

DIE AUSWIRKUNGEN VON DER KOMBINATIONSANÄSTHESIE BEIM PFERD MIT XYLAZINE, CHLORALHYDRATE UND DIAZEPAM AUF EINIGEN PHYSIOLOGISCHEN FUNKTIONEN UND AUF DEN BLUTPARAMETER

Nuh KILIÇ *

Ali ERKUT**

Cevdet TOSUN***

Geliş Tarihi : 14.11.2001

Zusammenfassung: In der vorliegenden Studie wurde die Kombination von Xylazin, Chloralhydrate und Diazepam zur Injektionsanästhesie beim Pferd hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf einigen physiologischen Funktionen und auf die Blutparameter ermittelt. In die Untersuchung waren 10 Hengsten der Rasse Araber (davon 2 vollblütig und 8 halbblütig) mit einem durchschnittlichen Alter von 5 Jahren einbezogen. Vor- und während der Anästhesie wurden die klinische Parameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körperkerntemperatur), das Blutbild (Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit) und verschiedene Parameter im Blutserum bestimmt. Die klinischen Untersuchungen zeigten, daß die Atemfrequenz während der Anästhesie signifikant abstieg. Beiden laborchemischen Untersuchungen wurde festgestellt, daß das Gesamtprotein, Albumin, Glukose, Harnstoff und Kreatinin während der Anästhesie signifikant anstiegen, aber die Werte lagen im physiologischen Referenzbereich.

Die klinische und laborchemische Untersuchungen zeigten, daß dieser Art der Anästhesie beim Pferd ohne Komplikationen durchzuführen ist.

Schlüsselwörter: Chloralhydrat, diazepam, Allgemeinanästhesie, Pferd.

Atlarda Xylazin-Kloralhidrat-Diazepam Kombinasyon Anestezisinin Bazı Fizyolojik Fonksiyonlara ve Kan Parametrelerine Etkisi

Özet: Bu çalışmada atta Xylazin (Rompun®)-Kloralhidrat (Chloral hydrate®)-Diazepam (Diazepam-Radiopharm®) kombinasyonunun bazı fizyolojik fonksiyonlara ve kan parametrelerine etkisi araştırıldı. Araştırmanın materyalini ortalama 5 yaşlı 10 Arap ırkı erkek at (bunlardan 2'si safkan 8'i yarımkan) oluşturdu. Anestezi öncesi ve sırasındaki kalp atım sayısı, solunum sayısı ve rektal ısı not edildi. Aynı şekilde anestezi öncesi ve sırasında kan örnekleri alınarak hemogram ve bazı kan serum değerleri incelendi. Buna göre anestezi sırasında solunum sayısında bir azalma ($p<0.05$) gözlenmiştir. Kan parametrelerine bakıldığında T.protein, albumin, glukoz, üre ve kreatininde fizyolojik sınırlar içerisinde istatistiki bir artış gözlemlendi.

Sonuç olarak Xylazin, Kloralhidrat ve Diazepam kombinasyonunun atlarda kullanılmasıyla komplikasyondan uzak bir anestezi oluştuğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Kloralhidrat, Diazepam, genel anestezi, at.

EINLEITUNG: Während sich bei Hund und Katze Injektionsnarkosen von mehrstündiger Dauer auch bei Spontanatmung ohne Probleme aufrechterhalten lassen, sind der Dauer einer Injektionsnarkose beim Pferd Grenzen gesetzt. Bei dieser Tierart ist die Sauerstoffversorgung während der Injektionsnarkose mit 100Vol.-% Sauerstoff beeinträchtigt. Bei einer Injektionsnarkose mit 21 Vol.-% Sauerstoff in der Einatemluft tritt dieses Problem noch mehr in den Vordergrund.

Dennoch ist in der tierärztlichen Praxis, sei es für kürzere elektive Eingriffe (z. B. Kastration eines Hengstes) oder für Eingriffe in einer Notsituation (z. B. Wundversorgung), die Injektionsnarkose auch in Zukunft nicht wegzudenken.

