

W. Erhardt ■ J. Henke ■ J. Haberstroh
C. Baumgartner ■ S. Tacke

2. Auflage



Anästhesie und Analgesie

beim Klein- und Heimtier
mit Exoten, Labortieren, Vögeln,
Reptilien, Amphibien und Fischen

Unter Mitarbeit von
P. Kölle, R. Korbel, R. Kroker, C. Lendl und M. Lierz

Erhardt ■ Henke ■ Haberstroh ■ Baumgartner ■ Tacke

Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

2. Auflage

This page intentionally left blank

Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier

**mit Exoten, Labortieren, Vögeln,
Reptilien, Amphibien und Fischen**

Herausgegeben von

**Wolf Erhardt, Julia Henke, Jörg Haberstroh,
Christine Baumgartner, Sabine Tacke**

Unter Mitarbeit von

**Petra Kölle, Rüdiger Korbel, Reinhard Kroker,
Christine Lendl, Michael Lierz**

Mit einem Geleitwort von

Rudolf Fritsch

2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 277 Abbildungen und 137 Tabellen

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung des Buches entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollten bitte im allgemeinen Interesse dem Verlag mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische oder therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In diesem Buch sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entspre-

chenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk mit allen seinen Teilen ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2004, 2012 by Schattauer GmbH, Hölderlinstraße 3,
70174 Stuttgart, Germany
E-Mail: info@schattauer.de
Internet: www.schattauer.de
Printed in Germany

Projektleitung: Dipl.-Biol. Sabine Poppe
Lektorat: Dipl.-Biol. Katharina Colagrossi
Satz: Mediendesign Joachim Letsch, Radeweg 5,
73733 Esslingen
Druck und Einband: Mayr Miesbach GmbH,
Druck · Medien · Verlag, Am Windfeld 15,
83714 Miesbach

ISBN 978-3-7945-2781-6

Geleitwort

Seit in den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts sich auch in der Tiermedizin die Anästhesiologie als selbstständiges Fach etablierte, erfuhr sie eine kontinuierliche, enorm positive Entwicklung und ist zu hoher Perfektion gelangt. Eine große Zahl von neuen und immer effektiveren Medikamenten, ihre Kombinationen sowie technische Fortentwicklungen bei Narkoseapparaten und Monitoren haben dazu geführt, dass die Methoden der Anästhesie und die Narkoseführung besser und sicherer wurden. Letztere sind aber zum großen Teil auch vielseitiger und komplizierter geworden. Dementsprechend nahm auch das einschlägige Schrifttum zu.

Da ich über 50 Jahre diese Entwicklung aktiv begleiten durfte, freut es mich ganz besonders, hier ein Werk einführen zu dürfen, das eine seit langer Zeit wieder benötigte, zusammenfassende und gründliche Darstellung des neuesten Standes von Wissenschaft und Praxis der Anästhesie beim Kleintier bringt.

Das Buch ist didaktisch hervorragend gestaltet, indem es schrittweise von den theoretischen Grundlagen (Kenntnis über Medikamente, physiologische Zusammenhänge und Gerätetechnik) über die allgemeine Durchführung (von präanästhetischer Untersuchung und Lokalanästhesie bis zur Berücksichtigung spezifischer Indikationen) bis zur speziellen Anästhesie der verschiedenen Tierarten führt. Es werden aber nicht nur Theorie und Praxis der Anästhesie selbst, sondern auch die damit zusammenhängenden Bereiche, wie Gesetze, Umwelt und Tierschutz, mit einbezogen.

Zur Information des besonders Interessierten oder Forschenden werden neben den zurzeit

verwendeten und zugelassenen Pharmaka auch bewährte, nicht mehr oder noch nicht gebräuchliche beschrieben. Das Studium des Buches wird dadurch erleichtert, dass zu Beginn jedes Kapitels auch eine Inhaltsangabe eingefügt ist. Literaturangaben im Text machen das Buch für den wissenschaftlich Tätigen besonders interessant.

Durch Einbeziehung der Analgesie und peri- und postoperativen Schmerzbekämpfung wird in besonderem Maße auch dem tierärztlichen Anspruch Rechnung getragen, dass der Fachmann für Tierschutz seinen Mitgeschöpfen Schmerzen erspart und Leiden lindert.

Die Herausgeber bieten mit ihrer jahrzehntelangen Erfahrung in Forschung und Praxis die Gewähr dafür, dass bewährte Verfahren empfohlen werden. Da sie eine Reihe ausgewiesener Experten als Mitautoren gewinnen konnten, deckt das Buch nicht nur die Anästhesie an kleinen Haustieren, wie Hund und Katze ab, sondern berücksichtigt auch kleine Nager, Exoten, Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische. Vor allem für den medizinischen Forscher ist auch die Einbeziehung der Kleintiere in Experimentalmedizin und Labor wertvoll.

Das vorliegende Werk hat durch seine umfassende Konzeption den Charakter eines Handbuches angenommen. Es ist wegen seiner klaren Gliederung und Darstellung mit Sicherheit sowohl als wertvolles Lehrbuch für Studierende, als Leitfaden und Nachschlagewerk für die Qualitätsverbesserung der klinischen Praxis als auch als informative Fundgrube für den Wissenschaftler zu empfehlen.

Prof. Dr. med. vet. Rudolf Fritsch

This page intentionally left blank

Vorwort zur 2. Auflage

Die Anästhesiologie ist in der Veterinärmedizin ein wichtiges und anerkanntes eigenes Fachgebiet, dem sich die Autoren dieses Buches seit vielen Jahren in Klinik, Forschung und Praxis verschrieben haben.

Aus diesem Grund und nicht zuletzt wegen der positiven Resonanz der Leser auf die 1. Auflage dieses Buches aus dem Jahr 2004 sind wir der Bitte des Schattauer Verlages nur zu gerne nachgekommen, eine 2. Auflage zu erstellen. Dazu wurde das gesamte Buchmanuskript vollständig und intensiv überarbeitet und an den aktuellen Wissensstand angepasst. Insbesondere wurden neue pharmakologische Erkenntnisse und pharmazeutische Innovationen aus Human- und Veterinärmedizin entsprechend berücksichtigt.

Dies wäre ohne die Verstärkung des bewährten Autorenteam durch zwei neue Mitherausgeber, Frau Privatdozentin Dr. Christine Baumgartner aus München und Frau Privatdozentin Dr. Sabine Tacke aus Gießen sowie durch den neuen Koautor, Herrn Professor Dr. Michael Lierz aus Gießen, nicht möglich gewesen.

Wenn es mit der 2. Auflage des Buches gelungen ist, ein hilfreiches und inspirierendes Nachschlagewerk für die Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie für den Praxisgebrauch auf den Gebieten der Anästhesie, Analgesie und Intensivmedizin von Klein- und Heimtieren

sowie Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen zu erstellen, hat sich das wichtigste Anliegen aller Autoren erfüllt.

Wir fühlen uns sehr geehrt, dass der Vorreiter der Veterinärnästhesie im deutschsprachigen Raum, Herr Professor Dr. Rudolf Fritsch, auch der 2. Auflage dieses Buches sein Geleitwort voranstellt.

Danken möchten wir dem Schattauer Verlag für die Neuauflage dieses Buches, Frau Katharina Colagrossi und Frau Dr. Catharina Brandes für das Lektorat sowie Frau Poppe für die Koordination von Autoren und Verlag. Frau Dr. Anne-Kathrin Preißel, Frau Dr. Johanna Ebner und Frau Stefanie Wurster danken wir für hilfreiche redaktionelle Tätigkeiten zu diesem Buch.

München, Mietingen, Freiburg, München und Gießen, im Juli 2011

Wolf Erhardt
Julia Henke
Jörg Haberstroh
Christine Baumgartner
Sabine Tacke

This page intentionally left blank

Vorwort zur 1. Auflage

Das vorliegende Buch versucht der zunehmenden Bedeutung des Fachgebietes Anästhesie innerhalb der Tiermedizin Rechnung zu tragen und den rasch fortschreitenden Ansprüchen der modernen Kleintierchirurgie an den Anästhesisten zu entsprechen.

Komplexe diagnostische und therapeutische Maßnahmen wie Endoskopie und Computertomographie sowie operative Eingriffe an polytraumatisierten oder multimorbiden Patienten sind ohne ein entsprechend adaptiertes Narkoseregime, eine adäquate postoperative Analgesie und eine perioperative intensivmedizinische Betreuung nicht erfolgreich durchführbar. Andererseits ist die Anästhesie per se auch gefahrenträchtig, da sie in die Vitalfunktionen des Organismus eingreift. Das heißt, alle anästhesiologischen Maßnahmen sind nicht immer nur nützlich, sondern können gleichzeitig auch schädigend sein.

Wie alle medizinischen Disziplinen unterliegt dabei auch die Anästhesie bei Klein- und Heimtieren einem stetigen, an neuen Erkenntnissen orientierten Wandel.

Es soll hier insbesondere den Studierenden, aber auch den Kollegen in Klinik, Praxis und Labor eine Hilfestellung gegeben werden, sich das unumgängliche theoretische Wissen anzueignen bzw. dieses aufzufrischen und es praktisch umzusetzen.

Diese Synthese aus Theorie und Praxis ist nur möglich gewesen, weil es gelungen ist, mit Petra Kölle, Christine Lendl, Rüdiger Korbel und Reinhard Kroker renommierte Spezialisten für Teilgebiete der Anästhesie als Mitarbeiter zu gewinnen. Allen Autoren liegt die Veterinär-anästhesie seit vielen Jahren am Herzen und ihr Wunsch ist es, den Leser, nicht zuletzt auch

im Sinne des Tierschutzes, für dieses faszinierende Fachgebiet zu interessieren.

Dieses Buch enthält natürlich nicht nur die eigenen Erfahrungen der Autoren, sondern bezieht sich in vielen Aspekten auf Berichte aus der Literatur. Wir möchten auf diesem Wege den zahlreichen tier- und humanmedizinischen Kolleginnen und Kollegen für ihre fachkompetenten Anregungen danken und hoffen, diese und die einbezogene Literatur im Sinne ihrer Urheber interpretiert zu haben.

Wir danken besonders Herrn Prof. Dr. Rudolf Hofmann und Frau Dr. Barbara Eißner, die sich mit der Korrektur und praktischen Anregungen um dieses Buch sehr verdient gemacht haben. Außerordentlicher Dank gebührt Frau Privatdozentin Dr. Sabine Tacke für ihre fachliche Beratung, die fruchtbaren Diskussionen und ihre selbstlose und rasche Hilfe bei der Beschaffung von Informationen und Literaturstellen.

Es ist uns eine ganz besondere Ehre, dass sich Herr Prof. Dr. Rudolf Fritsch, der Begründer der modernen Veterinär-anästhesie im deutschsprachigen Raum, bereit gefunden hat, diesem Buch ein Geleitwort voranzustellen.

Nicht zuletzt sei dem Schattauer Verlag und hier stellvertretend Herrn Dr. med. Wulf Bertram für Anregung und Förderung dieses Buchprojektes sowie Herrn Konrad Pracht für seinen intensiven redaktionellen Einsatz bei der Zusammenstellung des Buches und die sehr gute Kooperation herzlich gedankt.

München und Freiburg, im Mai 2004

**Wolf Erhardt, Julia Henke
und Jörg Haberstroh**

This page intentionally left blank

Anschriften der Herausgeber

**Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil.
Wolf Erhardt**

Hornstraße 11, 80797 München
gritliwolf.erhardt@gmx.de

PD Dr. med. vet. Julia Henke

Essenbrühl 5, 88487 Mietingen
julia.henke@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. vet. Jörg Haberstroh

Universitätsklinikum Freiburg
BioMed Zentrum
Experimentelle Chirurgie
Breisacher Straße 66, 79106 Freiburg
joerg.haberstroh@uniklinik-freiburg.de

**PD Dr. med. vet. habil.
Christine Baumgartner**

Zentrum für Präklinische Forschung
Klinikum rechts der Isar der Technischen
Universität München
Ismaninger Straße 22, 81675 München
christine.baumgartner@lrz.tu-muenchen.de

PD Dr. med. vet. Sabine Tacke

Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Kleintiere, Chirurgie
Frankfurter Straße 108, 35392 Gießen
sabine.p.tacke@vetmed.uni-giessen.de

Anschriften der Autoren

PD Dr. med. vet. habil.**Christine Baumgartner**

Zentrum für Präklinische Forschung
Klinikum rechts der Isar der Technischen
Universität München
Ismaninger Straße 22, 81675 München
christine.baumgartner@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil.**Wolf Erhardt**

Hornstraße 11, 80797 München
gritliwolf.erhardt@gmx.de

Prof. Dr. med. vet. Jörg Haberstroh

Universitätsklinikum Freiburg
BioMed Zentrum
Experimentelle Chirurgie
Breisacher Straße 66, 79106 Freiburg
joerg.haberstroh@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. med. vet. Julia Henke

Essenbrühl 5, 88487 Mietingen
julia.henke@lrz.tu-muenchen.de

PD Dr. med. vet. Petra Kölle

Andreas-Wagner-Straße 1A, 85640 Solalinden
dr.petra.koelle@gmx.de

Univ.-Prof. Dr. habil. Rüdiger Korbelt

Ludwig-Maximilians-Universität
Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und
Zierfische
Sonnenstraße 18, 85764 Oberschleißheim
korbelt@lmu.de
verwaltung@vogelklinik.vetmed.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Reinhard Kroker

