

EINE INTRAVENÖSE INJEKTIONSNAKROSE MIT KETAMIN/XYLAZIN/PROPOFOL BEIM HUND

Nuh KILIÇ* Serdar PAŞA** Kamil SEYREK*** Necdet GÜZEL*

Köpeklerde Ketamin/Xylazin/Propofol'le intravenöz enjeksiyon anestezisi

Özet: Bu çalışmada, köpekte 3 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar®-50) ve 1mg/kg Xylazin (Rompun®) intravenöz yolla uygulanarak premedikasyon sağlanmıştır. Anestezinin devamı için 3mg/kg Propofol intravenöz olarak yapılmıştır. Çalışma materyalini 10 tane köpek oluşturdu. Anestezi öncesi ve anestezi sırasında hayvanlardan kan örnekleri alınarak klinik parametreler, hemogram ve bazı kan serum değerleri incelendi. Solunum frekansı, kalp frekansı ve vücut ısısında anestezi sırasında anestezi öncesine göre azalma ($p<0.01$) istatistiki açıdan önemli bulunmuştur.

Yine eritrosit ve kreatinin değerlerinde anestezi öncesine göre anestezi esnasında istatistiki bir değişiklik ($p<0.05$) gözlenmiştir. Ketamin/Xylazin/Propofol kombinasyonunun sedatif ve analjezik etkisi oldukça güçlü bulunmuştur. Tüm hayvanlarda mükemmel bir kas gevşemesi sağlanmış ve ağırlı manipulasyonlara karşı hayvanlarda reaksiyon göstermediği tesbit edilmiştir. Sonuç olarak bu kombinasyonun köpeklerde kullanılmasıyla komplikasyondan uzak bir anestezi sağladığı görülmüştür.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wurde beim Hund eine Prämedikation mit 3 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar®-50) und 1 mg/kg Xylazin (Rompun®) aus einer Mischspritze intravenös durchgeführt. Zur Fortführung der Anästhesie wurden 3 mg/kg Propofol intravenös verabreicht. Für das Versuchsvorhaben wurden insgesamt 10 Hunde eingesetzt. Vor- und während der Anästhesie wurde bei allen Tieren Blutproben entnommen, um labor diagnostische (die Elektrolyte und das Blutbild) und klinisch-chemische (die Leberwerte, Nierenwerte) Untersuchungsparameter auszuwerten. Die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und die Körperkerntemperatur während der Operation zeigten ein signifikanten Abfall ($p<0.01$) zum Ausgangswert. Auch die Erythrozyten und Kreatinin veränderten sich auf signifikanter Weise während der Anästhesie ($p<0.05$). Die sedative und analgetische Komponente der Ketamin/Xylazin/Propofol Kombination war sehr ausgeprägt. Alle Tiere waren besonders ausgezeichnet relaxiert und zeigten keine Reaktionen auf schmerzhaft Manipulationen. Die klinischen und laborchemischen Untersuchungen zeigten, daß dieser Art der Anästhesie beim Hund ohne Komplikationen durchzuführen ist.

* Chirurgische Abteilung der tierärztlichen Fakultät der Adnan Menderes Universität, Aydın

** Abteilung für Innere Medizin der tierärztlichen Fakultät der Adnan Menderes Universität, Aydın

*** Abteilung für Biochemie der tierärztlichen Fakultät der Adnan Menderes Universität, Aydın

Einleitung

Ketamin führt zum Zustand der dissoziativen Anästhesie, die durch Analgesie, oberflächlichen Schlaf und Katalepsie gekennzeichnet ist. Das zentrale Nervensystem (ZNS) wird funktionell gespalten. Wahrscheinlich dämpft es das thalamokortikale Zentrum, während das retikulomotorische und das limbische System stimuliert wird. Diese Stimulation kann zu Anfällen führen (1, 6). Durch das Ketamin wird der zentrale Sympathikotonus gesteigert. Dies führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumen, des mittleren arteriellen Druckes (10, 12). Nach intravenöser Gabe von 10 mg/kg Ketamin beim Hund wurden Atemfrequenz und Atemminutenvolumen gesenkt, während das Atemzugvolumen unverändert blieb (18). Ketamin führt bei ausreichend hoher Dosierung zu gesteigertem Muskeltonus. Husten-, Schluck- und Lidreflex bleiben erhalten. Es wird sowohl Hypothermie durch Dämpfung des Thermoregulationszentrums, als auch Hyperthermie als Folge der gesteigerten Muskelaktivität festgestellt. Für Ketamin steht derzeit kein zuverlässiger Antagonist zur Verfügung (1, 6, 10, 12, 18).