Xylazin: Diese Substanz wurde 1962 in Deutschland synthetisiert. Seine pharmakologischen Wirkungsqualitäten waren zunächst nicht einfach

einzuordnen und zu erklären. Erst die nachträgliche Zuordnung zu den (2-Adrenorezeptoragonisten machte seine Wirkungen besser verständlich^{1,2,3}.

Xylazin wirkt sedativ-hypnotisch und muskelrelaxierend. Seine analgetische Eigenschaften sind tierartlich unterschiedlich, sie sollen 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 hypotensiver Phase. Die Atemdepression ist dosisabhängig^{3,4}.

Bei Pferden ist Xylazin zur Sedation oder zur Prämedikation vor einer Allgemeinanästhesie weit verbreitet. Es wird intravenös oder intramuskulär

* Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın-TÜRKİYE

** Mamak Belediyesi Veteriner İşleri Müdürlüğü, Ankara-TÜRKİYE

*** Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığı-Klinikler Servisi, Gemlik-Bursa, TÜRKİYE

verabreicht. Im oberen klinischen Dosisbereich kann es zu ausgeprägter Ataxie kommen, die Pferde legen sich jedoch nicht ab. Kurze Zeit nach intravenöser Applikation wird der Kopf in charakterischer Art und Weise gesenkt. Es kann zum Ausschachten des Penis kommen, jedoch ist dieser Effekt schwächer ausgeprägt als bei Azepromazinapplikation. Die ausgeprägte Analgesie gestattet die Durchführung m%csig schmerzhaftes Prozeduren^{1,5}.

In Kombination mit Ketamin wird Xylazin als intravenöse Kurznaarkose verwendet. In dem Bestreben, die Xylazindosis von 1,1 mg/kg KM vor allem bei Risikopatienten reduzieren zu können, wurden zusätzliche muskelrelaxierende und analgetische Komponenten wie Chloralhydrat, Guaifenesin, Levamethadon und neuerdings auch Flunitrazepam mit Xylazin und Ketamin kombiniert^{1,6}.

Chloralhydrat: Chloralhydrat (Trichloroacetaldehydmonohydrat) ist ein wasser- und äthanollösliches, bitteres Kristallpulver, das eine örtliche Reizung auf Haut- und Schleimhäute verursacht. Nach intravenöser Injektion wird es zu dem aktiven Metabolit-Triklorethanol- abgebaut und dies passiert langsam etwa in 3-4 Minuten die Blut-Hirnschranke⁷.

Chloralhydrat weist lange Halbwertszeiten auf und erzeugt bei guter Hypnose und Relaxation mäßige Schmerzausschaltung. Es hat in einer Dosierung, die eine gute Hypnose hervorruft, sehr geringe analgetische Wirkung erzeugt. Dosen, die chirurgische Toleranz erzeugen, kommt es zu massiven Kreislauf- und Atemdepressionen^{7,8}.

Die Wirkung tritt relativ langsam ein und ist frei von Exzitationen. Chloralhydrat führt bei Unterdosierung und gleichzeitigem Verzicht auf eine sedative Prämedikation zu einer Adrenalinausschüttung mit tödlichen Ausgang. Die Chloralhydratwirkung ist immer von einem längeren Nachschlaf gefolgt. Für den unter Praxisbedingungen beim Pferd am häufigsten angewandten Chloralhydrat-Rausch werden auf 50 kg Körpergewicht 4 bis 5 g Chloralhydrat in 5- bis 10%iger, mit warmem Wasser frisch zubereiteter Lösung streng intravenös verabreicht. Die Infusion erfolgt am besten nach Wirkung, das heißt bis zum Niederlegen des Tieres. Der volle Effekt tritt etwa 10 Minuten später ein und dauert eine halbe bis ganze Stunde. Die Erholungsphase nimmt weitere zwei bis drei Stunden in Anspruch. Brauchbar ist eine haltbare Mischung aus 60 g Chloralhydrat, 30 g Magnesiumsulfat, aqua dest.ad 350 ml., 100 ml Äthylalkohol und 3 g Pentobarbital, hiervon werden pro 50 kg Körpergewicht 10-15 ml verabreicht^{1,5,7,9,10}.

