

KETAMIN/MEDETOMIDIN-ANÄSTHESIE BEIM HAMSTER

Nuh KILIÇ* Sami ÖZCAN** Julia HENKE***

Geliş Tarihi : 22.10.2001

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wurde die Kombination von Ketamin und Medetomidin zur Anästhesie beim Hamster hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen untersucht. Die Hamster (n=20) erhalten 60 mg/kg Ketamin (Narketan®10, Chassot) und 0,25 mg/kg Medetomidin (Domitor®, Smith-Kline Beechem) mit einer Mischspritze intraperitoneal. Außerdem wurde notfallmäßig bei lebensbedrohlichen Situationen (Temperaturabfall, stark erniedrigte Atemfrequenz, drohendes Kreislaufversagen) Atipamezol (Antisedan®, Pfizer) bei allen Tieren 1,75 mg/kg intraperitoneal eingesetzt. Zur Auswertung kamen folgende klinische Parameter: Atemfrequenz, Pulsfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Körperkerntemperatur, Analgesie und Anästhesietiefe. Die Atemfrequenz, die Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung und die Körpertemperatur während der Operation zeigt ein signifikanter Abfall ($p < 0.05$) zum Ausgangswert. Die analgetische Wirkung Medetomidin/Ketamin-Kombination scheint aufgrund der bei den Schmerzreizen beobachteten Reaktionen für grössere und sehr schmerzhafte chirurgische Eingriffe nicht ausreichend zu sein.

Die klinische Untersuchungen zeigten, daß diese Art der Anästhesie beim Hamster geeignet ist, chirurgische Eingriffe durchzuführen und dabei eine bestimmte Sicherheit durch die Teilantagonisierung der atemdepressiven Wirkungen der Medetomidin gewährleistet. Als auffälligste Nebenwirkung zeigte sich eine ausgeprägte Atemdepression und Hypothermie.

Schlüsselwörter: Hamster, anästhesie, medetomidin, ketamin.

Hamsterde Ketamin/Medetomidin Anestezisi

Özet: Bu çalışmada, Ketamin-Medetomidin anestezisinin hamsterde etkileri ve yan etkileri araştırıldı. Hamsterlere (n=20) bir enjektörde karıştırılarak 60 mg/kg Ketamin (Narketan®10, Chassot) ve 0,25 mg/kg Medetomidin (Domitor®, Smith Kline Beechem) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Ayrıca anestezisi esnasında ortaya çıkan yaşamı tehdit eden durumlarda (hipotermi, solunum frekansının çok azalması, dolaşım kollapsı) acilen tüm hayvanlarda intraperitoneal olarak Atipemazol (Antisedan®, Pfizer) 1,75 mg/kg dozunda uygulandı. Anestezisi esnasında solunum ve kalp frekansı, perifer O₂-saturasyonu, vücut ısısı, analjezik etki ve anestezisi derinliği gibi klinik parametreler değerlendirildi. Solunum frekansı, kalp frekansı, perifer O₂-saturasyonu ve vücut ısısında anestezisi esnasında istatistiki azalmalar görüldü ($p < 0.05$). Medetomidin-Ketamin kombinasyonunun analjezik etkisi büyük ve ağırlı cerrahi uygulamalar için yeterli bulunmamıştır.

Sonuç olarak, bu tür anestezisi hamsterlerde cerrahi uygulamaları için uygun bulundu ve Medetomidinin oluşturduğu solunum depresyonunun Atipemazol ile antagonize edilebilmesi güvenli bir anestezik kombinasyon olarak değerlendirildi. Bu kombinasyonun oluşturduğu en önemli yan etki solunum depresyonu ve rektal ısıda görülen düşüş olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hamster, anestezisi, medetomidin, ketamin

EINLEITUNG: Die unbeabsichtigte Hypothermie ist vor allem bei kleinen Tieren wie Nagern und Ziervögeln, eine der häufigsten Ursachen zur Todesfälle während oder nach der Narkosen^{1,2}. Die kleine Tiere verlieren schnell Wärme, da mit abnehmender Größe die Körperoberfläche im Verhältnis zur Körpermasse zunimmt. Besonders geben Ratten und Mäuse über ihren unbehaarten Schwanz, die Pfoten und die Ohren Körperwärme ab. Auch kann die Applikation von nicht erwärmten Infusionslösungen während der Operation die Körpertemperatur beeinträchtigen^{3,4}. Auch bei ordnungsgemäßem Einsatz von Anästhetika kommt es ebenfalls zum Abfall der Körpertemperatur, da Regulationsmechanismen wie Zittern und Piloerektion gehindert werden. Wird der ganze Prozeß frühzeitig durch den Monitoring erkannt und entsprechend

gegengesteuert, ist die Prognose allerdings günstig^{2,5}. Eine unter der Norm liegende Körpertemperatur verursacht eine reduzierte Metabolisierungsleistung der Leber, verminderte Nierenfunktion und geringere Herzaktivität^{5,6}. Der Bedarf an Anästhetika wurde damit vermindert, also werden auch früher tiefere Anästhesiestadien erreicht als unter normalen Umständen^{7,8}.