Xylazin wurde 1962 in Deutschland synthetisiert. Seine pharmakologischen Wirkungsqualitäten waren zunächst nicht einfach einzuordnen und zu erklären. Erst die nachträgliche Zuordnung zu den α_2 -Adrenorezeptoragonisten machte seine Wirkungen besser verständlich (1, 5, 11, 13).

Xylazin wirkt sedativ-hypnotisch und muskelrelaxierend. Seine analgetischen Eigenschaften sind tierartlich unterschiedlich, sie sollten vor allem im visceralen Bereich ausgeprägt sein. Die kardiovaskulären Wirkungen können sehr unterschiedlich sein, da sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus beeinflusst werden können. Xylazin bewirkt eine Verlangsamung der Herzfrequenz bis hin zum partiellen AV-Block ersten Grades. Ein initialer Blutdruckanstieg wird gefolgt von einer hypotensiven Phase. Die Atemdepression ist dosisabhängig ausgeprägt (3, 5, 11, 13, 14, 16).

Das Ultrakurzhypnotikum Propofol bewirkt keine Analgesie (2, 7). Propofol überwindet aufgrund seiner hohen Lipophilie schnell die Blut-Hirnschranke. Nach intravenöser Gabe von 6 mg/kg verlieren Hunde nach durchschnittlich 18,7 Sekunden das Stehvermögen. Durchschnittlich 7 Minuten und 18 Sekunden nach der Applikation können sie wieder den Kopf heben (7, 10). Die kurze Wirkungsdauer und das schnelle Wiedererwachen ohne Nachschlaf sind auf die rasche Rückverteilung der Substanz aus dem ZNS in andere Gewebe und die schnelle Metabolisierung aus dem Plasma zurückzuführen (2, 17).

Propofol bewirkt eine Dämpfung des ZNS, indem es die hemmende Wirkung des Neurotransmitters GABA steigert. Die Auswirkungen von Propofol auf das Kreislaufsystem sind gering. Durch Reduktion der Kontraktilität des Myokards sowie arterielle und venöse Vasodilatation kann es eine geringgradige systemische Hypotension hervorrufen. Über Stimulation der Barorezeptoren wird die Herzfrequenz gesteigert. Nach der intravenösen Narkoseeinleitung mit Propofol wird bei einigen Patienten ein ca. einminütiger Atemstillstand beobachtet (2, 4, 7, 10, 13, 17). Die Atemfrequenz sinkt nach Hyperventilation während der Narkose auf ca. 30 Atemzüge pro Minute ab (10, 13, 15, 17). Fodor et al. (4) beobachten

zeitweise Atemfrequenzen unter 10/min.

Etwa zwei Drittel der Hunde zeigen nach intravenöser Gabe von 6 mg/kg Propofol eine zufriedenstellende Muskelrelaxation (1, 13). Leber, Nierenfunktion und Kortisol synthese werden nicht beeinflusst (10). Kramer et al. (9) berichten von motorischen Krampfanfällen in der Aufwachphase nach Propofolnarkosen. Der genaue Mechanismus dieser tonisch-klonischen Krämpfe ist nicht bekannt.

Propofol ist ein reines Hypnotikum, es hat keine klinisch relevanten analgetischen Eigenschaften. Ist eine Schmerzausschaltung notwendig, muß diese durch die zusätzliche Applikation eines Analgetikums (z. B. Ketamin, Medetomidin, Fentanyl) erfolgen (1, 10, 13).

Material und Methoden

Die Untersuchung wurde an 10 klinisch gesunden Hunden (4 weiblich, 6 männlich) im Durchschnittsalter von 3 Jahren (1 Jahre bis 5 Jahre) vorgenommen. 12 Stunden vor der Operation wurden die Tiere in Einzelboxen untergebracht und nüchtern gesetzt. Am Tag der Operation wurde den Tieren über einen venösen Zugang eine Prämedikation mit 3 mg/kg Ketamin hydrochlorid (Ketalar®-50) und 1 mg/kg Xylazin aus einer Mischspritze zugeführt. Zur Fortführung der Anästhesie wurden Propofol 3 mg/kg intravenös verabreicht. Vor der Prämedikation und 15 Minuten später nach der Anästhesie wurde von allen Tieren Blut entnommen, um labor diagnostische (die Elektrolyte und das Blutbild) und klinisch-chemische (die Leberwerte, Nierenwerte) Untersuchungsparameter auszuwerten. Die serologischen Untersuchungen wurden mit einem Analyzengerät (Microlab 200 Photometre, Merck) ermittelt.

Die rechnerische Aufbereitung des Datenmaterials erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS® (Statistical Package for the Social Science, Version 10.0). Für alle untersuchten Parameter wurden der arithmetische Mittelwert, der Medianwert und die Standardfehler errechnet. Unterschiede der einzelnen Meßparameter wurden mit Hilfe vom t-Test für abhängigen Stichproben errechnet.