Diazepam: Diazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und ist eine Injektionslösung. Es ist eine kristalline, fettlösliche und basische Substanz. Als Lösungsmittel wird Propylenglykol, Äthanol und Natrium-Benzoat zugesetzt^{11,12}. Aufgrund seiner Lipophilie passiert Diazepam schnell die Blut-Hirnschranke. Es wird zu 95% an Plasmaproteine gebunden¹³. In der Leber wird Diazepam desmethylhyliert und hydroxyliert. Die Metaboliten Desmethyl Diazepam, Hydroxy Diazepam und Oxazepam sind pharmakologisch aktiv und werden teilweise langsamer eliminiert^{14,15}.

Diazepam wirkt nach Löscher¹³ dososabhängig anxiolytisch, antikonvulsiv, antiaggressiv, sedierend, hypnotisch und zentral muskelrelaxierend.

Die Wirkung von Diazepam auf das Herz und Kreislauf ist minimal. Nach intravenöser Gabe fällt der mittlere Aortendruck geringfügig ab. Die Kontraktilität des Myokards wird leicht verringert, der Blutdruck wird unbedeutend gesenkt. Die Herzfrequenz bleibt unverändert oder steigt leicht an^{14,15}.

Diazepam übt nur geringen Einfluß auf die Atmung aus. Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen ändern sich nur geringfügig^{5,12-14}.

Die alleinige Verabreichung von Benzodiazepinen zur Sedation ist bei Pferd, Katze und Hund, anders als beim Menschen, unbefriedigend. Es besteht keine zuverlässige und vorhersehbare Wirkung. In Kombination mit anderen Injektionsanästhetika sind Benzodiazepine jedoch kurz- bis mittellang wirkende, potente Sedative/Hypnotika mit nur geringen kardiorespiratorischen Nebenwirkungen^{1,5,10}.

Wird ein Überhang der Benzodiazepinwirkung beobachtet, kann dieser und mit der Gabe des spezifischen Benzodiazepinantagonisten Flumazenil und Sarmazenil aufgehoben werden¹⁵⁻¹⁸.

MATERIAL UND METHODEN

Für das Versuchsvorhaben wurden insgesamt 10 Hengsten der Rasse Araber (davon 2 vollblütig und 8 halbblütig) mit einem durchschnittlichen Alter von 5 Jahren, die in die Klinik der militärisch-tierärztlichen Hochschule in Gemlik für die Kastration eingeliefert waren, verwendet (siehe Tabelle 1).

24 Stunden vor der Kastration wurden die Tiere in Einzelboxen aufgestellt und nüchtern gehalten. Am Tag der Operation wurden die Tiere mit

Tabelle 1. Veteiking der Fälle nach der Rasse und Alter (Jahre).
Tablo 1. Olguların ırk ve yaşa (yıl) göre dağılımı.

Tier Nr.	Rasse	Alter
1	halbblütige Araber	7
2	halbblütige Araber	8
3	halbblütige Araber	4
4	vollblütige Araber	5
5	halbblütige Araber	6
6	halbblütige Araber	4
7	halbblütige Araber	5
8	halbblütige Araber	5
9	halbblütige Araber	4
10	vollblütige Araber	5

