 138,2 Minuten länger als die von Xylazin oder Detomidin ist (Garcia-Villar et al. 1981, Grimsrud et al. 2009, Wojtasiak-Wypart et al. 2012). Besonders bei der kontinuierlichen Applikation mittels Dauertropf ist die Verwendung kurzwirksamer Sedativa vorteilhaft, da die anschließende Aufwachphase deutlich kürzer und besser zu steuern ist. Romifidin wurde jedoch der Vorzug gegeben, weil der Vorteil der besseren Standfestigkeit während der Extraktion (Freeman und England 2000) den Nachteil einer verlängerten Erholungsphase eindeutig aufwiegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass durch den Zusatz von Ketamin oder Midazolam zu einem Standard-sedierungsprotokoll bestehend aus Romifidin und Butorphan-

Tab. 3 Mittelwert und Standardabweichung sowie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen RB, RBK und RBM hinsichtlich der beurteilten Scorewerte bei den Parametern Standfestigkeit, Einbringen des Maulgatters, Kaubewegungen, Kopfschlagen, Abwehrbewegungen der Zunge und der gesamten Sedierungsqualität; kursiv kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Parameter	Gruppe / Score	p-Wert
Standfestigkeit/Ataxie	RB $1,3 \pm 0,2$	<i>RB vs. RBK</i> $p = 0,015$
	RBK $1,8 \pm 0,4$	<i>RB vs. RBM</i> $p = 0,004$
	RBM $1,9 \pm 0,2$	<i>RBK vs. RBM</i> $p = 0,9$
Einbringen des Maulgatters	RB $2,3 \pm 0,6$	<i>RB vs. RBK</i> $p = 0,072$
	RBK $1,6 \pm 0,7$	<i>RB vs. RBM</i> $p = 0,037$
	RBM $1,3 \pm 0,3$	<i>RBK vs. RBM</i> $p = 0,23$
Kaubewegungen	RB $2,5 \pm 0,2$	<i>RB vs. RBK</i> $p < 0,001$
	RBK $1,8 \pm 0,4$	<i>RB vs. RBM</i> $p < 0,001$
	RBM $1,7 \pm 0,2$	<i>RBK vs. RBM</i> $p = 0,28$
Kopfschlagen	RB $1,9 \pm 0,5$	<i>RB vs. RBK</i> $p = 0,042$
	RBK $1,4 \pm 0,3$	<i>RB vs. RBM</i> $p = 0,019$
	RBM $1,3 \pm 0,3$	<i>RBK vs. RBM</i> $p = 0,08$
Abwehrbewegungen Zunge & Wangen	RB $2,4 \pm 0,4$	<i>RB vs. RBK</i> $p = 0,379$
	RBK $2,2 \pm 0,3$	<i>RB vs. RBM</i> $p = 0,001$
	RBM $1,5 \pm 0,3$	<i>RBK vs. RBM</i> $p = 0,001$
Sedierungsqualität	RB $5,6 \pm 2$	<i>RB vs. RBK</i> $p = 0,037$
	RBK $3,4 \pm 1$	<i>RB vs. RBM</i> $p = 0,019$
	RBM $3,2 \pm 1$	<i>RBK vs. RBM</i> $p = 0,49$

ol die Sedierungsqualität verbessert und die notwendige (zusätzliche) Romifidin-Dosis deutlich reduziert werden konnte.