Ergebnisse

Durchschnittlich 1 Minute nach erfolgter i.v. Applikation von Ketamin/Xylazin haben die Patienten ihr Standvermögen verloren. Nach der Verabreichung dieser Kombination wurde bei allen Tieren eine mittel- bis hoch gradige Sedation beobachtet. Die Ketamin/Xylazin/Propofol Kombination bewirkte bei allen Tieren die Bildung der Anästhesie, die ungefähr eine Stunde dauerte. Bei allen Patienten waren Lidschlag- und Analreflex über die gesamte Narkosedauer auslösbar. Der Zwischenzehenreflex war 5 Minuten nach Anflutung des Propofols nicht mehr auslösbar und trat im Durchschnitt 35 Minuten nach der Injektion wieder auf. Erbrechen, verstärkter Speichelfluß, Zyanose der Zungenschleimhaut oder Exitationen konnten in keinem Fall beobachtet werden. Während der Anästhesie beobachtete man eine gute Analgesie und Muskelrelaxation. Schmerzreaktionen aufgrund der Injektion konnten in keinem Fall beobachtet werden. Nach der Verabreichung von Ketamin/Xylazin trat bei 2 Tieren eine transiente Apnoe auf,

die 30 bis 60 Sekunden dauerte, ein therapeutisches Eingreifen nicht notwendig machte. Die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und die Körperkerntemperatur während der Operation zeigten einen signifikanten Abfall ($p < 0.01$) zum Ausgangswert. Im Vergleich zum Vorwert veränderten sich die Werte von Erythrozyten und Kreatinin während der Anästhesie ($p < 0.05$) im Referenzbereich.

Tabelle 1. Tabellarische Darstellung der klinischen Parameter, des Blutbildes sowie der klinisch-chemischen Laborparameter im Blutserum vor der OP. und während der OP. (\bar{x} =Mittelwert, S_x =Standardfehler).

n=10	vor der OP (Vorwert). X±Sx	während der OP. X±Sx	p
Atemfrequenz (min ⁻¹)	24.7±3.93	12.5±0.34	**
Körperkerntemperatur (°C)	38.19±0.15	37.68±0.16	**
Herzfrequenz (min ⁻¹)	99.4±5.19	58.4±3.42	**
Leukozytenzahl (10 ³ /mm ³)	8.67±1.41	7.87±1.35	
Erythrozytenzahl (10 ⁶ /mm ³)	7.51±0.31	5.86±0.33	*
Hämoglobin (g/dl)	14.12±0.78	13.6±0.72	
Hämatokrit (%)	43.3±1.1.13	41.0±1.03	
Glukose	99.43±4.48	109.34±6.88	
AST (U/L)	32.3±4.35	41.6±4.11	
ALT (U/L)	33.8±3.57	36.8±4.97	
Albumine (mg/dl)	3.25±0.10	2.92±0.13	
Gesamtprotein	5.06±0.34	4.68±0.33	
Kreatinin (mg/dl)	0.70±0.02	0.86±0.02	*

* $p < 0.05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit <5%, signifikant)

** $p < 0.01$ (Irrtumswahrscheinlichkeit <1%, hochsignifikant)

Diskussion

Der Wirkungseintritt von Propofol erfolgt sehr rasch und ohne Exzitationserscheinungen. Die Wirkdauer ist durch eine schnelle Metabolisierung sehr kurz. Die Aufwachphase ist exzitationslos und vollständig. Dieser Wirkungseintritt wird bereits von vielen Autoren (1, 7, 13, 15) bestätigt.

Die Anästhesie ausschliesslich mit Propofol ist nur bei wenig schmerzhaften Untersuchungen empfehlenswert, so können Röntgenaufnahmen angefertigt oder Zahnstein entfernt werden.

Bei der Durchführung schmerzhafter Eingriffe ist die Ergänzung einer analgetischen Komponente notwendig. Eine sedativ-analgetische Prämedikation bewirkt eine notwendige Schmerzausschaltung und durch ihren sedativen Effekt senkt es den Propofolbedarf. Unter diesem Anestesieregime können schmerzhafte Verbandwechsel, Wundbehandlungen, Repositionen von Luxationen, Punktionen, Myelographien und ähnliches durchgeführt werden (1, 2, 4, 10, 11). In vorliegender Arbeit wurde Propofol Mit Ketamin und Xylazin kombiniert.

Während der Anästhesie war die Herzfrequenz fast auf die Hälfte des Ausgangsniveaus gefallen. Scabell (15) fand gleichfalls nach intravenöser Gabe von Medetomidin und Propofol eine signifikant gesenkte Herzfrequenz. Er weist darauf hin, dass der herzfrequenzsteigernde Effekt von Propofol durch Medetomidin überdeckt wird. Die Atemfrequenz fiel während der Anästhesie signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau herab. Die stark atemdepressive Wirkung der α_2 - Adrenorezeptor-Agonisten und des Propofol ist bereits im Schrifttum hinreichend beschrieben (1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 13, 16). Unmittelbar nach Einleitung der Narkose werden Apnoephasen bis zu 45 Sekunden beschrieben, wie sie auch in der vorliegenden Untersuchung beobachtet wurde.