Atropin-sulfat (40 mg/pro Tier, s.c., AtropinÆ) und Xylazin (1mg/kg, RompunÆ) intravenös prämediziert. Nach ausreichender Sedation fixierte man eine Venenverweilkatheter in der V. jugularis und injizierte Chloralhydrat (ChloralhydratÆ, 6 gr/100 kg, 7% iger Lösung im physiologischen Kochsalzlösung) und Diazepam (Diazepam-ratiopharmÆ, 0,5 mg/kg) zur Fortführung der Anästhesie. Vor der Prämedikation und 30 Minuten später nach der Anästhesie wurde bei allen Tieren Blut entnommen, um die Elektrolyte und andere klinisch-chemische Untersuchungsparameter (Leberwerte, Nierenwerte) zu bestimmen. Das Blutbild wurde von einem Analysengerät (Coulter STKS9) untersucht. Für die serologische Untersuchungen wurde ein anderes Gerät (Technicon RA 1000) benutzt. Für alle untersuchten Parameter wurden der arithmetische Mittelwert, der Medianwert und die Standardfehler berechnet. Unterschiede an den einzelnen Meßparameter wurden mit Hilfe von Man-Whitney- U Test errechnet.

ERGEBNISSE

Nach der Verabreichung des Xylazins wurde bei allen Tieren eine mittelgradige Sedation beobachtet. Die Chloralhydrat-Diazepam Kombination bewirkte bei allen Tieren eine Anästhesie, die 2,5-3 Stunden anhielt. Während der Kastration beobachtete man eine gute Analgesie und Muskelrelaxation. Nach der Anästhesie erholten sich alle Tieren ohne Komplikationen.

Die Atemfrequenz während der Operation zeigt ein signifikanter Abfall zum Ausgangswert. Trotzdem liegt dieser Wert im Referenzbereich (siehe Tab.2).

Tabelle 2. Tabellarische Darstellung der Atemfrequenz, Herzfrequenz und Körperkerntemperatur vor der OP. und während der OP. ($\bar{X} \pm Sx$ = Mittelwert, Sx = Standardfehler)
Tablo 2. Anestezi öncesi ve anestezi sırasında kalp sayısı, solunum sayısı ve vücut ısısı değerleri (\bar{x} : ortalama değer, Sx : standart hata).

n=10	vor der OP. (Vorwert).	während der OP.	P
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	
Atemfrequenz (min ⁻¹)	15,2±0,89	12,7±0,57	*
Körperkerntemperatur (°C)	37,53±0,07	37,63±0,04	
Herzfrequenz (min ⁻¹)	33±1,437	36,8±1,30	

* p<0.05

Tabelle 3. Tabellarische Darstellung des Blutbildes und der klinisch-chemischen Laborparameter im Blutserum vor der OP. und während der OP. (\bar{X} = Mittelwert, Sx = Standardfehler).**Tablo 3.** Anestezi öncesi ve anestezi sırasında kalp sayısı, solunum sayısı ve vücut ısısı değerleri (\bar{x} : ortalama değer, Sx : standart hata)

n=10	vor der OP. (Vorwert).	während der OP.	P
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	
Leukozytenzahl(10 ⁶ /mm ³)	11,694±1,31	13,01±1,02	
Erythrozytenzahl(10 ⁶ /mm ³)	8,6155±0,56	7,857±0,44	
Hämoglobin (g/dl)	14,164±0,73	12,677±0,88	
Hämatokrit (%)	30,75±1,96	29,43±1,75	
Gesamtprotein (g/dl)	6,7±0,14	7,26±0,14	*
Albumin (g/dl)	2,84±0,03	3,12±0,02	**
Glucose (mg/dl)	82,7±1,49	92,8±1,80	**
AST (U/L)	294,8±7,98	287±5,87	
AP (U/L)	115,17±3,30	124,39±3,82	
Kalzium (mg/dl)	9,13±0,119	9,53±0,030	
Phosphor (mg/dl)	2,66±0,089	2,82±0,06	
Magnesium (mg/dl)	0,85±0,016	0,83±0,015	
Harnstoff (mg/dl)	33,2±0,940	41,5±1,53	**
Kreatinin (mg/dl)	1,173±0,019	1,251±0,015	**

* p<0.05 ** p<0.01

Im Vergleich zum Ausgangswert wies das Gesamtprotein, die Glukose und das Albumin während der Anästhesie einen signifikanten Anstieg. Gleichfalls war beiden Nierenwerten (Harnstoff, Kreatinin) während der Anästhesie ein hochsignifikanter Anstieg zu beobachten; die Werte lagen aber im physiologischen Referenzbereich (siehe Tab.3).