In der Gruppe RBK wurde den Pferden zusätzlich ein Bolus Ketamin verabreicht und dann in der oben genannten Dosierung dem Dauertropf zugegeben. Die Tiere dieser Gruppe zeigten weniger Kaubewegung und Kopfschlagen während der Operation als Probanden der Kontrollgruppe RB. Sowohl das Kopfschlagen als auch das permanente Kauen auf dem Maulgatter sind als Zeichen der Abwehr von Seiten des sedierten Pferdes gegen die Manipulation in der Maulhöhle zu werten und erschweren eine Extraktion zum Teil erheblich. Ketamin ist ein Antagonist zentraler N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren und sorgt so für eine zentrale Dämpfung durch eine Reduzierung der Glutamat-Ausschüttung (Adams und Werner 1997). Zudem wirkt es auch an Opioidrezeptoren und eine Wirkung an GABA-Rezeptoren wird diskutiert (Adams und Werner 1997). Über diese Wirkmechanismen kommt es zu einer zentral vermittelten reduzierten Sensibilität des Nervus trigeminus, welcher für die sensible Innervation des Kopfes verantwortlich ist (Böhme 2003). Diese partielle Desensibilisierung des Kopfes ist dafür verantwortlich, dass Manipulationen am Kopf besser toleriert und Abwehrbewegungen wie Kopfschlagen und Kaubewegungen reduziert werden. Die Tiere der Gruppe RBK zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe RB einen höheren Ataxiescore, der jedoch mit 1,8 Punkten im klinisch tolerierbaren Bereich lag und nicht zu einer Beeinträchtigung der Extraktionsarbeit im Pferdemaul führte. Bei Ketamin wird sowohl ein gesteigerter als auch ein reduzierter Muskeltonus beschrieben (Löscher 2003). Auch sind spontane Bewegungen ohne äußeren Stimulus möglich (Thurmon 1996). Der veränderte Muskeltonus sowie gelegentliche Spontanbewegungen können eine Erklärung für den höheren Ataxiegrad in dieser Gruppe sein. So zeigten zwei Probanden der Gruppe RBK nach dem Ketamin-Bolus für etwa drei Minuten deutliches Schwanken und leichte Exzitationen.

Bei den Patienten, die zusätzlich Midazolam erhielten, waren ebenfalls weniger Abwehrbewegungen wie Kopfschlagen und Kaubewegungen zu beobachten. Zusätzlich zeigten diese Tiere eine signifikant bessere Toleranz gegenüber dem Einbringen des Maulgatters, sowohl im Vergleich zur Gruppe RB als auch im Vergleich zur Gruppe RBK. Im Gegensatz zum Ketamin ist dieses Ergebnis weniger auf einen direkten analgetischen Effekt sondern eher auf die muskelrelaxierende Wirkung zurückzuführen. Midazolam, als ein Vertreter der Gruppe der Benzodiazepine, ist ein zentral wirkender GABA-Rezeptor-Antagonist (Löscher 2003, Mason 2004). Beim Pferd wird Midazolam vor allem als zentrales Muskelrelaxans eingesetzt. Es wirkt aber auch dosisabhängig sedierend, hypnotisch und anxiolytisch in anderen Spezies (Pieri et al. 1981). Ein ausgeprägter sedierender Effekt fehlt beim adulten Pferd. Als Folge der stark muskelrelaxierenden Wirkung kann es zum unkontrollierten Niedergehen infolge hochgradiger Ataxie kommen (Löscher 2003). Die Standfestigkeit aller Patienten der Gruppe RBM war in der vorliegenden Studie bei der verwendeten Dosierung gegeben. Der höhere Ataxiegrad lässt jedoch auf eine vermehrte Muskelrelaxation der Probanden der Gruppe RBM schließen, jedoch lag hier der Mittelwert bei 1,9 Punkten, einem Wert, der klinisch zu tolerieren war (zur Orientierung: Grad 2=ggr. Ataxie, leichtes Schwanken, Pferd lehnt sich gelegentlich stützend an den Untersuchungsstand).

Die Relaxierung der Kaumuskulatur hat vermutlich zur Folge, dass sowohl das Einbringen des Maulgatters als auch die lange mechanische Öffnung des Mauls besser toleriert wurden als bei den Probanden der Gruppe RB und daher weniger Abwehr von Seiten der Pferde beobachtet wurde. Auch der reduzierte Zungentonus lässt sich über diesen Wirkmechanismus erklären.

In der vorliegenden Studie wurde Midazolam anstatt von Diazepam als Muskelrelaxans verwendet. Pharmakokinetische Daten vom Hund deuten darauf hin, dass Midazolam aufgrund der guten Lipidlöslichkeit einen sehr raschen Wirkungseintritt und aufgrund einer schnellen Metabolisierung eine kurze Wirkungsdauer hat, welche deutlich kürzer ist als die von Diazepam (Pieri 1981, Plumb 2002). Aufgrund der dadurch besseren Steuerbarkeit eignet sich Midazolam somit gut für die Applikation über einen Dauertropf. Midazolam steht in der Verordnung EG 1950/2006 (Positivliste für Equiden) und gehört daher zu den für die Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffen. Es ist eine Wartezeit von 6 Monaten zu beachten (Emmerich und Ungemach 2007).