Ahrenschooper Zeile 55, 14129 Berlin
pr-kroker@t-online.de

Dr. med. vet. Christine Lendl

Grasweg 2, 86459 Gessertshausen
christine_lendl@t-online.de

Prof. Dr. med. vet. Michael Lierz

Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und
Fische
Frankfurter Straße 91–93, 35392 Gießen
michael.lierz@vetmed.uni-giessen.de

PD Dr. med. vet. Sabine Tacke

Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Kleintiere, Chirurgie
Frankfurter Straße 108, 35392 Gießen
sabine.p.tacke@vetmed.uni-giessen.de

Theoretische Grundlagen	Geschichte der Anästhesie bei Mensch und Tier	1
	Definition, Aufgaben und Bedeutung der tierärztlichen Anästhesiologie	2
	Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung	3
	Gesetzliche Vorschriften rund um die Anästhesie	4
	Narkoseversorgungseinheit	5
	Atmung und Gasaustausch	6
	Flüssigkeitshaushalt	7
Praktische Grundlagen zur Narkoseführung	Präanästhetische Untersuchung, Einschätzung der Anästhesiefähigkeit und Dokumentation	8
	Mechanismen der Anästhesie	9
	Praktische Durchführung einer Anästhesie	10
	Analgesie	11
Spezielle Anästhesieindikationen	Anästhesie bei Tieren mit physiologischen oder pathophysiologischen Besonderheiten	12
	Notfälle im Rahmen der Anästhesie	13
	Speziesspezifische Anästhesie	14
	Euthanasie von Tieren in der tierärztlichen Praxis und im Labor	15

This page intentionally left blank

Inhalt

1	Geschichte der Anästhesie bei Mensch und Tier _____	1	3.4	Anticholinergika (Parasympatholytika, Cholinolytika) _____	134
	Jörg Haberstroh			Wolf Erhardt, Julia Henke, Christine Baumgartner und Reinhard Kroker	
2	Definition, Aufgaben und Bedeutung der tierärztlichen Anästhesiologie _____	5	4	Gesetzliche Vorschriften rund um die Anästhesie _____	141
	Wolf Erhardt				
Theoretische Grundlagen					
3	Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung _____	15	4.1	Gesetzliche Grundlagen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kleintieren _____	141
	Wolf Erhardt, Julia Henke, Sabine Tacke, Christine Baumgartner und Reinhard Kroker			Reinhard Kroker	
3.1	Allgemeinanästhetika _____	17	4.2	Arbeitssicherheits- und umweltrechtliche Aspekte der Inhalationsanästhetika _____	154
	Wolf Erhardt, Julia Henke, Sabine Tacke, Christine Baumgartner und Reinhard Kroker			Jörg Haberstroh	
3.2	Lokalanästhetika _____	111	4.3	Tierschutzaspekte der Anästhesie _____	161
	Sabine Tacke, Wolf Erhardt, Julia Henke, Christine Baumgartner und Reinhard Kroker			Christine Baumgartner und Wolf Erhardt	
3.3	Muskelrelaxanzien zur neuromuskulären Blockade _____	119	5	Narkoseversorgungseinheit _____	169
	Wolf Erhardt, Julia Henke, Christine Baumgartner und Reinhard Koker				
			5.1	Anästhesieausrüstung und Anästhesiearbeitsplatz _____	169
				Julia Henke und Jörg Haberstroh	
			5.2	Narkoseüberwachung _____	199
				Julia Henke und Wolf Erhardt	

6 Atmung und Gasaustausch _____ 215

6.1 Physiologie der Atmung _____ 215

Jörg Haberstroh und Christine Baumgartner

6.2 Sauerstoffstatus _____ 227

Jörg Haberstroh und Julia Henke

6.3 Sicherung der Atemwege durch endotracheale Intubation ____ 232

Jörg Haberstroh und Julia Henke

6.4 Maschinelle Beatmung _____ 246

Jörg Haberstroh und Christine Baumgartner

7 Flüssigkeitshaushalt _____ 261

7.1 Grundlagen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes _____ 261

Jörg Haberstroh und Sabine Tacke

7.2 Infusionstherapie _____ 272

Jörg Haberstroh und Wolf Erhardt

Praktische Grundlagen zur Narkoseführung

8 Präanästhetische Untersuchung, Einschätzung der Anästhesiefähigkeit und Dokumentation _____ 291

Julia Henke, Wolf Erhardt und Jörg Haberstroh

9 Mechanismen der Anästhesie _____ 317

9.1 Anästhesietiefe und Anästhesiezeichen _____ 317

Wolf Erhardt und Jörg Haberstroh

9.2 Anästhesieregime _____ 327

Wolf Erhardt und Christine Baumgartner

9.3 Applikation der Anästhetika _____ 341

Christine Baumgartner und Wolf Erhardt

10 Praktische Durchführung einer Anästhesie _____ 349

10.1 Allgemeinanästhesie _____ 349

Wolf Erhardt und Julia Henke

10.2 Lokalanästhesiemethoden _____ 369

Sabine Tacke, Wolf Erhardt und Julia Henke

11 Analgesie _____ 383

Julia Henke, Sabine Tacke und Wolf Erhardt

Spezielle Anästhesie-indikationen

- 12 Anästhesie bei Tieren mit physiologischen oder pathophysiologischen Besonderheiten** _____ 435
- 12.1 Pädiatrische Patienten** _____ 435
Wolf Erhardt, Christine Lendl und Sabine Tacke
- 12.2 Alte Patienten** _____ 446
Wolf Erhardt, Julia Henke und Sabine Tacke
- 12.3 Patienten mit kardiovaskulären Problemen** _____ 458
Christine Baumgartner und Wolf Erhardt
- 12.4 Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion** _____ 485
Wolf Erhardt, Julia Henke und Christine Baumgartner
- 12.5 Anästhesien zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren** _____ 499
Christine Lendl und Julia Henke
- 12.6 Patienten mit Erkrankungen der Leber** _____ 515
Wolf Erhardt und Jörg Haberstroh
- 12.7 Patienten mit Erkrankungen der Niere** _____ 523
Wolf Erhardt und Jörg Haberstroh
- 12.8 Anästhesie und Analgesie bei Untersuchungen und Operationen am Auge** _____ 530
Wolf Erhardt und Julia Henke
- 12.9 Anästhesie bei Operationen im Bereich der Nase, der Ohren, des Kiefers und der Zähne** _____ 538
Wolf Erhardt und Sabine Tacke
- 12.10 Patienten mit endokriner Dysfunktion (Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenüberfunktion, Nebenniereninsuffizienz)** _____ 542
Wolf Erhardt und Jörg Haberstroh
- 12.11 Anästhesie des trächtigen Kleintieres** _____ 550
Christine Lendl und Julia Henke
- 12.12 Anästhesie des Sepsispatienten** _____ 564
Jörg Haberstroh und Sabine Tacke
- 12.13 Perioperatives anästhesiologisches Management beim polytraumatisierten Patienten** _____ 572
Jörg Haberstroh und Sabine Tacke
- 12.14 Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes** _____ 587
Christine Baumgartner und Wolf Erhardt
- 12.15 Patienten mit neurologischen Erkrankungen** _____ 591
Sabine Tacke und Wolf Erhardt

13	Notfälle im Rahmen der Anästhesie	601
	Julia Henke, Sabine Tacke und Wolf Erhardt	

14	Speziesspezifische Anästhesie	649
-----------	--------------------------------------	------------

14.1	Hund	649
	Wolf Erhardt, Jörg Haberstroh und Sabine Tacke	

14.2	Katze	661
	Christine Lendl und Julia Henke	

14.3	Kaninchen	688
	Jörg Haberstroh, Julia Henke und Christine Baumgartner	

14.4	Nager	703
	Julia Henke und Wolf Erhardt	

14.5	Exotische Heimtiere, Zoo- und Wildtiere	726
	Christine Lendl und Julia Henke	

14.6	Labortiere	758
	Wolf Erhardt, Julia Henke und Christine Baumgartner	

14.7	Vögel	790
	Rüdiger Korbelt und Michael Lierz	

14.8	Reptilien	835
	Petra Kölle, Christine Lendl und Julia Henke	

14.9	Amphibien	870
	Petra Kölle, Christine Lendl und Julia Henke	

14.10	Fische	891
	Petra Kölle und Julia Henke	

15	Euthanasie von Tieren in der tierärztlichen Praxis und im Labor	919
	Wolf Erhardt und Christine Baumgartner	

Anhang

Medikamentenliste	929
--------------------------	------------

Abkürzungsverzeichnis	943
------------------------------	------------

Sachverzeichnis	947
------------------------	------------

1 Geschichte der Anästhesie bei Mensch und Tier

Jörg Haberstroh

Die Geschichte der Anästhesie des Tieres ist eng mit derjenigen des Menschen verknüpft. Der eigene Wunsch nach Schmerzfreiheit bei operativen Eingriffen oder schmerzhaften Behandlungen wird heutzutage vom Tierbesitzer sicherlich auch auf seine Haustiere übertragen.

Erste Hinweise stammen bereits aus dem 15. Jahrhundert v. Chr. aus Babylon. Alraunwurzel, Bilsenkraut und Mohn wurden aufgeköcht und zur Schmerzstillung beim Menschen eingesetzt.

Hippokrates (460–377 v. Chr.) soll Wein mit Lattichsaft zur Schmerzbekämpfung eingesetzt haben. Ebenso wurden zu dieser Zeit bereits Haschisch und Opiate eingesetzt.

Absyrtus, Eumelius und Pelagonius (350 n. Chr.) gaben aufgeregten Pferden zur Beruhigung Schierling, Schierlingssamen und Mohnsamen mit warmem Wasser oder Weingeist vermischt als Einguss.

Columella (600 n. Chr.) benutzte Bilsensamen mit Wein zur Betäubung von Maultieren und Pferden.

Aus den mittelalterlichen Kulturzentren Bologna und Salerno stammt eine Vielzahl von Narkoserezepten auf der Basis von Mohn, Alraunwurzel, Schierling und Hyoscyamin. Theodorich von Cervia (1205–1298), dessen Vater, Hugo von Lucca, der Begründer der berühmten chirurgischen Schule von Bologna war, beschreibt in seiner Pferdeheilkunde in dem Kapitel „De chirurgia exercenda in equo furibundo“ den Einsatz von Bilsenkraut mit Hafer vermischt zur Zähmung und Betäubung des Pferdes.

Die erste vollständige Überlieferung einer Allgemeinnarkose beim Pferd gab Ruini 1550. Eine Mischung aus Alraunwurzel, Bilsensamen und Lattich wurden mit destilliertem Endivienwasser oder Gerstensaft als Trank eingegeben oder mit 7 Lot Bilsensamen unter das Futter gemischt. Daraufhin schliefen die Tiere einen ganzen Tag. Als Weckmittel (Antidot) wurde Nieswurz mit Essig vermischt und in die Nasenlöcher geschoben.

Mit zunehmenden Kenntnissen der Anatomie (Andreas Vesalius, 1514–1564, „De humani corporis fabrica“) und der Physiologie (William Harvey, 1578–1657, „De montu cordis“) konnte Sir Christopher Wren (1633–1723) die erste intravenöse Injektion einer Droge (Opiumtinktur) beim Hund durchführen. Elsholtz erprobte um 1663 intravenöse Injektionen von Wein (Alkohol), Schlaf- und Brechmitteln an Hunden. Das waren allerdings experimentelle Untersuchungen, die heutzutage der „Grundlagenforschung“ zuzurechnen wären.

Erst 1802 wurde die intravenöse Injektion durch Viborg in die Tierheilkunde eingeführt. Die Kopenhagener Schule experimentierte mit verschiedenen Pflanzensäften und Alkaloiden. Die intravenöse Infusion von Opiumtinktur führte beim Hund zu einer brauchbaren Betäubung.

Chloralhydrat, das Liebig 1832 erstmalig darstellte, wurde von Liebreich 1869 als Hypnotikum in die Medizin eingeführt und von Ore 1872 zur intravenösen Injektion beim Menschen empfohlen, 1875 von Humbert beim Pferd angewandt und schließlich von Liebreich 1886 endgültig in die Medizin eingeführt.

Es stieg im Laufe des 20. Jahrhunderts zum meistverwendeten Narkotikum bei Großtieren auf.

Wenger (1925) verwendete zur intravenösen Narkose beim Hund Chloralhydrat in Alkohol. Ende der 20er Jahre des letzten Jahrhunderts erfolgte dann der Durchbruch der modernen Injektionsnarkose mit der Anwendung der Barbiturate (Barbitursäurederivate). Fischer und v. Mehring gelang 1903 die Synthese der Barbitursäure aus Harnstoff und Malonsäure. Bumm (1927) führte beim Menschen die intravenöse Narkose mit Pernocton ein. Lundy setzte dann 1931 Pentobarbital (Nembutal) ein. Jedoch war die schlecht steuerbare Wirkdauer dieser lang- oder mittellang wirkenden Barbiturate für ihren Einsatz in der Basisanästhesie nachteilig.

Erst 1932 konnte Weese mit der Entdeckung des Kurzzeitbarbiturates Evipan (Hexobarbital) den entscheidenden Schritt für die nun rasche Verbreitung der intravenösen Barbituratnarkose vollziehen.

Bis zum Jahr 2001 verwendete man z. B. auch das 1935 von Silbersiepe und Berge eingeführte Enibomal (= Eunarkon).