DISKUSSION

Für den Tierarzt stellt die Narkose einen wesentlichen Bestandteil seiner täglichen Arbeit dar. Die Wahl des jeweiligen Narkoseverfahrens richtet sich nach der Art und Dauer des geplanten Eingriffs. Eine gute Steuerbarkeit ist für die sichere Durchführung der Anästhesie von entscheidender Bedeutung. Rasche Anflutung intravenös applizierter Anästhetika, deren etwaige Antagonisierung und eine schnelle Aufnahme und Elimination von Inhalationsanästhetika ermöglichen jederzeit eine Vertiefung oder Abflachung der Narkose. Für die Praktiker wäre ein Monoanästhetikum, das alle Kriterien einer Allgemeinanästhesie, wie Hypnose, Muskelrelaxation und Analgesie erfüllt, das Mittel der Wahl. Da aber keines der verfügbaren Anästhetika allein alle diese Kriterien erfüllt, empfiehlt sich eine Kombination verschiedener Anästhetika, um eine chirurgische Toleranz bei Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen zu erreichen.

Chloralhydrat wirkt stark hypnotisch und bewirkt sehr geringe Exzitationen. Wird eine Chloralhydratnarkose aber alleine bis zum Toleranzstadium getrieben, so ist die Dosierungsbreite sehr gering. Deswegen muss eine Chloralhydratnarkose durch eine zusätzliche Inhalations- oder Injektionsnarkose vertieft oder ergänzt werden^{9,19}. In der vorliegenden Arbeit wurde Chloralhydrat mit Diazepam kombiniert.

Herz-Kreislauf-System werden durch Chloralhydrat deutlich beeinflusst. Im Toleranzstadium erlöschen die pressorischen Kreislaufreflexe. Die Blutdruck sinkt ab, die Hautgefäße werden erweitert. Dabei kann sich das Bild einer Herzinsuffizienz entwickeln. Eine den Parasympathikus dämpfende Prämedikation erscheint bei jeder Applikation von Chloralhydrat notwendig^{1,5,9}. In dieser Arbeit wurde zur Parasympathikolyse Atropin-Sulfat verabreicht.

Die Atmung wird durch Chloralhydrat bei hypnotischer Dosierung nur wenig gedämpft. Im Toleranzstadium kommt es jedoch zu starker Depression der Atmung^{5,9}. Auch Diazepam übt nur geringen Einfluß auf die Atmung aus. Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen ändern sich nur geringfügig^{1,14}. In dieser Arbeit wurde keine nennenswerte Atemdepression beobachtet.

Mit Ausnahme der Immunglobuline wird fast das gesamte Plasma-Protein in den Hepatozyten synthetisiert. Eine Hyperproteinämie wird durch chronische Infektionskrankheiten hervorgerufen²⁰. In dieser Untersuchung wurde zwar einen signifikanter

Anstieg der Gesamtproteine während der Anästhesie beobachtet, aber es lag noch im Referenzbereich.

Harnstoff wird im Harnstoffzyklus in der Leber aus Ammoniak synthetisiert. Er kann als das entgiftete Stoffwechselendprodukt der Proteinverdauung betrachtet werden, das normalerweise über die Niere ausgeschieden wird. Der im Blut bestimmte Wert ist daher nahrungsabhängig. Kreatinin ist ein Produkt des endogenen Muskelstoffwechsels. Es wird gebildet aus Kreatin und Phosphokreatin. Die Serumkonzentration steht in gewissen Beziehung zur Muskelmasse des Individuums. Kreatinin hat gegenüber dem Harnstoff den Vorteil, daß es nicht nahrungsabhängig ist und auch vom endogenen Proteinstoffwechsel nicht beeinflusst wird²⁰. Auch die Nierenwerte steigen in unserer Arbeit hochsignifikant. Aber die Werte liegen ebenfalls im Referenzbereich.