In allen Gruppen waren zusätzliche Romifidin-Applikationen notwendig, um eine ausreichende Sedierungstiefe während der Extraktion zu erreichen. So wurden im Auswertungszeitraum (90 Minuten) in der Gruppe RBK zusätzlich 0,014 mg/kg (1,4 Boli), in der Gruppe RBM zusätzlich 0,02 mg/kg (2 Boli) und in der Gruppe RB zusätzlich 0,042 mg/kg (4,2 Boli) benötigt. Aus diesem Grund muss diskutiert werden, ob für die Verbesserung des Protokolls die Romifidin-Dosis im Dauertropf um die entsprechende Menge erhöht oder der initial verwendete Bolus angepasst werden sollte.

Eine unerwünschte Nebenwirkung von Morphinderivaten, wie z. B. Butorphanol, sind paradoxe Erregungserscheinungen, die beim Pferd besonders stark ausgeprägt sein können. Dies kann zu Zitterbewegungen im Kopfbereich führen, die dann die Extraktionsqualität verschlechtern. Obwohl die in dieser Studie verwendete Dosierung deutlich unter der üblichen mono-analgetisch notwendigen Dosis lag, kann dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass Empfindlichkeiten am Kopf bei unseren Probanden auf diese Opioid-Nebenwirkung zurückzuführen waren. Daher müssen nachfolgende Untersuchungen klären, ob mit einer Kombination aus Midazolam und Ketamin mit oder ohne Butorphanol eine weitere Verbesserung der Sedierung erreicht werden kann.

Durch den Einsatz von lokalen Anästhesien lässt sich ein Einfluss dieser Blöcke auf die Sedierungsqualität nicht sicher ausschließen. Zudem kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die lokalen Anästhesien immer die volle Blockade erreichten. Da es sich um eine klinische Studie handelte, war der Einsatz von Lidocain zur Verbesserung der Extraktion unbedingt angezeigt. In experimentellen Studien mit definiertem Reiz am Kopf sollte jedoch der differenzierte Einfluss der verwendeten Medikamente in verschiedenen Dosierungen untersucht werden.

Insgesamt konnte die Studie zeigen, dass durch einen Zusatz von Ketamin oder Midazolam in den genannten Dosierungen zusätzlich zu einer Romifidin-Butorphanol-basierten Sedierung die Sedierungsqualität verbessert und die Menge an benötigten $\alpha 2$ -Agonist reduziert werden konnte. Der gesamt-

te Ablauf der Zahnextraktion konnte durch den Zusatz von Ketamin oder Midazolam positiv beeinflusst werden.