Der signifikante Abfall der Rektaltemperatur, die besonders bei kleinen Hunden bis zum Untersuchungsende besonders deutlich ausgeprägt war, wird auch von anderen Untersuchern beschrieben (1-5, 7, 10, 13, 15, 17).

Erythrozytenwerte bleiben während der Anästhesie signifikant unter den Vorwert, die aber im physiologischen Referenzbereich liegen.

Kreatinin ist ein Produkt des endogenen Muskelstoffwechsels. Es wird gebildet aus Kreatin und Phosphokreatin. Die Serumkonzentration steht in gewisser Beziehung zur Muskelmasse des Individuums. Kreatinin hat gegenüber dem Harnstoff den Vorteil, daß es nicht nahrungsabhängig ist und auch vom endogenen Proteinmetabolismus nicht beeinflusst wird (8). Auch die Kreatininwerte steigen in unserer Arbeit signifikant. Aber die Werte liegen im oberen Referenzbereich.

Man kann somit sagen, dass die Leber- und Nierenfunktion wird durch Anästhetika, die in dieser Forschungsarbeit verwendet wurden, bei therapeutischer Dosierung nicht beeinträchtigt werden.

Mit der Kombination Ketamin, Xylazin und Propofol setzte bei allen Tieren eine schnelle exzitationslose Anästhesie ein. Die klinischen und laborchemischen Untersuchungen zeigten, daß diese Art der Anästhesie beim Hund ohne Komplikationen verlaufen.

Literaturverzeichnis

1. Alef, M., Schmidt-Oechterning, G.U. (1993): Injektionsanaesthesie für kurze Eingriffe. In: Schmidt Oechterning GU, Alef M (Hrsg): Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie und Intensivtherapie. 34-45, Paul Parey Verlag, Berlin.
2. Bronson, K.R., Gross, M.E. (1994): Propofol in veterinary medicine. JAVMA, 204, 1888-1890.
3. Day, T.H., Muir, W.W. (1993): Alpha 2-Adrenergik receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. Am. J. Vet. Res., 54, 136-141.

4. **Fodor, G., Kaser-Hotz, B., Kuhn, D. (1992):** Erfahrungen mit Propofol als Injektionsnarkotikum bei der Strahlentherapie von Hund und Katze. *Tierärztl. Prax.*, 24, 62-67.
5. **Green, S.A., Thurmon, J.C (1988):** Xylazine- a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 11, 295-313.
6. **Haskins, S.C., Farver, T.B., Patz, J.D (1985):** Ketamin in dogs. *Am J. Vet. Res.*, 46, 1855-1860.
7. **Jones, R.S. (1990) :** Propofol anesthesia in the dog and cat. *Vet. Ann.*, 30, 200-202.
8. **Kraft, W., Dürr, U.M. (1995):** Klinische Labordiagnostik für die Tiermedizin. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
9. **Kramer, S., Engelka, A., Nolte, I., (1995):** Motorische Krampfanfälle unter Propofolanästhesie beim Hund. *Kleintierpraxis*, 40, 181-192.
10. **Larsen, R. (1995):** Intravenöse Anästhesie. In: Larsen R. (Hrsg.): Anästhesie, 3. Aufl, 229-254, Urban und Schwarzenberg, München, Wien.
11. **Löscher, W., Ungemach, F.R., Kroker, R. (1994):** Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Paul Parey Verlag.
12. **Muir, W.W., Hubbel, J.A.E. (1988):** Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 49, 530-534.
13. **Paddleford, R.R., Erhardt, W. (1992):** Anaesthesie bei Kleintieren. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
14. **Ruffalo, R.R. (1985):** Distribution and funktion of peripheral alpha-adrenoreceptors in the cardiovascular system. *Pharm. Biochem. Behav.*, 22, 827-833.
15. **Scabell, P. (1998):** Untersuchungen zur anästhetischen Potenz verschiedener Medetomidinkombinationen beim Hund. *Vet. Med. Diss.*, München.
16. **Schmidt-Oechterning, G.U., Becker, K. (1992):** Alte und neue α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten. *Tierärztl. Prax.*, 20, 447-458.
17. **Smith, J.A., Gaynor, J.S., Bednarski, R.M., Muir, W.W- (1993):** Adverse effects of administration of propofol with various prae-anesthetic regimes in dogs. *JAVMA*, 202, 1111-1115.
18. **Wright, M (1982):** Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *JAVMA*, 180 (2).