Die ultrakurzwirksamen Thiobarbiturate wie das Thiopental werden auch heute noch zur intravenösen Narkoseeinleitung benutzt. Das Thiamylal wurde 2002 wie das Enibomal aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt genommen.

Die Mediziner erprobten neben dem Ausbau der Allgemeinanästhesie auch die Lokalanästhesie, die mit der Einführung des Kokains durch den Wiener Augenarzt Koller 1884 einen großen Aufschwung erfuhr. Bei Haustieren wurde 1891 eine Reihe von Fällen durch Labat beschrieben.

Die moderne Anästhesie (Inhalationsanästhesie) ist mit der Entdeckung des Sauerstoffs 1771 und des Stickoxyduls 1772 durch Priestley (1733–1804) verbunden. Es war jedoch Davy (1778–1829), der 1799 eher zufällig entdeckte, dass einige Atemzüge Lachgas seine Zahn- und Kopfschmerzen verschwinden ließen und sogar eine kurzfristige Bewusstlo-

sigkeit hervorriefen. Im Jahre 1800 empfahl er Lachgas nach erfolgreichen Tier- und Selbstversuchen zur Anwendung als Narkosegas. Lachgas wurde jedoch zunächst wegen seiner rauscherzeugenden Wirkung (daher auch sein Name) nur zur Belustigung auf Jahrmärkten eingesetzt. Erst der Hartforder Zahnarzt Wells erkannte 1844 die Bedeutung des Lachgases als Narkotikum wieder. Jedoch schlug eine öffentliche Zahnextraktion unter Lachgasnarkose fehl, weil der Patient von Schmerzen gepeinigt wurde.

Eine neue Ära in der Chirurgie wurde dann 1846 durch den erstmaligen Einsatz der Ethernarkose eingeleitet. Ether wurde bereits 1545 von Cordus aus Wittenberg als „Oleum vitrioli dulce verum“ dargestellt. Die Etherinhalation wurde Ende des 18. Jahrhunderts in der Therapie gegen Kolikanfälle und Neuralgien angewendet. Long setzte Ether zu Narkosezwecken bei Tier und Mensch bereits 1842 ein, ohne dies zunächst zu veröffentlichen. So waren es 1846 Morton und Jackson, die dem Ether als Inhalationsnarkotikum weltweit zum Durchbruch verhalfen. Jedoch häuften sich damit auch Zwischenfälle und Nachteile des Ethers wurden offenkundig: Initiale Exzitation, Speichelfluss, Übelkeit und Erbrechen stellten sich als Nebenwirkungen heraus.

Soubrairan in Paris und Liebig in Gießen entdeckten das Chloroform. Flourens und Bell erkannten unabhängig voneinander die anästhesierende Wirkung von Chloroform. Es folgten Experimente mit einer Mischung aus Alkohol, Chloroform und Ether.

Dieses wurde von dem Gynäkologen Simpson aus Edinburgh 1831 eingesetzt. 1853 setzte der erste Berufsanaesthetist Snow in London Chloroform bei der Geburt des 8. Kindes von Königin Viktoria ein.

In der Tiermedizin verwendete man v. a. Schwefel-Ether und Chloroform, allerdings mit einer enorm hohen Ausfallsquote. Da die Narkotika teuer, der Erfolg nur unsicher und es mit Nachteilen für das Fleisch der Schlachttiere verbunden war, kam diese Erfindung zunächst in praxi nicht zum Einsatz.

Die Entstehungsgeschichte der modernen Anästhesie ist neben den Fortschritten bei der Entwicklung geeigneter Pharmaka ganz entscheidend auch von technischen Errungenschaften geprägt. Hier sind zu nennen: Narkoseapparaturen, die eine exakt dosierbare Applikation der volatilen Anästhetika, des Sauerstoffs und des Lachgases ermöglichten, Hilfsmittel wie Laryngoskop und Endotrachealtubus zur Sicherung der Atemwege und Geräte, die eine kontrollierte Beatmung des Patienten erlauben.

Bahnbrechend ist hier sicherlich die Entwicklung des Narkosekreissystems (Rückatmungssystem mit CO_2 -Absorption) 1924 durch Sudeck und Schmidt in Kooperation mit der Firma Dräger in Lübeck.

Vesalius beschrieb zwar schon um 1543 die endotracheale Intubation mit Schilfrohren und die künstliche Beatmung mittels Blasebalg beim Versuchstier, jedoch vergingen über 350 Jahre bevor Kuhn 1901 die erste endotracheale Intubation in Deutschland beschrieb. Vorausgegangen waren die Applikation von Anästhetika nach Tracheotomie über einen pertrachealen Tubus mit Manschette durch Trendelenburg 1871 in Rostock und die weltweit erste orotracheale Intubation 1880 beim Menschen durch Macewen aus Glasgow.

Die Entwicklung der Beatmungsgeräte ist erst durch die schweren Polioepidemien in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts forciert worden. Hundertschaften von Anästhesisten und Helfern mussten in dieser Zeit die atemgelähmten Patienten rund um die Uhr per Hand mit dem Atembeutel beatmen, um sie am Leben zu erhalten.

Ein wichtiges Anästhesiehilfsmittel stellen bis heute insbesondere in der Humanmedizin die Muskelrelaxanzien dar. Curare wurde 1912 als erstes Muskelrelaxans durch Læwen aus Königsberg am Patienten eingesetzt. Griffith verwendete d-Tubocurarin 1942 erstmals im Rahmen der Allgemeinanästhesie.

1956 wird Halothan erstmals klinisch von Johnstone angewendet. Der Vorteil von Halothan besteht vor allem darin, dass dieses

volatile Anästhetikum im Gegensatz zu Ether nicht explosiv ist. Zugleich erforderte Halothan wie auch die später entwickelten Inhalationsanästhetika Isofluran, Enfluran, Sevofluran und Desfluran aufgrund seiner sehr schmalen therapeutischen Breite eine richtige und präzise Dosierung, wie sie mit den bis dahin verfügbaren Dosiereinrichtungen (Sprudler) nicht realisierbar war. In Deutschland war es die Firma Dräger in Lübeck, die mit dem Vapor einen Halothan-Verdunster entwickelte, der eine bis dahin nicht mögliche Präzisionsdosierung zuließ. Der Präzisionsverdampfer ist bis heute integraler Bestandteil eines Inhalationsnarkosegerätes.

1953 wird speziell für die Tiermedizin ein Opioid, das Levomethadon in einer Präparation mit der atropinähnlichen Substanz Fentipiramid auf den Markt gebracht. Es ist heute noch das einzige in der Veterinärnarkose in Deutschland zugelassene Opioid.

DeCastro und Mundeeler führten 1959 mit der Erfindung des Fentanyl und dessen gleichzeitigem Einsatz mit Neuroplegika die Neuroleptanalgesie in die Humanmedizin ein.

Zeitgleich wird die Neuroleptanalgesie von Westhues und Fritsch durch die Kombination von Polamivet mit den Neuroleptika Propionyl-Promazin bzw. Perphenazin propagiert.

1966 etablieren Corssen und Domino die Ketaminanalgesie in den USA.

1966 kommt das Etherderivat Enfluran zur Anwendung. Nach Veröffentlichungen von Sagner, Hoffmeister und Kronberg 1966 und 1968 wird der erste speziell für die Veterinärnarkose entwickelte α_2 -Agonist Xylazin 1970 in die Tieranästhesie eingeführt.

Es folgen weitere α_2 -Agonisten wie Medetomidin und Detomidin und Romifidin.

1979 wird das Benzodiazepin Midazolam eingeführt.

1982 kommt das von Terrel 1965 synthetisierte Etherderivat Isofluran zur Anwendung. Seit 1984 ist Isofluran auch in Deutschland im klinischen Einsatz.

Das Hypnotikum Propofol wird nach seiner Entdeckung um 1980 seit 1985/86 in der klinischen Veterinärnästhesie benutzt.

Sevofluran, chemisch ein mit sieben („sevo“) Fluor-Atomen halogenerter Methylether, wird 1990 eingeführt und ist seit 1995 in Deutschland als Inhalationsanästhetikum zugelassen. Desfluran wird 1992 in die Klinik eingeführt und zeichnet sich durch sehr kurze Aufwachzeiten und somit zügige Extubation der anästhesierten Patienten aus.

Xenon wurde ursprünglich als Bestandteil von Gasmischen für Tieftauchgänge verwendet. Taucher beschrieben in der Folge das Auftreten von Müdigkeit unter diesen hyperbaren Verhältnissen. Lawrence et al. setzten daraufhin 1946 fünf Mäuse einem Gasmisch von 60–80% Xenon aus und konnten so die anästhetische Wirkung von Xenon unter Normaldruck zeigen. 1951 wurde Xenon erstmals bei einer Patientin im Rahmen einer Anästhesie eingesetzt. 1990 wurde die erste kontrollierte Patientenstudie von Lachmann et al. durchgeführt. Xenon besitzt hypnotische und analgetische Eigenschaften, zeichnet sich durch sehr gute Kreislaufstabilität des Patienten aus und flutet schneller an und ab als alle anderen Inhalationsanästhetika. Seit 2005 ist Xenon als Inhalationsanästhetikum in Deutschland zugelassen. Sein klinischer Einsatz ist jedoch

aufgrund der enorm hohen Kosten sehr limitiert.

Weiterführende Literatur

- Boessneck J. Mosaik der Geschichte der Tierchirurgie. In: Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende. Schebitz H, Brass W (Hrsg.). Berlin, Hamburg: Parey 1975; 1–52.
- Brandt L. Illustrierte Geschichte der Anästhesie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1997.
- Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990; 335: 1413–5.
- Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol* 1946; 105: 197–204.
- Möller H. Lehrbuch der Chirurgie für Tierärzte. Bd. 1. Allgemeine Chirurgie und Operationslehre. Stuttgart: Enke 1993; 420–52.
- Marx T, Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H. Xenon anaesthesia. *J R Soc Med* 2000; 93: 513–7.
- Westhues M, Fritsch R (Hrsg.). Die Narkose der Tiere. Bd. 2. Allgemeinnarkose. Berlin, Hamburg: Parey 1961.

2 Definition, Aufgaben und Bedeutung der tierärztlichen Anästhesiologie

Wolf Erhardt

Inhalt

Einführung 5

Die moderne
Veterinärnästhesiologie 6

Aufgaben der
Veterinärnästhesiologie 7

Definitionen 7

Anästhesie (oder auch Narkose) 7

 Allgemeinanästhesie 7

 ► Wie wirkt eine Allgemeinanästhesie? 8

 Lokal- oder Regionalanästhesie
 (-analgesie) 9

 ► Lokalanästhetika (LA) 9

 ► Wie wirken Lokalanästhetika? 9

Bekämpfung akuter und chronischer
Schmerzen 9

 Analgetika 10

Intensiv- und Notfallmedizin 10

Schlacht- und Euthanasiemethoden .. 11

Einführung

Das Kapitel 1 hat den Werdegang der Betäubung von Mensch und Tier kurz aufgezeigt und die Basis für die moderne Anästhesiologie beschrieben.

Die Disziplin Anästhesiologie ist in der Humanmedizin erst seit 1953, nachdem die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie gegründet und der Facharzt für Anästhesiologie geschaffen worden war, ein eigenes medizinisches Fach.

- In der Tiermedizin hat sich die Anästhesiologie besonders in England und in den Niederlanden schon in den 60er und 70er

Jahren des vorigen Jahrhunderts eine gewisse Eigenständigkeit im veterinärmedizinischen Fachbereich erworben. In der Schweiz gibt es in Bern und Zürich veterinärnästhesiologische Abteilungen und in Österreich ist an der Veterinärmedizinischen Universität in Wien im Jahr 2004 ein eigenes Institut für Veterinärnästhesiologie entstanden.

- In Deutschland ist sie immer noch der Chirurgie zugeordnet und ist fachlich und vor allem personell abhängig von der „Anästhesiefreundlichkeit“ der jeweiligen Ressortchefs.

- Es gibt an den fünf deutschen tierärztlichen Fakultäten mittlerweile wenigstens Planstellen, die speziell für die Veterinärnästhesiologie ausgewiesen sind.
- Den Fachtierarzt für Anästhesiologie gibt es im föderativen Deutschland nur in den Bundesländern Sachsen, Sachsen-Anhalt, Bayern und Hessen (Stand 2010).

Die Veterinärnästhesiologie ist bemüht, sich sozusagen selbst an den Haaren aus der Bedeutungsarmut herauszuziehen. Sie hat sich deshalb in einigen europäischen und überseeischen Vereinigungen zusammengeschlossen und neben den Möglichkeiten der Publikationen in üblichen tiermedizinischen Fachzeitschriften auch veterinärnästhesiologische Spezialjournale gegründet:

Vereinigungen:

Association of Veterinary Anaesthetists (AVA) in Europa (www.ava.eu.com)
 European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia (ECVAA) in Europa (www.ecva.eu.com)
 The American College of Veterinary Anesthesiologists (ACVA) in den USA (www.acva.org)

Zeitschriften:

American Journal of Veterinary Research (www.avma.org/ajvr)
 Canadian Journal of Veterinary Research (<http://canadianveterinarians.net/publications-research-issue.aspx>)
 Veterinary Anaesthesia and Analgesia (www.blackwell-science.com/vaa)
 Veterinary Record (<http://veterinaryrecord.bmj.com>)

Die moderne Veterinärnästhesiologie

Die Aufgaben der Anästhesiologie bei Mensch oder Tier sind ähnlich, aber nicht identisch. Der Humananästhesist hat die wirklich schwe-

re Verantwortung für das Leben anderer Menschen zu tragen, um die ihn kein Veterinärnästhesist beneidet. Unter dem Zwang dieser hohen ethischen Belastung und dem Bedürfnis, dem Patienten und den Ärzten die Angst vor einer Narkose zu nehmen, ist es aber der Humananästhesiologie gelungen, ein medizinisches Fach zu schaffen, in dem das noch vor einigen Jahrzehnten verhältnismäßig hohe Risiko bei der Durchführung von Anästhesien auf einen sehr geringen Anteil an Zwischenfällen gesunken ist.