Literatur

- Adams H. A. und Werner C. (1997) From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance? *Anaesthetist*, 46, 1026-1042
- Benredouane K., Ringer S. K., Fourel I., Lepage O. M., Portier K. G. und Bettschart-Wolfensberger R. (2011) Comparison of xylazine-butorphanol and xylazine-morphine-ketamine infusions in horses undergoing a standing surgery. *Vet. Rec.* 169, 364-367
- Böhme G. (2003) Gehirnnerven. In: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4*. Nickel, Schummer, Seiferle (Hrsg). Parey Blackwell Verlag, Berlin, 4. Auflage, 250-287
- Clark J. O. und Clark T. P. (1999) Analgesia. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 15, 705-723
- Clarke K. W. und Paton B. S. (1988) Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet. J.* 20, 331-334
- Emmerich I. U. und Ungemach F. R. (2007) „Positivliste“ für Equiden. *Tierärztl. Prax. G* 35, 304-312
- Fielding C. L., Brumbaugh G. W., Matthews N. S., Peck K. E. und Rousel A. J. (2006) Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *Am. J. Vet. Res.* 67, 1484-1490
- Freeman S. L. und England G. C. (2000) Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet. Rec.* 147, 507-511
- Garcia-Villar R., Toutain P. L., Alvinerie M. und Ruckebusch Y. (1981) The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 4, 87-92
- Grimrud K. N., Mama K. R., Thomasy S. M. und Stanley S. D. (2009) Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Vet. J.* 41, 361-365
- Hall L. W., Clarke K. W. und Trim C. M. (2001) Anaesthesia of the dog. In: *Veterinary Anaesthesia*. LW Hall, KW Clarke, CM Trim (Hrsg). WB Saunders Verlag, London (UK), 10. Auflage, 385-439
- Hopster K., Iversen C., Rohn K., Schiemann V. und Ohnesorge B. (2008) Influence of the combination of butorphanol and detomidine within premedication on the preoperative sedations score, the intraoperative cardiovascular situation and the early recovery period in horses. *Pferdeheilkunde* 24, 775-785
- Johnston G. M. und Steffey E. (1995) Confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF). *Vet. Surg.* 24, 518-519
- Lankveld D. P., Driessen B., Soma L. R., Moate P. J., Rudy J., Uboh C. E., van Dijk P. und Hellebrekers L. J. (2006) Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 29, 477-488
- Löscher W. (2003) Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. W. Löscher, F. R. Ungemach, R. Kroker, (Hrsg). Parey Blackwell Verlag, Berlin, 55-108
- Mason D. E. (2004) Anesthetics, tranquilizers and opioid analgesics. In: *Equine Clinical Pharmacology*. J. J. Bertone, L. J. I. Horspool (Hrsg), WB Saunders Verlag, London (UK), 1. Auflage, 267-310
- Muir W. W. und Hubbell J. A. (2009) Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. W. W. Muir, J. A. Hubbell (Hrsg), Saunders Elsevier Verlag, St. Louis, Missouri, 2. Auflage, 631-646
- Peterbauer C., Larenza P. M., Knobloch M., Theurillat R., Thormann W., Mevissen M. und Spadavecchia C. (2008) Effects of a low dose infusion of racemic and S-ketamine on the nociceptive withdrawal reflex in standing ponies. *Vet. Anaesth. Analg.* 35, 414-423
- Pieri L., Schaffner R., Scherschlicht R., Polc P., Sepinwall J., Davidson A., Mohler H., Cumin R., Da Prada M., Burkard W. P., Keller H. H., Müller R. K., Gerold M., Pieri M., Cook L. und Haefely W. (1981) Pharmacology of midazolam. *Arzneimittelforschung* 31, 2180-2201
- Plumb D. C. (2002) *Veterinary Drug Handbook*. PharmaVet Publishing, White Bear Lake Verlag (USA), 4. Auflage, 925-943
- Stoll M. (2010) Sedierung und Anästhesie im Rahmen der Zahnbehandlung. In: *Lehrbuch der Zahnheilkunde beim Pferd*. C. Vogt (Hrsg), Schattauer Verlag, Berlin, 113-124
- Taylor P. M., Browning A. P. und Harris C. P. (1988) Detomidin-butorphanol sedation in equine clinical practise. *Vet. Rec.* 123, 388-390
- Thurmon J. C., Tranquilli W. J. und Benson G. J. (1996) Injectable Anesthetics. In: *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. C. J. Thurmon, W. J. Tranquilli, G. J. Benson (Hrsg), Williams & Wilkins Verlag, Maryland (USA), 3. Auflage, 210-240
- Tremaine W. H. (2009) Dental Extraction. In: *Current Therapy in Equine Medicine*. N. E. Robinson, K. A. Sprayberry (Hrsg), Saunders Verlag, St. Louis, 6. Auflage, 339-344
- Wagner A. E., Mama K. R., Contino E. K., Ferris D. J. und Kawcak C. E. (2011) Evaluation of sedation and analgesia in standing horses after administration of xylazine, butorphanol, and subanesthetic doses of ketamine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238, 1629-1633
- Wojtasiak-Wypart M., Soma L. R., Rudy J. A., Uboh C. E., Boston R. C. und Driessen B. (2012) Pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects of romifidine hydrochloride in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* Epub ahead of print

Dr. Klaus Hopster
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Klinik für Pferde
Bünteweg 9
30559 Hannover
klaus.hopster@tiho-hannover.de