Ketamin ist ein chemisch den Halluzinogenen nahestehendes Phencyclinderivat und erzeugt eine dissoziative Anästhesie, einen Zustand, in dem die Tiere von ihrer Umgebung abgekoppelt erscheinen, ohne daß ein normaler Schlafzustand eintritt. Diese geht mit einer ausgeprägten Analgesie einher, die gegenüber somatischen Schmerzen stärker als gegenüber viszerale Schmerzen ausgeprägt ist.

* Chirurgische abteilung der tierärztlichen Fakultät der Adnan Menderes Universität, Aydın-TÜRKEI

** Abteilung für Anatomie der tierärztlichen Fakultät der Kafkas Universität, Kars-TÜRKEI

*** Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TU, München-DEUTSCHLAND

Ketamin verursacht als alleiniges Narkosemittel eine Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems, wobei Herzfrequenz und mittlerer Blutdruck ansteigen. Eine dosisabhängige Atemdepression nach Ketamingabe ist zu verzeichnen, die mit charakteristischen Änderungen des Atemrhythmus einhergehen kann. Neben Phasen mit vertieften Atemzügen und Abnahme der Frequenz sowie kurzzeitigen apnoeischen Phasen zeigen sich auch Phasen mit seufzerartigen Inspirationen⁸⁻¹⁰. Ketamin bewirkt keine Muskelrelaxation, sondern führt im Gegenteil zu erhöhtem Muskeltonus und zu tonisch klonischen Krämpfen sowie unkontrollierten Spontanbewegungen, was die Kombination mit einer muskelrelaxierend und sedativ wirkenden Substanz erfordert. Dafür kommen α_2 -Adrenorezeptoragonisten, Benzodiazepine sowie Phenothiazinen in Frage⁹⁻¹¹.

Medetomidin gilt pharmakologisch als potenter, selektiver und spezifischer α_2 -Adrenorezeptor-Agonist sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems¹². Die Wirkung von Medetomidin tritt nach intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Applikation ein, während eine orale Verabreichung wegen des starken Erste-Phase-Metabolismus in der Leber nicht zum gewünschten Erfolg führt¹³⁻¹⁵. Durch Stimulation prä- und postsynaptischer α_2 -Adrenorezeptoren im Zentralnervensystem soll die Substanz eine Sedation, Muskelrelaxation und Analgesie bewirken^{12,15,16}. Die durch Medetomidin bewirkte Anxiolyse, Sedation und Analgesie ist dosisabhängig und hält je nach Tierart zwischen einer und eineinhalb Stunden an. Bei höheren Dosierungen verlängert sich jedoch nur die Wirkdauer, aber nicht die Sedationstiefe¹²⁻¹⁴.

Die bedeutendsten Nebenwirkungen der α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten sind ihre Effekte auf das Herz-Kreislauf-System. Durch Angriff der Pharmaka an α_2 -Rezeptoren peripherer Gefäße kommt es zur Vasokonstriktion und damit zu einem initialen Blutdruckanstieg. Dieser wird von einem zentral vermittelten Abfall des Druckes gefolgt. Dauer und Stärke dieser Schwankungen variieren abhängig von der Art des Pharmakas, der Applikationsweise und der Tierart¹⁷⁻²¹. Atipamezol wird zur Antagonisierung sowohl einer medetomidin-induzierter Sedation und damit verbundenen Nebeneffekte bei Haus- und Labortieren als auch einer xylazin-induzierten Sedation eingesetzt²¹⁻²⁴.

Ziel der vorliegenden Studien soll es sein, die Kombinationen von Ketamin und Medetomidin hinsichtlich ihrer klinischen Einsatzmöglichkeiten bei Hamstern zu untersuchen.