Es ist der Humananästhesie zu verdanken, dass sie wegen dieses Risikos die Pharmaindustrie mit Erfolg veranlasst hat, sich um die Entwicklung moderner, gut steuerbarer und wenig toxischer Anästhetika zu bemühen.

Ähnliche Erfolge kann der Human-Anästhesiologie auch bei der Verbesserung der Schmerztherapie und der Intensivmedizin vorweisen.

- Die Tiermedizin ist der Humanmedizin für diese Vorreiterrolle außerordentlich dankbar und es ist sicher richtig zu sagen, dass die heutige Veterinärnästhesiologie ohne die fachbezogenen Entwicklungen durch die Kollegen der Humanmedizin und deren weitergegebene Erkenntnisse und Erfahrungen nicht denkbar wäre.
- In diesem Zusammenhang muss man natürlich auch Tierärzte nennen, die frühzeitig den Impetus hatten, den Narkoseärzten in den Krankenhäusern auf die Finger und in ihre Arzneimittelschränke zu schauen, diese humanmedizinischen Erfahrungen mit dem tierärztlichen Fachwissen zu verknüpfen und mutig die dort gewonnenen Erkenntnisse in die tierärztlichen Operationssäle und Praxen durch das Schreiben umfassender Fachbücher zu tragen.
- Zu diesen Pionieren der Veterinärnästhesiologie gehören in England Wright und Hall und in Deutschland Fritsch und Westhues. Ihre Bücher stellen, abgesehen von mittlerweile angefallenen Neuentwicklungen auf dem Anästhetika- und Analgetikamarkt, auch heute noch vor allem für die allgemeine Tiernarkose größtenteils

gültige Erkenntnisse dar (Wright 1957; Westhues und Fritsch 1960, 1961).

- Natürlich ist das Pflänzchen Tieranästhesie nicht nur auf dem Acker der Humananästhesie gewachsen. Vor allem neue und moderne Anästhetika, Anästhesiemethoden und Anästhesieapparaturen sind im Grunde durch großenteils gesetzlich vorgeschriebene Erprobungen und Validierungen am Versuchstier erarbeitet worden.
- Vielerlei eigenständige Entwicklungen sind entstanden, die vor allem den enormen Variationen in den Größen und den Eigenarten der verschiedenen Tiergattungen Rechnung tragen mussten (z.B. Entwicklung von Narkoseapparaten für Körpergrößen von der Maus bis zum Elefanten und vom Vogel bis zum Fisch).
- Auch wurden und werden pharmazeutische Entwicklungen, die ursprünglich für die Humanmedizin beforscht worden waren und den dortigen Anforderungen nicht entsprachen, dann als Tierarzneimittel übernommen, ohne je für den Menschen zugelassen worden zu sein. (So wurde z.B. Xylazin ursprünglich als Antihypertonicum für den Menschen entwickelt, für den Menschen aber als zu sedativ befunden und als Sedativum für das Tier eingesetzt. Heute eines der am meisten verwendeten Anästhetika in der Tiermedizin.)

Aufgaben der Veterinär-anästhesiologie

- A Narkose der Tiere
- B akute **perioperative Schmerztherapie** und **Therapie chronischer Schmerzen**
- C **Intensiv- und Notfallmedizin** wie in der Humanmedizin
- D (im Unterschied zur Humanmedizin) Entwicklung und Durchführung anästhesierelevanter Aspekte tierschutzgerechter **Schlacht- und Euthanasiemethoden**

Definitionen

Anästhesie (oder auch Narkose)

Die Anästhesie unterteilt sich in zwei Hauptgebiete:

1. Allgemein- oder Vollnarkose (= Allgemein- oder Vollanästhesie): Unter Allgemeinanästhesie versteht man einen durch Anästhetika hervorgerufenen reversiblen Zustand der Bewusstlosigkeit (Hypnose), der Skelettmuskelentspannung (Immobilisation, Relaxation) und der Schmerzlinderung (Analgesie).

2. Lokal- oder Regionalanästhesie: Unter Lokal- oder Regionalanästhesie versteht man die (vollständige) Ausschaltung der Schmerzempfindung bestimmter Regionen des Körpers durch reversible Blockade der Nervenleitung nach Auftragen oder Injektion von sogenannten Lokalanästhetika (Lokal- oder Regionalanästhetika).

Diese zwei Formen der Anästhesie werden mit in der Chemie und in ihrer Wirkungsweise vollständig unterschiedlichen Pharmaka bewerkstelligt (Tab. 2-1).

Allgemeinanästhesie

Bei der Allgemeinnarkose kommt es zu einer reversiblen „Vergiftung“ des Zentralen Nervensystems (ZNS) durch Allgemeinanästhetika. Die Vitalfunktionen, wie primär das Herz-Kreislauf-System, die Thermoregulation und die Atmung und sekundär die Leber- und Nierenfunktion sowie die Tätigkeit der endokrinen Drüsen werden dabei mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen.

- Die Allgemeinanästhesie bedarf wegen dieser Beeinträchtigungen der Vitalfunktionen einer **Überwachung** durch den Anästhesisten.
- Wegen der durch die Anästhesie hervorgerufenen Labilität des Organismus und der jederzeit möglichen Veränderung des

Tab. 2-1 Unterschiede zwischen Allgemeinanästhesie und Lokal-/Regionalanästhesie.

Allgemeinanästhesie	Lokal-/Regionalanästhesie
Bewusstlosigkeit Relaxation der Skelettmuskulatur	Wachzustand Relaxation der Skelettmuskulatur distal der Nervenblockade
allgemeine Schmerzlinderung	absolute Schmerzausschaltung distal der Nervenblockade
durch systemische Applikation von Injektions- oder Inhalationsanästhetika	durch regionale Applikation von Lokalanästhetika (Lokalanalgetika)

Gesundheitszustandes zu Ungunsten des Patienten, sollte die Narkose möglichst gut steuerbar sein.

Steuerbarkeit bedeutet eine gezielte, vorhersehbare Veränderung des Anästhesiezustandes, vor allem der Anästhesietiefe durch den Anästhesisten.

Die Steuerbarkeit der Narkose ist beeinflusst von der:

- Applikationsweise der Anästhetika;
- Pharmakokinetik der Anästhetika, (Metabolisierung bzw. Umverteilung sowie Ausscheidung);
- Wirkdauer der Anästhetika;
- etwaigen Antagonisierbarkeit der Anästhetika;
- Wirkung von Anästhesiehilfsmitteln (s. Kap. 3), Antidota und Antagonisten (s. Kap. 3), Analeptika und Herz-Kreislauf-Mitteln (s. Kap. 3 u. 11), Allgemeinanästhetika.

Die Allgemeinanästhetika unterteilen sich wiederum in Injektions- und Inhalationsanästhetika (s. auch Kap. 3).

- Die **Injektionsanästhetika** werden grundsätzlich parenteral injiziert und unterteilen sich nach klinischen Gesichtspunkten wiederum in drei Untergruppen:
 - **Sedativa** (vor allem sedativ wirkend, nicht hypnotisch)
 - **Hypnotika** (vor allem hypnotisch wirkend, nicht analgetisch)

– **Analgetika** (vor allem analgetisch wirkend, nicht hypnotisch)

- Keines der Injektionsanästhetika erfüllt in nichttoxischer Dosierung alleine alle Kriterien, die von einer Allgemeinanästhesie gefordert werden: Hypnose, Relaxation und Analgesie. Sie müssen daher, wenn chirurgische Toleranz notwendig wird, zu einer Kombinationsanästhesie zusammengestellt werden, indem wenigstens 2 der 3 Injektionsanästhetikaklassen daran und/oder ein Inhalationsanästhetikum beteiligt werden (s. auch Kap. 9.2 „Anästhesieregime“).
- Die **Inhalationsanästhetika** werden grundsätzlich über die Lunge aufgenommen und auf demselben Wege wieder abgegeben.
- Inhalationsanästhetika wirken sedierend und dosisabhängig hypnotisch. Sie entsprechen in ihrer klinischen Wirkung in etwa den injizierbaren Hypnotika. Sie können in hohen Dosen die motorischen und auch die Herz-Kreislauf-Reaktionen auf Schmerzreize unterdrücken. Sie sind also theoretisch auch als Monoanästhetika einsetzbar. Man erreicht so allerdings recht schnell die Toxizitätsgrenze.

► Wie wirkt eine Allgemeinanästhesie?

Die Wirkungsweise der Allgemeinanästhetika ist sehr komplex, nicht in all ihren Zusammenhängen endgültig bekannt und für die chemisch so unterschiedlichen Anästhetika nicht einheitlich.

Es wurden zahlreiche Hypothesen und Theorien dazu aufgestellt und größtenteils wieder verworfen (z. B. die Lipidtheorie nach Meyer und Overton (1901) oder die Gashydrattheorie nach Miller (1961) und Pauling (1962; zitiert nach Westhues und Fritsch 1961, Larsen 1999).

Heute ist wohl die gängigste Einheitshypothese die der ladungssensitiven Calcium- (Ca^{2+} -) Kanäle als Angelpunkt aller Anästhetikawirkung, da das Ca^{2+} -Kation sich an der Steuerung der neuronalen Erregung und der Freisetzung von Neurotransmittern über mindestens drei Arten von Ca^{2+} -Kanälen beteiligt (Hirota und Lambert 1996). Allerdings spricht gegen einen unspezifischen Mechanismus, dass Allgemeinanästhetika sich in ihrer Wirkung bei verschiedenen neuronalen Vorgängen sogar als Isomere unterscheiden (Hall et al. 2001).

Lokal- oder Regionalanästhesie (-analgesie)

Bei der Lokalanalgesie (= Regionalanalgesie = Lokalanästhesie = Regionalanästhesie) kommt es durch Blockade der Nervenleitung reversibel zur absoluten Gefühlslosigkeit durch die Applikation von Lokalanalgetika.

Die Methoden der Regionalanalgesie werden nach ihrem Applikationsort oder nach ihrer Applikationsweise benannt:

- Bei der **Oberflächenanästhesie** wird das Lokalanästhetikum in Form von Spray, Tropfen oder Salben auf Gewebeflächen aufgetragen.
- Bei der **Infiltrationsanästhesie** wird das Lokalanästhetikum diffus um die zu analgesierende Region injiziert.
- Bei der **Leitungsanästhesie** wird das Anästhetikum um einen Nervenstrang herum injiziert.
- Bei der **Epiduralanästhesie** appliziert man das Lokalanästhetikum in den Epiduralraum des Rückenmarks.

Je näher die Applikation zum ZNS gelegen ist, desto stärker kann die regionale Immobilisation ausgeprägt sein.

► Lokalanästhetika (LA)

Die Lokalanästhetika unterscheiden sich chemisch und in ihrer Wirkungsweise grundsätzlich von den Allgemeinanästhetika und sind daher auch jederzeit gleichzeitig einsetzbar, ohne sich gegenseitig in ihrer Toxizität zu verstärken. Sie wirken im Gegenteil eher synergistisch zur akuten Schmerzbekämpfung und Schmerzprophylaxe.

Die Lokalanästhetika unterteilen sich in zwei Gruppen:

- LA vom Amidtyp und
- LA vom Estertyp,

was vor allem die Art ihrer Metabolisierung beeinflusst (s. Kap. 3.2).

Lokal, d. h. epidural zur Langzeitanalgesie eingesetzte Analgetika wie Opioide oder auch α_2 -Agonisten verhalten sich in ihrer „topischen Sonderstellung“ nicht wie LA sondern weiterhin wie Analgetika, allerdings mit gewünschter protrahierter Wirkung (s. Kap. 11).

► Wie wirken Lokalanästhetika?

Das LA blockiert den Kationenaustauschkanal an der Nervenzellmembran: Na^+ -Einstrom und K^+ -Ausstrom werden erschwert (Westhues und Fritsch 1960).

Bekämpfung akuter und chronischer Schmerzen

Ein wichtiges, in der Veterinärmedizin aber erst recht spät sich entwickelndes Teilgebiet der Anästhesiologie ist die perioperative Schmerzlinderung und die Bekämpfung chronischer Schmerzzustände.

Auch in der Humanmedizin wurde die Schmerztherapie erst in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts konzentriert und konsequent entwickelt. In der Veterinärmedizin hat sich die gezielte Schmerztherapie erst in den letzten 20 Jahren langsam etabliert. Das liegt nicht so sehr an der Unsensibilität der Tierärzteschaft gegenüber dem Schmerzempfinden ihrer Patienten, sondern eher am Fehlen

geeigneter, weniger toxischer Analgetika. Erst heute kann man durch die Einführung dieser neuen Analgetikaprodukte eine gut verträgliche Schmerztherapie für das Tier auch bei geringer bis mäßiger Schmerzhaftigkeit fordern und empfehlen.