Die Funktion von Leber und Nieren wird durch Chloralhydrat bei therapeutischer Dosierung nicht beeinträchtigt. Bei öfterer Wiederholung der Narkose kann es jedoch zu Leber- und Nierenschädigungen kommen.

Die klinische und laborchemische Untersuchungen zeigten, daß dieser Art der Anästhesie beim Pferd ohne Komplikationen durchzuführen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Alef M, Schmidt Oechterning G: Neue Aspekte der Veterinärnarkose und Intensivtherapie. Gießener Veterinärnarkosekongress 1991, 1993, Parey: Berlin, Hamburg 1993.
- 2 Büch HP, Büch U: Narkotika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage, 232-253, B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 1992.
- 3 Knight AP: Xylazine. *JAVMA*. 176: 454-455, 1980.
- 4 Schmidt-Oechterning GU, Becker K: Alte und neue α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten. *Tierärztl Prax* 20: 447-458, 1992.
- 5 Rohr W: Wirkungen und Nebenwirkungen einiger Kombinationen gängiger Beruhigungsmittel zur Ruhigstellung des Pferdes. Bern: *Vet med Diss*, 1981.
- 6 Green SA, Thurmon JC: Xylazine-a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*. 11: 295-313, 1988.
- 7 Zimmermann T, Wehling M, Schulz HU: Untersuchungen zur relativen Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Chloralhydrat und seinen Metaboliten. *Arzneimittelforschung*, 48(1): 5-12, 1998.
- 8 Bulow A, Bulow T, Mill J, Dietz O: Untersuchungen zur Standnarkose des Pferdes. *Arch Exp Veterinärmed*, 43(2): 199-213, 1989.
- 9 Schneider J, Stief E: Das Verhalten einiger Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, die Herzfrequenz und der Narkosetiefe während der Chloralhydratnarkose und der Chloralhydrat-My-301-Narkose beim Pferd. *Arch Exp Veterinärmed*, 41(2): 276-284, 1987.

Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.
2002, 8(1): 5-9

- 10 **Wintzer HJ:** Equine Disease, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 1986.
- 11 **Larsen R:** Intravenöse Anästhesie. In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie, 3. Auflage, 229-254, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, 1995.
- 12 **Paddleford RR, Erhardt W:** Anaesthesia bei Kleintieren. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1992.
- 13 **Löscher W, Ungemach FR, Kroker R:** Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Paul Parey Verlag, 1994.
- 14 **Balderssani RJ:** Benzodiazepines. In: Goodman Gilman A, Goodman LS (Ed): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. 433-437, Macmillan Publishing Company, New York, 1985.
- 15 **Lauven P, Kulka P:** Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung mit Flumazenil. *Anästhesiologie Intensivther Notfallmed*, 23: 153-158, 1988.
- 16 **Coper H, Helmchen H:** Psychopharmaka. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage, 281-303, B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 1992.
- 17 **Hunkeler W, Möhler H:** Selektiv antagonists of benzodiazepines. *Nature* 290, 514-516, 1981.
- 18 **Whitwam JG:** Midazolam-Flumazenil: Der neueste Stand. *Minim Inv Ther* 4(2):31-38, 1995.
- 19 **Schatzmann U, Rohr W, Martig J:** Xylazin/Chloralhydrat beim Kalb. *Tierärztl Prax*, 8(3):283-9, 1980.
- 20 **Kraft W, Dürr UM:** Klinische Labordiagnostik für die Tiermedizin. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995.