MATERIAL UND METHODEN

Die experimentelle Arbeit wurde im Institut für Experimentelle Chirurgie durchgeführt. Für das Versuchsvorhaben wurden insgesamt 20 Syrische Goldhamster mit Gewichten zwischen 124-161 gr eingesetzt. Die Hamster wurden bei konventioneller Haltung in einem klimatisierten Raum bei einer Temperatur von 20-23°C und einen relativen Luftfeuchte von 60-70% in Makrolon®-Käfigen Typ III einzeln gehalten. Die Einstreu wurde zweimal wöchentlich sowie nach Bedarf gewechselt. Trinkwasser aus Flaschentränken und Futter (Altromin 1324, Alleinfuttermittel für die Haltung von Ratte und Maus, Fa. Altromin) standen ad libitum zur Verfügung. In dem fensterlosen Raum wurde der Tag-Nacht-Rhythmus über ein automatisches Beleuchtungsprogramm geregelt, in dem jeweils 12 Stunden Licht und Dunkelheit abwechseln.

Die Hamster erhielten 200 mg/kg Ketamin und 0,25 mg/kg Medetomidin mit einer Mischspritze intraperitoneal. Außerdem wurde notfallmäßig bei lebensbedrohlichen Situationen (Temperaturabfall, stark erniedrigte Atemfrequenz, drohendes Kreislaufversagen) Atipamezol (Antisedan®, Pfizer) bei allen Versuchsgruppen 1,75 mg/kg i.p. eingesetzt.

Nach Injektion der Anästhetika wurden die Tiere in den Makrolonkäfig zurückgesetzt und untersucht, wann ein Ausfall des Stellreflexes festzustellen ist. Die Zeit ab Injektion bis zum Ausfall des Stellreflexes wurde als Einschlafzeit notiert. Nach Erlöschen des Stellreflexes wurden die Tiere auf eine Wärmeplatte in Seitenlage gebracht und Augensalbe appliziert. Im Anschluß daran wurde das Pulsoximeter (Biox™ Handoximeter 3775, Fa. Ohmeda, Erlangen) an eine der Hinterpfoten angelegt. Zu den Zeitpunkten 5-95' alle 10 Minuten wurden die klinische Parameter (Herz- und Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung sowie die rektale Körpertemperatur) und der Reflexstatus (Stellreflex, Zwischenzehenreflexe vorne und hinten) ermittelt. In den Versuchsgruppen erfolgen Messungen so lange, bis der Stellreflex wieder vorhanden ist. Dieser Wert wurde danach als Aufwachzeit im Protokollblatt vermerkt.

Die Atemfrequenz wurde durch Auszählen der Atembewegungen der Tiere über eine Minute festgestellt. Pulsfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung wurde durch das Anlegen des Pulsoximeters registriert. Die Bestimmung der Körperkerntemperatur erfolgte über ein rektal eingeführtes elektronisches Thermometer (Maximalthermometer, Modell 5198, Hartmann) mit

Tabelle 1. Verlauf der klinischen Parameter vor-und während der Anästhesie.
Tablo 1. Anestezi öncesi ve anestezi sırasında klinik parametrelerin seyri.

Phase (Min.) (n=20)	Körpertemperatur	Atemfrequenz	Pulsfrequenz	Periphere O ₂ -sättigung
	X±Sx	X±Sx	X±Sx	X±Sx
0	37,5±0,556	82,50±6,58	350±39,98	95±4,32
5	35,955±1,10**	43,20±4,56**	134,70±27,56**	78,90±6,98**
15	36,36±1,19*	45,60±3,25**	149,50±36,58**	78,80±7,32**
25	36,81±1,17*	42,60±4,98**	149,30±38,84**	81,80±7,655**
35	36,66±1,53*	43,20±6,85**	119,80±19,97**	78,90±9,65**
45	36,89±1,22*	44,67±7,32**	137,33±28,47**	79,78±8,57**
55	37,22±1,39*	42,00±9,25**	146,80±32,58**	79,90±9,54**
65	37,44±2,31	65,40±6,552**	119,80±14,25**	82,20±10,98*
75	36,60±0,95*	45,60±3,25**	149,60±35,58**	85,20±6,25*
85	37,40±0,32	78,00±9,25	148,00±38,54**	85,50±4,36*
95	37,90±0,58*	120,00±12,23**	176,00±27,12**	87,00±7,255*

* p<0.05 signifikanter Unterschied zum Vorwert

** p<0.01 signifikanter Unterschied zum Vorwert

einem Meßbereich von 32,0 bis 43,0. Zur Bestimmung der Anästhetietiefe wurden Stellreflex und Zwischenzehenreflex überprüft. Der Stellreflex gilt so lange als positiv, wie sich die Tiere selbständig aus der Rückenlage in Bauchlage drehen können. Der Zwischenzehenreflex ist positiv, wenn das Zwickeln mit einer Moskitoklemme in den Zwischenzehenbereich ein Zucken der Gliedmaße bewirkt.