- Besonders förderlich für die Weiterentwicklung der Schmerzbekämpfung beim Tier war die Produktion neuer, nebenwirkungsarmer nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID), die vor allem sowohl die symptomatische als auch die primäre antiphlogistische Behandlung akuter und chronischer Schmerzzustände erlaubte. Auch die bis dato nur sporadisch eingesetzten Analgetika, wie das spasmolytisch wirkende Antipyretikum Metamizol und der Opiatagonist-Antagonist Buprenorphin, wurden als physisch wie tierschützerisch hochwertvolle „neue“ Therapiemethoden begrüßt (Trim 1992).
- Mit diesen „ungefährlicheren“ Analgetika erfuhr die Einsicht in die Notwendigkeit einer gezielten, routinemäßig durchgeführten Schmerztherapie beim Tier den Durchbruch. Dass dieser Durchbruch in Europa sehr plötzlich erfolgte, zeigte sich im fast gleichzeitigen Erscheinen von vier Spezialbüchern über das Schmerzmanagement beim Tier (Hellebrekers 2000, Flecknell und Waterman-Pearson 2000, Otto 2001, Henke und Erhardt 2001). 2009 startete die Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft (DVG), die Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin (DGK-DVG) und die Bundestierärztekammer (BTK) unter der Leitung der Analgesiespezialistin Tacke eine Initiative zur Erarbeitung einer „Empfehlung für die Schmerztherapie bei Kleintieren“. Diese soll für die praktizierenden Tierärzte konkrete Informationen für die sachgemäße Schmerztherapie beinhalten (Alef et al. 2009, Tacke et al. 2010).

Analgetika

Man unterscheidet klinisch und praxisbezogen im Prinzip drei Klassen von Analgetika für die perioperative Schmerzlinderung (s. auch Kap. 3.1 u. 11):

- Opiode (z. B. Buprenorphin, Pethidin), die hauptsächlich (nicht ausschließlich) zentral im Bereich des ZNS ihre Wirkung ausüben;
- nichtsteroidale Antipyretika (z. B. Metamizol, Acetylsalicylsäure), die zentral und peripher im Bereich des Insultes angreifen;
- nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Carprofen, Flunixin-Meglumin, Ketoprofen, Meloxicam, Tolfenaminsäure), die vornehmlich in der Peripherie die Synthese der Entzündungsmediatoren hemmen.

Intensiv- und Notfallmedizin

Mit der immer stärkeren Angleichung der Kleintiermedizin an die Errungenschaften in der Humanmedizin haben sich natürlich auch die Intensivmedizin und die Notfallversorgung diesem Trend angeschlossen. Die Maßnahmen sind jedoch wegen des apparativen und medikamentösen Aufwandes meist wesentlich bescheidener und werden wegen der schwierigen Handhabung schwerkranker Tiere und der meist hohen Kosten nicht so oft durchgeführt wie in der Humanmedizin (Erhardt et al. 2002, Schrey 2009).

Bei der Intensivmedizin hat sich erwiesen, dass vor allem viele medikamentöse Behandlungsschemata (z. B. Infusionstherapie, Kreislaufsubstitution), Überwachungssysteme (z. B. Pulsoxymetrie, Kapnometrie, EKG) und Anästhesiehilfsmittel (z. B. Endotrachealtuben, Beatmungssysteme) aus der Humanmedizin ohne große Adaptationen übernommen werden können (s. Kap. 5, 6, 12 u. 13).

Im Jahr 2001 wurde im Rahmen der Association of Veterinary Anaesthetists unter Leitung von Moens, Wien, eine Arbeitsgemeinschaft zur veterinärmedizinischen Intensivmedizin in Europa gegründet.

Schlacht- und Euthanasiemethoden

Die Schlacht- und Euthanasiemethoden gehören, was die Betäubung der Tiere angeht, natürlich auch in das Ressort der Veterinär-anästhesiologie. Ihre fach- und tierschutzgerechte Durchführung ist ein essenzielles Anliegen des verantwortungsbewussten Tierarztes.

Mit Schlachtmethoden wird sich dieses Buch, da es sich ja um ein Kleintieranästhesiebuch handelt, nur am Rande befassen.

Die Euthanasie von Kleintieren in der Praxis, aber auch im Versuchslabor soll aber in den geeigneten Kapiteln eingehend besprochen werden (s. Kap. 3.1 [CO₂] u. 15).

Bei der Behandlung dieser heiklen Themen sollen vor allem auch die für das Tier schonendsten und für den Anwender ungefährlichsten Maßnahmen erörtert werden.

Weiterführende Literatur

- Alef M, Burger M, Göbel T, Kästner S, Potschka H, Steidl T, Tacke S. Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Kleintieren. *Kleintierpraxis* 2009; 54: 291.
- Erhardt W, Henke J, Lendl C. Narkosenotfälle. Stuttgart: Enke 2002.
- Flecknell PA, Waterman-Pearson A (eds). *Pain Management in Animals*. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St Louis: Saunders 2000; 81–145.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (Hrsg). *Veterinary anaesthesia*. 10th ed. London: Saunders 2001.
- Hellebrekers LJ. Practical analgesic treatment in canine patients. In: *Animal pain*. Hellebrekers LJ (ed). Utrecht: Van der Wees 2000; 117–29.
- Henke J, Erhardt W. Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Stuttgart: Enke 2001.
- Hirota K, Lambert DG. Voltage sensitive Ca²⁺ channels and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76: 344–6.
- Larsen R. Narkosetheorien und Wirkmechanismen von Anästhetika. In: *Anästhesie*. Larsen R (Hrsg). 6. Aufl. 1999; 3–9.
- Otto KA. Schmerztherapie bei Klein-, Heim- und Versuchstieren. Berlin: Parey 2001.
- Schrey CF. Notfalltherapie in der Kleintierpraxis. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer 2009.
- Tacke S, Alef M, Burger M, Göbel T, Höhner F, Kästner S, Potschka H. Empfehlungen für die Schmerztherapie bei Kleintieren. *Kleintierpraxis* 2010; 55: 576–85 (plus ITIS [Initiative tiermedizinische Schmerztherapie], Sonderdruck).
- Trim CM. Anästhesiologische Nachsorge und Komplikationen in der postanästhetischen Phase. In: *Anästhesie bei Kleintieren*. Paddleford RR, Erhardt W.(Hrsg). Stuttgart: Schattauer 1992; 241–75.
- Westhues M, Fritsch R. *Die Narkose der Tiere*. Band 1. Lokalanästhesie. Berlin: Parey 1960.
- Westhues M, Fritsch R. *Die Narkose der Tiere*. Band 2. Allgemeinnarkose. Berlin: Parey 1961.
- Wright JG. *Veterinary Anaesthesia*. London: Ballière, Tindall & Cox 1957.

This page intentionally left blank

Theoretische Grundlagen

This page intentionally left blank

3 Pharmaka im Rahmen der Anästhesie und der perioperativen Schmerzlinderung

Wolf Erhardt, Julia Henke, Sabine Tacke, Christine Baumgartner und Reinhard Kroker

Bitte beachten Sie zunächst folgende Anmerkungen:

- Dieses Kapitel umfasst Anästhetika (Synonym: Narkotika) wie Sedativa, Hypnotika, zentral und peripher wirkende Analgetika, Lokalanästhetika sowie Anästhesiehilfsmittel z.B. Muskelrelaxanzien und Anticholinergika.
- Die hier erörterten Pharmaka und ihre Wirkeigenschaften werden vor allem unter klinischen Aspekten und nicht immer nach den Einteilungen und Zuordnungen der pharmakologischen Lehrmeinungen abgehandelt. Soweit wie möglich sollen Diskrepanzen erklärt werden bzw. direkte Zitate aus der pharmakologischen Fachliteratur helfen, dem Kliniker vor allem nomenklatorische Unklarheiten näher zu bringen und auszuräumen.
- Es werden u. a. Pharmaka genannt und besprochen, die nicht mehr oder noch nicht in der Tiermedizin gebräuchlich sind, um auch ältere Literatur und brandneue Berichte aus der Humananästhesie und der experimentellen Anästhesie besser einordnen zu können.
- Nicht für die Tiermedizin zugelassene Pharmaka oder Pharmaka, die für andere Spezies zugelassen sind, können für die Kleintierpraxis umgewidmet werden (Arzneimittelgesetz [AMG] s. Kap. 4).
- Die in diesem Kapitel angegebenen Dosierungen sind Näherungsangaben und beziehen sich in erster Linie auf die Anwendung bei Hund und Katze. Die Dosierungsangaben sind ohne Gewähr. Genauere speziesbezogene Angaben finden sich in Kapitel 14 „Speziesspezifische Anästhesie“.
- Handelsnamen werden zur leichteren, praxisnahen Identifizierung nur beispielhaft dem Wirkstoffnamen nachgestellt und mit ® bzw. TM gekennzeichnet.
- Um eine gewisse Übersichtlichkeit zu vermitteln, werden die Wirkstoffe folgendermaßen geordnet:
 - in Deutschland zugelassene tiermedizinische Wirkstoffe und Präparate (Stand: Herbst 2010);
 - für die Humanmedizin zugelassene Wirkstoffe und Präparate (im Therapie-notstand umzuwidmen, s. Kap. 4.1);
 - nicht mehr zugelassene Wirkstoffe und Präparate.

Anästhetika sind in *Allgemeinanästhetika* und *Lokalanästhetika* einzuteilen.

Allgemeinanästhetika sind Substanzen, die auf enteralem, parenteralem oder aerogenem Wege das jeweilige Individuum in einen reversiblen, den ganzen Körper betreffenden anästhetischen Zustand (Sedation, Hypnose, Analgesie, Muskeler schlaffung) versetzen, aber nicht immer Bewusstlosigkeit erzeugen (einige Sedativa, Hypnotika in niedriger Dosierung, Analgetika). Es gibt grundsätzlich zwei Gruppen von Allgemeinanästhetika:

- **Injektionsanästhetika** (Sedativa, injizierbare Hypnotika, zentral wirkende Analgetika) sind *per injectionem* zuzuführen,
- **Inhalationsanästhetika** (inhalierbare, volatile Hypnotika) sind *per inhalationem* zuzuführen (s. Kap. 3.1).

Zentral und peripher wirkende Schmerzmittel (Analgetika) werden zur perioperativen Schmerzlinderung (Opiode, nichtsteroidale Antipyretika und nichtsteroidale Antiphlogistika) injiziert oder oral verabreicht (s. Kap. 3.1).

Lokal- oder Regionalanästhetika sind Substanzen, die nach lokaler Applikation in der jeweiligen Körperregion einen Zustand der Gefühllosigkeit hervorrufen und gegebenenfalls die Mobilität einschränken (s. Kap. 3.2).

Anästhesiehilfsmittel wie Muskelrelaxanzien und Anticholinergika können im Zusammenspiel mit Anästhetika den Narkosezustand beeinflussen, selbst aber keine Anästhesie erzeugen (s. Kap. 3.3 u. Kap. 3.4).

3.1 Allgemeinanästhetika

Wolf Erhardt, Julia Henke, Sabine Tacke, Christine Baumgartner
und Reinhard Kroker

Inhalt

Einführung 19

Sedativa 20

Neuroleptika 21

- ▶ Phenothiazine (z. B. Acepromazin [Sedalin®, Vetranquil®], Perphenazin-Enantat [z. B. Decentan®]) 21
- ▶ Butyrophenone (z. B. Azaperon [Stresnil®]) 22

Ataraktika (Benzodiazepine z. B. Diazepam, Midazolam) 23

α_2 -Adrenozeptor-Agonisten 25

- ▶ Detomidin (z. B. Domosedan®) 26
- ▶ Dexmedetomidin (Dexdomitor®) 27
- ▶ Medetomidin (z. B. Domitor®) 28
- ▶ Romifidin (Sedivet®) 29
- ▶ Xylazin (z. B. Rompun®) 30

α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten 32

- ▶ Atipamezol (z. B. Antisedan®) 32
- ▶ Tolazolin 33
- ▶ Yohimbin 33

Hypnotika 34

Injizierbare Hypnotika 34

Barbitursäurederivate 34

- ▶ Pentobarbital (z. B. Narcoren®, Narcodorm®) 39
- ▶ Phenobarbital (Luminal®) 40
- ▶ Thiobarbiturate (Thiopental [z. B. Trapanal®]) 41
- ▶ N-methylierte Oxybarbiturate 42

Imidazolderivate 42

- ▶ Etomidat (Etomidat-®Lipuro, Hypnomidate®) 42
- ▶ Metomidat 44

Propofol (z. B. Narcofol®) 44

- ▶ Propofol-FE (Fettemulsion, z. B. Narcofol®) 44
- ▶ Propofol-NE (z. B. Nanoemulsion, PropoClear®) 46