ERGEBNISSE

Der Stellreflex fällt bei den Tieren 6,2 Min. nach der Injektion aus. Die Dauer des Stellreflexausfalls war 73 Min. Bei den Tieren fallen der Zwischenzehenreflex vorne 4,6 Min. nach der Injektion aus. Der Ausfall dieses Reflexes dauert 47 Min. Gleichfalls fällt der Zwischenzehenreflex hinten 9,6 Min. nach der Injektion aus. Es dauert ungefähr 41 Min.. Nach einem kontinuierlichen Abstieg erreicht die Körpertemperatur im 55 Min. mit 37,22°C den Referenzbereich. Nach einem schwankenden Verlauf bleibt der Wert mit 37,90°C am Ende der Narkose über dem Ausgangswert. Ab der 5 Min. 2 bis zum 55 Min. läuft die Atemfrequenz kontinuierlich im unteren Referenzbereich und zeigen einen hochsignifikanten Unterschied zum Ausgangswert. Nach einem schwankenden Anstieg bleiben die Werte am Ende der Narkose deutlich über dem Ausgangswert und damit liegt im oberen Referenzbereich. Die Pulsfrequenz liegt im Mittel mit 78,9 f/Min. am Anfang der Narkose deutlich unter dem Referenzbereich und

unterscheiden sich signifikant zum Ausgangswert. Nach dem schwankenden Verlauf sinkt die Pulsfrequenz in G2 ab der 75 Min. ständig ab. Die Werte liegen in den Versuchsgruppen während des ganzen Verlaufs deutlich unter dem Referenzbereich. Die periphere Sauerstoffsättigung erreicht bereits am 5. Min. mit 78,9 % ihr Tiefstwert und nach einem schwankenden Verlauf liegen die Werte während der Aufwachphase fast gleich bei 87 % signifikant unter dem Ausgangswert (siehe Tabelle 1.)

DISKUSSION

Über die Anwendung von Medetomidin bei Nagetieren und seine Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf und Atemsystem steht derzeit nur sehr wenig Literatur zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für seine Anwendung als Narkosebestandteil zur Erzielung einer Allgemeinanästhesie.

Da Medetomidin durch seinen spezifischen Antagonisten Atipemazol voll antagonistisch ist, gilt das Interesse bei der Suche nach geeigneten Kombinationsmöglichkeiten für das vorliegende Studie, um bei einem eventuellen Narkosezwischenfall oder sogar zur Verkürzung der Nachschlafphase antagonistisch zu können. Eine schnelle Beendigung der Narkose nach Abschluss einer schmerzhaften Manipulation ist vor allem bei der Anästhesie von Nagern ein wesentlicher Aspekt, da bei diesen Tierarten aufgrund ihrer im Verhältnis zur Körpermasse kleinen Körperoberfläche die Gefahr der schnellen Auskühlung stärker gegeben ist^{1,9,10}.

Der Abfall der Körpertemperatur während der Anästhesie ist durch Erregung zentraler α_2 -Adrenorezeptoren im Hypothalamus bedingt und erstreckt sich über längeren Zeitraum¹². Die Körpertemperatur während der Anästhesie und auch während der Aufwachphase sollte in regelmässigen Abständen überprüft werden, um gegebenenfalls einem zu starken Abfall entgegenwirken zu können.

Die Nebenwirkungen der Medetomidin/Ketamin-Kombination auf das respiratorische System sind ausgeprägt^{1-4,12-17}. Dies kann jedoch nicht aus dem Abfall der Atemfrequenz geschlossen werden. Dieser resultiert aus einer präanästhetisch erhöhten Atemfrequenz aufgrund der Aufregung der Tiere. Sowohl der Abfall der Atemfrequenz als auch der Abfall der Sauerstoffsättigung während der Beobachtungszeitraumes lassen auf die Ausbildung einer milderen Atemdepression schliessen. Der Einfluss der Medetomidin/Ketamin-Kombination und die Herzfrequenz ist günstig zu beurteilen. Der signifikante Pulsfrequenzabfall ist zu erwarten, nach dem α_2 -Adrenorezeptoragonisten eine bradykarde Wirkung haben^{1-4,12-17}.

Die sedative Komponente der Medetomidin/Ketamin-Kombination ist sehr ausgeprägt^{12,12,15-18}. Alle Tiere sind ausgezeichnet relaxiert und zeigten keine Reaktionen auf das schmerzhaft Manipulationen.