Steroidanästhetika 46

- ▶ Alfaxalon (Alfaxan®) 46
- ▶ Alphaxolon/Alphadolon (Saffan®, UK) 48

Tricain-Methansulfonat (auch Tricain, Methacain z. B. MS-222®, Finquel) 48

Tribromoethanol 49

Lang wirkende Hypnotika (Chloralhydrat, α -Chloralose, Urethan)..... 49

- ▶ Chloralhydrat (Chloraldurat®) 49
- ▶ α -Chloralose 50
- ▶ Urethan 51

Inhalierbare volatile Hypnotika**(Inhalationsanästhetika)**

► Isofluran (z. B. Isoflo®, Isoba®)	58
► Sevofluran (Sevoflo®)	59
► Desfluran (Suprane®)	60
► Lachgas (Stickoxydul, N ₂ O)	62
► Kohlendioxid (CO ₂)	63
► Argon und Xenon	64
► Diethylether (Ether)	64
► Enfluran	66
► Halothan	67
► Methoxyfluran	69

Analgetika**Vorwiegend zentral wirkende****Analgetika**

Opiate und Opioide	72
► Opiate zur Anästhesie und (teilweise) zur postoperativen Analgesie	76
► Buprenorphin (Buprenovet®, Vetergesic®)	76
► Butorphanol (z. B. Torbugesic®, Morphasol®, Alvegesic®)	78
► Levomethadon (L-Polamivet®, Heptadon®, A)	79
► Etorphin (M 99) (Bestandteil von Immobilon L.A.® und Immobilon S.A.®) ..	81
► Alfentanil (z. B. Alfentanil-hameln®)	81
► Fentanyl-Citrat (z. B. Fentanyl®)	82
► Fentanylpflaster (z. B. Durogesic® SMAT, Fentanyl Stada®, Fentanyl AL®)	83
► Morphin (z. B. Morphin Merck®)	85
► Oxymorphon (Numorphan®, USA)	86
► Remifentanyl (Ultiva®)	87
► Sufentanyl (Sufenta®)	87
► Carfentanyl	88
► Opiate vornehmlich zur postoperativen Analgesie	88
► Piritramid (Dipidolor®)	88
► Codein (z. B. Codein Tropfen CT® 1 mg/Tropfen)	89
► Meperidin (Demerol®, USA)	89
► Nalbuphin (Nalpain®)	89
► Pentazocin	90
► Pethidin (Dolantin®, Pethidin-hameln®) ..	90
► Tramadol-HCl (z. B. Tramal®, Tramadol-ratiopharm®)	90

Opiat-Antagonisten

► Diprenorphin (Revivon L.A.® und Revivon S.A.®)	91
► Naloxon (z. B. Naloxon-ratiopharm®)	91
► Naltrexon (Relistor®)	91

Phencyclidine (Cyclohexanone)

► Ketamin-Razemat (z. B. Narketan®, Ursotamin®, Ketasol® [CH])	92
► S-(+)-Ketamin (Ketanest-S®, Keta-S® [CH]) ..	95
► Tiletamin (Zoletil®)	95

Nichtsteroidale Antipyretika

► Acetylsalicylsäure (z. B. ASS 100, Aspirin®)	96
► Metamizol (Dipyrone [USA, UK] z. B. Vetalgin®, Novalgine®, Novaminsulfon®, Minalgin® [CH], Spasmin® [CH], Buscopan®comp)	96
► Paracetamol (Pracetam® 10 %)	97
► Flupirtin (z. B. Trancopal®)	98

Vorwiegend peripher wirkende Analgetika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) ..	98
► Carprofen (z. B. Rimadyl®)	99
► Flunixin-Meglumin (z. B. Finadyne®)	100
► Ketoprofen (z. B. Dinalgen®, Romefen®) ..	100
► Meloxicam (z. B. Metacam®)	100
► Nifluminsäure (Felalgy®, Frankreich)	101
► Phenylbutazon (z. B. Equipalazone®, Phenylbutazon Injektion®, PhenPred®) ...	101
► Piroxicam (Felden®, Feldene™, USA)	101
► Tepoxalin (Zubrin®)	102
► Tolfenaminsäure (Fenamate; Tolfedine®) ..	102
► Vedaprofen (Quadrisol®)	102
► Diclofenac (Voltaren®)	103

Coxibe (Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer)

► Firocoxib (Previcox®)	103
► Mavacoxib (Trocoxil®)	104
► Robenacoxib (Onsior®)	104

Antineuropathika

► Gabapentin (z. B. Gabagamma®)	104
► Amitriptylin (z. B. Amineurin®)	105

Einführung

Allgemeinanästhetika sind Substanzen, die alleine oder in Kombination appliziert einen Zustand bestimmter Anästhesietiefe hervorrufen, welche beim Säugetier unter Inhalationsanästhesie annähernd mit dem Guedel-Narkoseschema beschrieben werden kann (s. Kap. 9.1).

Die Allgemeinanästhesie in ihrer vollständigen Ausprägung ist ein durch Anästheti-

ka bedingter Zustand der Bewusstlosigkeit (Hypnose), der Bewegungslosigkeit (Immobilisation, Relaxation) und der reduzierten Schmerzempfindung (Analgesie).

Anästhetika werden grundsätzlich per injectionem oder per inhalationem verabreicht.

Die pathophysiologischen Wirkungsweisen und Antagonisierungsmöglichkeiten der Anästhetika sind in der Tabelle 3.1-1 dargestellt.

3

Tab. 3.1-1 Pathophysiologische Wirkungsweisen und Antagonisierungsmöglichkeiten der Injektionsanästhetika und -analgetika.

Pharmakagruppe	Analgesie	Relaxation	Sedation	Herzfrequenz	Gefäßweite	Atmung	Antagonist
Sedativa							
Phenothiazine	–	+	+	=	Dilatation	↓	–
Butyrophenone	–	–	+	=	Dilatation	↓	–
Benzodiazepine	–	++	(+)	=	=	=	+
Xylazin	(+)	++	++	↓↓	Dilatation	↓	+
Medetomidin	+	++	++	↓↓	Konstriktion	↓↓	+
Analgetika							
Opioide	+++	+	++	↓	Dilatation	↓↓	+
Phencyclidine	++	Katalepsie	++	↑	=	↓	–
NSAID	++	–	–	–	=	=	–
Metamizol	+++	–	–	=	= (bei langsamer Applikation)	=	–
Hypnotika							
Chloralhydrat	–	++	++	↓	(Dilatation)	↓	–
α-Chloralose	–	++	++	=	(Dilatation)	↓	–
Barbiturate	–	++	++	↓	(Dilatation)	↓	–
Imidazolderivat	–	++	++	=	(Dilatation)	↓	–
Propofol	–	++	++	↓	(Dilatation)	↓	–
Alfaxalon	–	++	++	=	=	↑	–

– nicht vorhanden; = gleichbleibend; (+) geringgradig; + gut; ++ sehr gut; +++ hervorragend; ↓ mäßig reduziert; ↓↓ stark reduziert; ↑ erhöht.

Sie sind (nach Meinung der Autoren) nach ihrer hervorstechendsten klinisch-anästhetischen Eigenschaft einzuteilen in:

- **Sedativa**
- **Hypnotika**
- **Analgetika**

3

Sedativa

Sedativa sind Anästhetika, die vor allem einen sedativen Zustand hervorrufen können. Sie wirken grundsätzlich nicht hypnotisch und nur die α_2 -Adrenozeptor-Agonisten speziesspezifisch unterschiedlich analgetisch.

Die Sedativa umfassen folgende Pharmakaklassen:

- **Neuroleptika** (Phenothiazine und Butyrophenone)
- **Ataraktika** (Benzodiazepine)
- **α_2 -Adrenozeptor-Agonisten** (α_2 -Agonisten)

Nach der alleinigen Applikation von Neuroleptika befinden sich die Tiere grundsätzlich im Anästhesiestadium I, unter Benzodiazepinen oder α_2 -Agonisten im Anästhesiestadium II (Exzitationsstadium).

Sinn und Zweck der sedativen Prämedikation

Die sedative Prämedikation verfolgt im Prinzip zwei Ziele:

- Beruhigung des Patienten;
- Reduktion der Dosierung für die zur Allgemeinanästhesie zu verabreichenden Anästhetika (Tab. 3.1-2).

Darüber hinaus kann gegebenenfalls eine Ergänzung von Wirkeigenschaften und eine Einschränkung von Nebenwirkungen der zur Allgemeinanästhesie eingesetzten Anästhetika erzielt werden.

Merke:
Die Beruhigung der Patienten ist notwendig, um einerseits den Umgang mit ihnen zu erleichtern und andererseits den Organismus vor schockähnlichen Überreaktionen zu schützen (z. B. Katecholamin, ADH usw.).

Die Reduktion der Dosierungen der Allgemeinanästhetika beruht auf dem Phänomen des Synergismus der Anästhetika untereinander. Wegen ähnlicher Angriffspunkte am ZNS können Kombinationen von Sedativa mit Analgetika (z.B. Ataranalgesie, Neuroleptanalgesie) die Wirkeigenschaften ergänzen und die Wirkungen verstärken. So entsteht aus der

Tab. 3.1-2 Dosisreduzierende Wirkung von sedativen Prämedikationen mit Sedativa, Neuroleptanalgesie oder Ataranalgesie auf die hypnotisch wirkenden Pharmaka Propofol, Thiobarbiturat oder Isofluran zur Allgemeinanästhesie (Annäherungswerte).

Neuroleptika	Propofol (%)	Thiobarbiturat (%)	Isofluran (%)
Phenothiazine	30	50	20
Benzodiazepine	20	30	20
α_2 -Agonisten	30–40	30–50	30
Acepromazin/Levomethadon (Neuroleptanalgesie [NLA])	60–70	70–80	40
Midazolam/Fentanyl (Ataranalgesie)	50	60	30

Kombination aus Phenothiazinen oder α_2 -Agonisten mit einem Opioid oder Phencyclidin eine **Neuroleptanalgesie (NLA)**, aus der Kombination eines Benzodiazepin (Ataraktikum) mit einem Opioid oder Phencyclidin eine **Ataranalgesie (ATA)** (s. Kap. 9.2, „Anästhesieregime“, Tab. 9.2-2).

Neuroleptika

Neuroleptika sind Substanzen, die zu einem Zustand psychischer Dämpfung und herabgesetzter Spontanmotorik führen, aber keine Schmerzlinderung bewirken.

Die Neuroleptika umfassen die Substanzgruppen der Phenothiazine und der Butyrophenone.

► Phenothiazine (Acepromazin, Perphenazin-Enantat)

Die in der Tiermedizin gebräuchlichsten Phenothiazine sind: Acepromazin (= Acetylpromazin) (Sedalin®, Vetranquil®), Perphenazin-Enantat (z. B. Decentan®). Präparate der älteren Phenothiazine Chlorpromazin und Propionyl-Promazin sind derzeit nicht im Handel erhältlich.

- Chlorpromazin ist der Prototyp der Phenothiazine (Löscher 2006, Ammer und Potschka 2010).
- Acepromazin (und Propionyl-Promazin) wird vor allem zur sedativen Narkoseprämedikation und zur Transportruhigstellung eingesetzt.
- Perphenazin hat sich bei der Langzeitsedation (> 2 Tage) bei Groß- und Kleintieren und zur Verhinderung von postoperativen Automutilationsreaktionen von Patienten bewährt (Winterer 1997, Pachtner et al. 2000).

Dosierung, Applikation und Wirkdauer

Dosierung (speziesspezifisch unterschiedlich)

- Acepromazin: 0,01–0,1 mg/kg KGW i. m., oral
- Chlorpromazin: 0,5–4 mg/kg KGW i. m., 3,0 mg/kg oral
- Perphenazin-Enantat: 0,5–5,0 mg/kg KGW (s. auch Kap. 9.2, Tab. 9.2-1)
- Propionyl-Promazin: 0,2–0,4 mg/kg KGW

Applikation

- oral, s. c., i. m. (i. v. Gabe kann zu rapidem lang andauernden Blutdruckabfall wegen schlagartiger peripherer Gefäßerweiterung führen!)

Wirkdauer

- Acepromazin und Propionyl-Promazin: dosis- und metabolisierungsabhängig 1–12 h
- Chlorpromazin 6–24 h
- Perphenazin: 2–12 Tage

Organwirkungen

Die Phenothiazine haben im Prinzip untereinander ähnliche Auswirkungen auf die Physiologie des Patienten, nur Wirkdauer und -stärke sind unterschiedlich.

ZNS

Die Phenothiazine dämpfen das Zentralnervensystem (ZNS) im Bereich der Basalganglien, des Hypothalamus, des limbischen Systems, des Hirnstamms und des retikulären Systems.

- Sie wirken nicht schmerzlindernd und nicht hypnotisch.
- Sie blockieren das Brechzentrum in der Medulla oblongata und gelten daher als Antiemetika.
- Mit sedativ wirkenden Dosierungen erreicht man das Anästhesiestadium I.
- Phenothiazine und andere Neuroleptika sind Inhibitoren von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, die beispielsweise Opi-

oid-bedingte ZNS-Erregungszustände unterdrücken können.

- Den Phenothiazinen wird auch die Fähigkeit zur Histamin-(H₁-)Rezeptorblockade zugesprochen.
- Es kommt zu einer Dämpfung des Temperaturregulationszentrums im Gehirn, was sowohl die Tendenz zur Hypo- als auch zur Hyperthermie verstärkt.
- Sie erniedrigen die Reizschwelle für epileptische Anfälle.

Herz-Kreislauf-System

Die Phenothiazine dämpfen den Hypothalamus.