Die analgetische Wirkung Medetomidin/Ketamin-Kombination scheint aufgrund der bei den Schmerzreizen beobachteten Reaktionen für grössere und sehr schmerzhaft chirurgische Eingriffe nicht ausreichend zu sein. Nevalainen et al.²⁴ beobachten nach Gabe von 0,5 mg/kg Medetomidin und 40 mg/kg Ketamin 30-40 minutenlang eine milde Anästhesie.

Die vorgestellte, teil antagonistisierbare Anaesthetieform wurde beim Hamster ohne Komplikationen eingesetzt. Sie zeigte sich ausreichende Schmerzausschaltung und hervorragende Muskelrelaxation.

LITERATURVERZEICHNIS

1. **Flecknell PA**: Small rodents. In: Flecknell PA (Ed): Laboratory Animal Anesthesia, 2nd ed. 1-28, Academic Press Inc, New York, 1996.
2. **Henke J, Roberts U, Otto K, Lendl C, Matis U, Brill T, Erhardt W**: Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationanaesthetie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxan/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen. *Tierärztliche Praxis*, 24: 85-87, 1996.
3. **Wixson S**: Rabbits and rodents. In: Smith AC, Swindle MM(Ed): Anaesthesia and analgesia, 4th ed. 59-75. The Scientists Center for Animal Welfare, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
4. **Wijngergen A**: Krankheiten der Heimtiere, 3.Auflage, Schlütersche, Hannover, 1995.
5. **Mortenson B, Dale O**: Effects of hypothermia on the elimination of ethanol, diazepam and oxazepam in rat liver slice intebations. *Acta Vet Scand*, 39: 199-204, 1995.
6. **Broman M, Kaelskog Ö**: The effects of hypothermia on renal funktion and haemodynamics in the rat. *Acta Physiol Scand*, 153: 179-184, 1995.
7. **Maskrey M**: Influence of body temperature on responses to hypoxia and hyperkapnia: Implikations for SIDS. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 22: 527-532, 1995.
8. **Wright M**: Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *JAVMA*, 180(2): 1462-1471, 1982.
9. **Green CJ**: Anaesthesia and Analgesia. In: Tuffery, AA(Ed): Laboratory Animals. 2nd ed. 261-299, John Wiley (Sons LTD, New York S, 1987.
10. **Fish RE**: Pharmacology of injekttable anesthetics. In: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ(Ed): Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 1st ed.1-28. Academic Press Inc, New York S, 1997.
11. **Knight AP**: Xylazine. *JAVMA*, 176(4): 454-455, 1980.
12. **Virtanen J, Savola JM, Saano V, Nyman L**: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an (α_2 -adrenoceptor agonist. *Acta Vet Scand*, 85: 29-37, 1988.
13. **Stenberg D**: Physiological role of α_2 -adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: Effect of medetomidine. *Acta Vet Scand*, 85: 21-28, 1989.
14. **Drew GM, Gover AJ, Marriot AS**: α_2 -adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat. *B J Pharmacol*, 67:133-41, 1979.
15. **Vainio O**: Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet Scand*, Supp. 85: 85-88, 1989.
16. **Vaehe-Vaehe T**: Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet Scand*, 30: 267-273, 1989.
17. **Paddleford RR, Erhardt W**: Allgemeinanaesthetie. In: Paddleford, RR, Erhardt W (Hrsg) Anaesthetie bei Kleintieren. 1ste Aufl. 37-83, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1992.
18. **Savola JM**: Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipemazole. *Acta Vet Scand*, 85:39-47,1989.
19. **Verstegen J, Fargetton X, Ectors F**: Medetomidine/Ketamine anaesthesia in cats. *Acta Vet Scand*, 85: 117-123, 1989.
20. **Macdonald E, Scheinin M, Scheinin H**: Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative. *Eur J Pharmacol*, 158: 119-127, 1988.
21. **Morris, TH**: Use of medetomidine and atipemazole in laboratory animals. Proceedings of the 4th Internatinal Congress of Veterinary Anaesthesia, Utrecht, Special supplement of the J Vet Anaesth, 277-279, 1991.
22. **Omerzu S**: Erfahrungen mit Medetomidin (Domitor®) in der Kombinationsnarkose bei Nagern. *Prakt Tierarzt*,76:29-32, 1995.
23. **Green SA, Thurmon JC**: Xylazine- a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*, 11: 295-313, 1988.
24. **Nevalainen T, Pyhaelae L, Voipio HM, Virtanen R**: Evaluation of anaesthetic potency of medetomidine-ketamine combination in rats, guinea-pigs and rabbits. *Acta Vet Scand*, 85: 139-143, 1989.