- Sie blockieren die α_1 -adrenergen Rezeptoren und führen dadurch zu einer peripheren Gefäßdilatation und damit zu einer systemischen Blutdrucksenkung.
- Der erniedrigte Blutdruck kann reflektorsch eine Sinustachykardie hervorrufen.
- Sie besitzen antiarrhythmische Eigenschaften durch ihre chinidinähnlichen und ihre lokalanästhetikaähnlichen Wirkungen und erhöhen dadurch auch die Reizschwelle für katecholamininduzierte Arrhythmien.
- Phenothiazine wirken negativ inotrop.
- Wird Acepromazin in sehr niedrigen Dosen i. m. verabreicht, tritt die Wirkung erst nach ca. 10 bis 15 min ein. Die blutdrucksenkende Wirkung tritt zwar langsam ein, sodass sich der Organismus adaptieren kann, beträgt aber trotzdem bis zu 30 % (Eberspächer et al. 2005) (s. Kap. 14.1).

Atmung

Die Wirkungen der Phenothiazine auf die Atmung sind unter den empfohlenen niedrigen Dosierungen gering.

- Es kann zu einem Absinken der Atemfrequenz kommen, die aber durch eine Erhöhung des Atemzugvolumens ausgeglichen wird.
- Obwohl es zu einer Einschränkung der Ventilationssensibilität kommen kann, ist doch die CO₂-Reizschwelle, bei Beachtung

der niedrigen Dosisempfehlungen, nicht angehoben.

- Durch eine Kombination von Phenothiazinen mit Hypnotika oder Opioiden kann deren atemdepressive Wirkung potenziert werden.

Sonstige Organwirkungen

- Die Phenothiazin-bedingte vagale Stimulation führt zu einer Blutzellspeicherung vor allem in der Milz und dadurch zu einem Absinken des Hämatokritwertes und des Plasmaproteinspiegels.
- Die gastrointestinale Motilität wird herabgesetzt, sodass es zu einer verzögerten Magenentleerung und einer verlängerten Darmpassage kommen kann.

Plazentaschranke

- Phenothiazine können die Plazentaschranke durchdringen.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Die Metabolisierung findet in erster Linie in der Leber statt.
- Noch mehrere Tage nach einmaliger Applikation sind seine Metaboliten im Urin nachweisbar.
- Phenothiazine sind nicht antagonistisierbar.

Von den Phenothiazinen ist nur das Acepromazin in der Tiermedizin für die Anwendung bei Hunden, Katzen und Pferden zugelassen!

► Butyrophenone (z. B. Azaperon)

Die heutzutage in der Tiermedizin hauptsächlich verwendeten Butyrophenone sind das **Azaperon** (Stresnil®) und das **Droperidol** (Xomolix®). Die Kombinationspräparate aus Droperidol und Fentanyl (Thalamonal®, Innovar-vet®) sind nicht mehr im Handel. Das Butyrophenon **Fluanison** ist im Kombinati-

onspräparat Hypnorm® in England und in den Niederlanden im Handel.

Dosierung, Applikation und Wirkdauer

Dosierung

- Azaperon: 0,25–1,0 mg/kg KGW i. m. Beim Hund können 0,25 mg/kg KGW i. m. prä- und postanästhetische Exzitationen einschränken, ohne deutlich sedativ zu wirken, 1,0 mg/kg KGW i. m. führt zu guter Sedation. Beim Minipig verwendet man 2,0 mg/kg KGW Azaperon i. m. in Verbindung mit 15 mg Ketamin i. m. zur guten Sedation (s. Kap. 14.6).
- Droperidol: 1,0–2,0 mg/kg KGW i. m. als sedative Prämedikation oder in Kombination mit einem Opioid zur Neuroleptanalgesie (s. Tab. 9.2-3).
- Droperidol wird als **Antiemetikum** in einer Dosierung von 0,01 mg/kg KGW empfohlen. Die antiemetische Wirkung soll 1–4 Tage anhalten.

Applikation

- i. m., s. c. (i. v. Applikation führt zu lang anhaltendem Blutdruckabfall)

Wirkdauer

- 2–6 h

Organwirkungen

ZNS

- Wie die anderen Neuroleptika auch, führen Butyrophenone zu einem Zustand psychischer Dämpfung und herabgesetzter Spontanmotorik, die jedoch mit nur mäßiger Relaxation verbunden ist.
- Butyrophenone sind, wie andere Neuroleptika auch, Inhibitoren von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin und können daher ZNS-Erregungen, die auch Opioid-bedingt sein können, unterdrücken.
- Butyrophenone gelten auch als Histamin-(H₁-)Blocker.

Herz-Kreislauf-System

- Die Herzfrequenz sinkt bei keiner oder nur geringer Wirkung auf das Herzminutenvolumen ab.
- Wegen der peripheren Vasodilatation kommt es zu einem systemischen Blutdruckabfall und zu einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes.
- Damit es nicht zum schlagartigen Blutdruckabfall kommt, sollten Butyrophenone wie die Phenothiazine nicht i. v. verabreicht werden.

Atmung

- Butyrophenone können die Atmung deutlich deprimieren.

Plazentaschranke

- Butyrophenone können die Plazentaschranke durchdringen.

Metabolisierung und Antagonisierung

- Butyrophenone werden in der Leber metabolisiert.
- Butyrophenone sind nicht antagonisierbar.

Azaperon ist in der Tiermedizin für die Anwendung bei Schweinen zugelassen! Droperidol ist für die Tiermedizin in Deutschland nicht zugelassen.

Ataraktika (Benzodiazepine z. B. Diazepam, Midazolam)

Die Ataraktika wirken (beim Menschen) anxiolytisch (allerdings bei ängstlichen oder aufgeregten Tier konvulsiv [s. u.]), leicht relaxierend und krampfhemmend. Sie erzeugen keine Analgesie. Die Benzodiazepine sind kompetitiv antagonisierbar.

In der Kleintieranästhesie werden hauptsächlich folgende Benzodiazepinderivate verwendet:

- **Diazepam** (z.B. Valium®, Diazepam-ratiopharm®). Diazepam ist wasserunlöslich, weshalb ihm der Lösungsvermittler Propylen-Glykol zugesetzt werden muss, der Injektionsschmerzen verursachen kann.
- Die Benzodiazepine der neueren Generation, wie z.B. **Midazolam** (z.B. Dormicum®, Midazolam-ratiopharm®) und **Flunitrazepam** (Rohypnol®) oder **Climazolam** (Climasol®, CH) sind wasserlöslich und bei neutralem pH nicht gewebe- oder gefäßwandreizend. Flunitrazepam unterliegt in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz.
- **Zolazepam** ist als Kombinationspräparat zusammen mit dem Phencyclidinderivat Tiletamin (Zoletil®) in Frankreich im Handel.
- **Clonazepam** wird vor allem zur Epilepsiebehandlung beim Hund eingesetzt.
- Als Antagonisten sind **Flumazenil** (Flumazenil®) und Sarmazenil (Sarmasol®, CH) auf dem Markt.

Dosierung, Applikation und Wirkdauer

Dosierung

- Diazepam, Midazolam und Climazolam: 0,3–0,5 mg/kg KGW
- Flunitrazepam: 0,1–0,2 mg/kg KGW

Applikation

- Diazepam: nicht i. m. oder s. c. (schmerzhaft wegen Lösungsvermittler); Diazepam soll langsam in eine große Vene injiziert werden; es sollte nicht mit anderen Pharmaka in der gleichen Spritze verabreicht werden, da es sonst ausfällt;
- wasserlösliche Benzodiazepine: i. m., s. c., i. v., i. p.

Wirkdauer

- Hund: 2–5 h
- Katze: 15–20 h (Löscher 2006)

Organwirkungen

ZNS

- Benzodiazepine wirken in erster Linie auf den Thalamus, auf Teile des limbischen Systems und auf den Hypothalamus an spezifischen Benzodiazepinrezeptoren.
- Die Benzodiazepinwirkungen beruhen wahrscheinlich auf verschiedenen Neurotransmittersystemen, wie dem Acetylcholin, dem Serotonin, den Glycinen und der Gammaaminobuttersäure (GABA).
- Die muskelrelaxierende Potenz der Benzodiazepine wirkt über die Formatio reticularis in der Medulla oblongata und über das Rückenmark.
- Benzodiazepine wirken grundsätzlich beruhigend und angstlösend.
- Die sedative Wirkung ist nur mäßig.
- Bei Hund und Katze erreicht man mit einer sedativen Dosierung (ca. 0,5 mg/kg KGW) das Anästhesiestadium II, also eher ein Stadium der Reizschwellererniedrigung, sodass es bei Zwerggrassen (z.B. Yorkshire-Terrier, Zwergschnauzer usw.) und bei aufgeregten Tieren (z.B. Dackel, Deutsch-Drahthaar usw.) nach i. v. und besonders nach i. m. Injektion zu massiven Exzitationen kommen kann (in solchen Fällen sofort Propofol nach Wirkung i. v.).
- Benzodiazepine wirken stark antikonvulsiv, also auch bei epileptoiden Anfällen.

Beim Hund wird Diazepam zur Unterbrechung des Status epilepticus in Verbindung mit Phenobarbital, vor allem aber als Brückentherapeutikum bis zum Wirkungseintritt von Phenobarbital verwendet (s. Kap. 12.15).

Bei Katzen ist eine Dauerbehandlung des Status epilepticus auch in Kombination mit Phenobarbital möglich (Ebert et al. 2007).

Herz-Kreislauf-System

- In therapeutischer Dosierung haben die Benzodiazepine nur sehr geringen Einfluss auf den Kreislauf.
- Sehr hohe Dosen können den Blutdruck senken.

- Diazepam kann bei zu rascher i.v. Gabe wegen des Lösungsvermittlers Propylen-Glykol zu Venenschmerzen und kardiopulmonaler Depression führen.

Atmung

- Insgesamt wirken Benzodiazepine nur gering atemdepressiv, wobei Midazolam etwas stärker wirkt als Diazepam. Flunitrazepam und Clonazepam entsprechen in ihrer Wirkung auf die Atmung etwa dem Midazolam.
- Benzodiazepine können die atemdepressiven Effekte anderer Anästhetika verstärken.

Plazentaschranke

- Benzodiazepine können die Plazentaschranke durchdringen.
- Da kompetitive Antagonisten für Benzodiazepine zur Verfügung stehen, können diese im Bedarfsfall auch nach einer Sektio bei der Mutter und bei den Neugeborenen eingesetzt werden.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Die Benzodiazepine sind bis zu 96% an Plasmaprotein gebunden.
- Sie werden in der Leber in mehrere, pharmakologisch aktive Metaboliten verändert.
- Die Ausscheidung geschieht in erster Linie über die Nieren.
- Beim Abbau von Diazepam entstehen (im Gegensatz zum Abbau von Midazolam) anästhesiologisch wirksame Metaboliten, die vor allem bei Tieren mit defizientem Leberstoffwechsel eine eventuell tagelang andauernde Sedation bewirken.

Außer Brotizolam (zur Appetitsteigerung bei Rindern) sind keine Benzodiazepine in Deutschland als Tierarzneimittel zugelassen! Für die Kleintierpraxis kann man Humanpräparate umwidmen. Flunitrazepam fällt unter das Betäubungsmittelgesetz.

Antagonisierung der Benzodiazepine

Für die Benzodiazepine gibt es kompetitive Antagonisten: Flumazenil und Sarmazenil (CH).

- Sie haben keine klinisch erkennbaren Eigeneffekte und heben alle klinischen Wirkungen der Benzodiazepin-Agonisten nach i.v. Injektion innerhalb von 1–2 min vollständig auf.
- Der antagonistische Effekt besteht für etwa 1 h, sodass nach sehr hohen Dosen von Benzodiazepin-Agonisten noch einmal nachantagonisiert werden muss.
- Der Einsatz von Benzodiazepin-Antagonisten sollte bei Hund und Katze (aus Kostengründen) nur in lebensbedrohlichen Fällen erfolgen. Besonders beim MDR1-Defekt kann dieser aber notwendig werden (s. Kap. 12.15).
- Zur vollständig antagonisierbaren Anästhesie (VAA) bei den kleinen Heimtieren hat sich der routinemäßige Einsatz von Benzodiazepin-Antagonisten bewährt (Henke et al. 1996) (s. auch Kap. 14.4).
- Benzodiazepin-Antagonisten sind teuer.

Für die Kleintierpraxis in Deutschland kann Flumazenil (humanmedizinisch zugelassener Wirkstoff) umgewidmet werden. Sarmazenil ist nur in der Schweiz zugelassen.

α_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Die α_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden auch **α -adrenerge Agonisten** oder **sedativ-hypnotische Analgetika** (Löscher 2006) genannt.

Die **α -adrenergen Rezeptoren** gliedern sich in zwei Unterklassen, die α_1 - und die α_2 -Rezeptoren.

1. α_1 -Rezeptoren

- α_1 -Rezeptoren liegen postsynaptisch an der glatten Muskulatur der Arteriolen (Widerstandsgefäße) und Venen (Kapazitätsgefäße).
- Sie bewirken eine Konstriktion der Gefäßmuskulatur und damit einen Blutdruckanstieg.
- Postsynaptische α_1 -Rezeptoren befinden sich auch am Myokard. Durch ihre Stimulation wird die myokardiale Kontraktilität deutlich gesteigert.

2. α_2 -Rezeptoren

- α_2 -Rezeptoren liegen prä- und im ZNS auch postsynaptisch. α_2 -Rezeptoren kommen im Gastrointestinaltrakt, im Uterus, in den Nieren und auch in den Thrombozyten vor.
- α_2 -Rezeptoren und Opioidrezeptoren kommen in den gleichen Hirnregionen und bisweilen an den gleichen Neuronen vor und vermitteln dort auch ähnliche Wirkungen, wenn sie aktiviert werden.
- Durch die Aktivierung peripherer präsynaptischer α_2 -Rezeptoren wird die Freisetzung von Noradrenalin, Acetylcholin, Serotonin und Dopamin gehemmt.
- Durch Erregung zentraler postsynaptischer α_2 -Rezeptoren im Nucleus tractus solitarii (Umschaltstelle des Barorezeptorreflexes) werden sympathische Impulse unterdrückt und der Sympathikustonus herabgesetzt. Dadurch wird ein Blutdruckabfall nicht mehr verhindert, sondern toleriert.
- Der agonistischen Wirkung an Imidazolrezeptoren in der Medulla oblongata wird eine ganz wesentliche Bedeutung für die blutdrucksenkende Wirkung der α_2 -Agonisten zugeschrieben.
- Der „Urvater“ der α_2 -Agonisten ist das **Clonidin** (Clonidin-ratiopharm®, früher Catapresan®), das in der Humanmedizin als Antihypertensivum eingesetzt wird.
- Die in der Tiermedizin verwendeten α_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden ausschließlich als analgetische Sedativa eingesetzt, sind unterschiedlich hoch α_2 -rezeptor-

torspezifisch und wirken daher vor allem am Herz-Kreislauf-System unterschiedlich.

- Die Hauptvertreter unter den veterinärmedizinisch eingesetzten α_2 -Agonisten sind **Xylazin** (z.B. Rompun®), **Medetomidin** (z.B. Domitor®), **Dexmedetomidin** (Dexdomitor®), **Detomidin** (z.B. Domosedan®) und **Romifidin** (Sedivet®).
- α_2 -Agonisten verursachen eine zentrale Dämpfung durch eine gesteigerte GABA-Freisetzung und eine verminderte Acetylcholinfreisetzung.
- Die analgetische Wirkung der α_2 -Agonisten beruht auf einer Hemmung der spinalen nozizeptiven Reflexaktivität.
- α_2 -Agonisten bewirken außerdem eine ausgeprägte Bradykardie und verstärken die Tendenz zur Herzarrhythmie.
- Wenig selektive α_2 -Agonisten, wie das Xylazin mit noch relativ hoher α_1 -Aktivität, können insbesondere bei i.v. Bolusgabe zu einem kurzen vorübergehenden Blutdruckanstieg und einem lang dauernden Blutdruckabfall führen.
- Hochselektive α_2 -Agonisten, wie Medetomidin und Dexmedetomidin, führen relativ lange zu einem Blutdruckanstieg.

► Detomidin (z.B. Domosedan®)

Detomidin hat ein α_2 - zu α_1 -Rezeptorselektivitätsverhältnis von 260 und ist damit α_2 -selektiver als Xylazin.

Es wird in erster Linie bei Pferd und Rind eingesetzt. Nach Lumb und Jones (1984) kann es auch beim Hund in Dosierungen von 5 mg/kg KGW i.v. und 20 mg/kg KGW i.m. eingesetzt werden.

Detomidin ist in der Tiermedizin für die Anwendung bei Rindern und Pferden zugelassen.

► Dexmedetomidin (z. B. Dexdomitor®)

Dexmedetomidin ist das rechtsdrehende Enantiomer von Medetomidin. Es zeigt eine sehr hohe α_2 - zu α_1 -Adrenorezeptor-Selektivität ($\alpha_2 : \alpha_1 = 1300$) unter den α_2 -Adrenorezeptoren. Es erzeugt eine potente und verlässliche Sedation und Muskelrelaxation. Das linksdrehende Enantiomer ist pharmakologisch inaktiv. Das lipophile Dexmedetomidin wird rasch nach i. m. Injektion resorbiert und durchdringt auch sehr rasch die Blut-Hirn-Schranke. Die Konzentration im ZNS ist mehrfach höher als diejenige im Plasma.

Dosierung, Applikation und Wirkdauer

Dosierung

- Die Dosierung ist tierartlich unterschiedlich bei 0,01–0,02 mg/kg KGW (Kuusela et al. 2000).
- Sedation und Analgesie sind dosisabhängig.
- Es erzeugt die gleiche Wirkung wie Medetomidin bei halber Dosierung. Das bedeutet: halbe Dosierung = halbe Metabolisierungsarbeit.
- Es senkt die notwendige Anästhetika-Dosis zur Einleitung und Erhaltung der Narkose um 30–60 % (s. Tab 3.1-2).

Applikation

- Hund: i. v. (Vorsicht starke Bradykardie möglich) oder i. m.
- Katze: i. m.

Wirkdauer

- Die Wirkdauer liegt bei ca. 30 min.
- Dexmedetomidin bewirkt eine perioperative Analgesie für mindestens 30 min und bis zu 2 h nach dem Eingriff bei höheren Dosen.
- Spontanerholung tritt 2–3 h nach Dexmedetomidin-Applikation ein.

Organwirkungen

ZNS

- Es hat einen neuroprotektiven Effekt.
- Dexmedetomidin zeigt eine spinale Antinozizeption und einen Opioid-Synergismus.
- Der Anstieg des Sympathikotonus beruht auf einer Stimulation der postsynaptischen Adrenorezeptoren.
- Die Stimulation der präsynaptischen Adrenorezeptoren führt zu einer Senkung des Sympathikotonus durch Noradrenalinfreisetzung.

Herz-Kreislauf-System

- Dexmedetomidin erzeugt Bradykardie, die Arrhythmien sind allerdings nicht so ausgeprägt wie unter Medetomidin, es verursacht aber wie Medetomidin arterielle und venöse Konstriktion.
- Der Blutdruck steigt zunächst an und fällt dann auf normale bis subnormale Werte.
- Aufgrund der peripheren Vasokonstriktion und der dadurch mangelhaften venösen Durchblutung kann es bei normaler arterieller Sauerstoffversorgung zu einer blassen und/oder bläulichen Verfärbung der Schleimhäute kommen. Pulsoxymeter können deshalb häufig in den ersten 15 min nach Applikation nicht messen.
- Es übt eine Schutzwirkung am Myokard vor Adrenalin-induzierten Arrhythmien aus.

Atmung

- Dexmedetomidin kann einen Abfall der Atemfrequenz induzieren. In seltenen Fällen wurden Lungenödeme beobachtet.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Die Metabolisierung geschieht in der Leber und belastet den Leberstoffwechsel geringer als Medetomidin.
- Die Metaboliten werden primär über den Urin und in geringerem Maße über die Fäzes ausgeschieden.

Antagonisierung

- Mit Atipamezol ist die Dexmedetomidin-Wirkung vollständig aufhebbar.

Cave:

Wegen seines potenzierenden Effektes auf andere Anästhetika ist bei Kombinationsanästhesie mit Dexmedetomidin besondere Vorsicht geboten!

Die Applikation von Dexmedetomidin bei Diabetikern, nieren-, herz-kreislauf- und leberkranken Tieren ist kontraindiziert!

Der Einsatz von Dexmedetomidin bei trächtigen Tieren ist wegen seiner Uteruswirkung nicht zu empfehlen!

Dexmedetomidin ist in der Tiermedizin für die Anwendung bei Hunden und Katzen zugelassen.

► Medetomidin (z. B. Domitor®)

Das Rezeptorbindungsverhältnis α_2 zu α_1 ist 1620, womit Medetomidin ca. 10-mal mehr α_2 -spezifisch ist als Xylazin.

Dosierung und Applikation

- Medetomidin kann i. v., i. m., i. p. und s. c. verabreicht werden.
- Die Dosierungen sind speziesspezifisch (s. Kap. 14).
- Höhere Dosierungen verstärken nicht den sedativen Effekt, sie verlängern aber die Wirkdauer.
- Medetomidin kann die Wirkung anderer Anästhetika erheblich potenzieren (s. Tab. 3.1-2).
- Vor allem verstärkt es die atemdepressive Wirkung von Opioiden.
- Es wird üblicherweise als sedativ-analgetische Prämedikation oder in Kombination

mit Ketamin, Propofol oder Barbituraten verabreicht.

- Eine epidurale Applikation wird für Medetomidin alleine oder noch besser in Kombination mit Morphin zur postoperativen Langzeitanalgesie empfohlen (s. Kap. 11).

Organwirkungen

Wegen der Zentralisation des Kreislaufes wird ein Körperzustand hergestellt, der einem Schock in der Phase 1 (allerdings statt Tachy- einer Bradykardie) mit erhöhter Perfusion der parenchymatösen Organe ähnelt. Dieser Zustand ist reversibel und dem Überleben des Patienten nicht abträglich.

ZNS

- Medetomidin wirkt dosisabhängig sedativ und analgetisch.
- Die sedative Wirkung hält etwa 3 h, die analgetische Wirkung etwa 30–45 min an.
- Es wirkt wegen der Hemmung der inter-neuralen Reizübertragung im Rückenmark gut muskelrelaxierend.
- Medetomidin bewirkt eine selektive Aktivierung von sympathischen und parasymphatischen Eigenschaften (z. B. Bradykardie, Vasokonstriktion).

Herz-Kreislauf-System

- Medetomidin verursacht eine massive Bradykardie.
- Mit Anticholinergika, 20 min vor der Medetomidin-gabe verabreicht, kann die Bradykardie weitgehend verhindert werden. Dabei soll Atropin wirksamer sein als Glykopyrrolat.
- Medetomidin provoziert erhebliche Herzrhythmusstörungen.
- Medetomidin bewirkt eine starke, etwa 30 min anhaltende, periphere Vasokonstriktion, die zu einer Einschränkung der Blutperfusion in den peripheren Geweben zu Gunsten der parenchymatösen Organe führt.

- Der periphere Gefäßwiderstand steigt enorm an, sodass es zu krassen Blutdruckanstiegen kommen kann (Scabell et al. 1999).
- Wegen der Depression der peripheren Puls- welle misslingt bisweilen für eine bestimmte Zeit (ca. 15 min) häufig das Monitoring mit dem Pulsoxymeter.

Atmung

- Medetomidin kann erhebliche Atemde- pressionen vor allem in Anwesenheit an- derer atemdepressiv wirkender Substanzen verursachen.

Endokrinum

- Medetomidin hemmt, wie die anderen α_2 - Agonisten auch, die Insulinfreisetzung im Pankreas, was zur Blutzuckerspiegelerhö- hung und zur Polyurie führt (Burton et al. 1997).
- Es hemmt die Ausschüttung von ADH.

Metabolisierung, Ausscheidung und Antagonisierung

- Medetomidin wird in der Leber metaboli- siert.
- Seine Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden.
- Es ist mit Atipamezol (z.B. Antisedan®) kompetitiv antagonisierbar.

Cave:

Medetomidin sollte nicht bei Diabetikern, nieren- und herzkranken Patienten einge- setzt werden!

Der Einsatz von Medetomidin bei trächti- gen Tieren ist wegen seiner Uteruswirkung nicht zu empfehlen!

Medetomidin ist in der Tiermedizin für die Anwendung bei Hunden und Katzen zugelassen.

► Romifidin (Sedivet®)

Romifidin ist ein potenter α_2 -Adrenozeptor- agonist mit geringer Wirkung auf α_1 -Re- zeptoren. Es wirkt auf zentrale und periphere prä- und postsynaptische α_2 -Adrenozeptoren. Durch die Stimulierung der präsynaptischen Rezeptoren hemmt Romifidin die Freisetzung von Noradrenalin und senkt den Sympathiko- tonus.

- Es wirkt beim Pferd in einer Dosis von 0,08 mg/kg KGW i.m. ähnlich wie Xylazin (Hapke 1983) und Detomidin (Lumb und Jones 1984).
- Es ist aber auch schon beim Hund (England et al. 1996) und Kaninchen (Imhoff 1999) eingesetzt worden.

Dosierung und Applikation

- Romifidin kann beim Hund und beim Ka- ninchen i.m. und i.v. verabreicht werden.
- Die Dosierungen beim Hund liegen zwi- schen 0,04 und 0,12 mg/kg KGW.
- Die Dosierung für das Kaninchen beträgt 1,0 mg/kg KGW i.m. zusammen mit Ke- tamin und Midazolam, kann aber auch in dieser Kombination verdünnt für Langzeit- narkosen i.v. verabreicht werden (Imhoff 1999) (s. Kap. 14.3).

Organwirkungen

ZNS

- Romifidin führt durch Hemmung der Nor- adrenalinfreisetzung zur Sedation und zur zentral vermittelten Analgesie.
- Die Dauer der Sedierung ist dosisabhängig.
- Hunde zeigen nach i.v. Injektion innerhalb einer Minute Ataxien und legen sich an- schließend hin.
- Bei Ratten kommt es durch Romifidin, ähn- lich wie beim Hund, nicht zur Ausschaltung somatischer Schmerzen, aber zur effektiven Blockade der viszerale Schmerzempfin- dung (Grøndahl-Nielsen et al. 1997).

Herz-Kreislauf-System

- Bei Kaninchen und Hund entsteht kurz nach der Applikation von Romifidin eine ausgeprägte Bradykardie.
- Es kommt zu atrioventrikulären Blöcken.
- Der arterielle Blutdruck steigt initial über ca. 30 min leicht an, um danach auf Werte etwas unterhalb der Wachwerte abzufallen und dann konstant zu bleiben.

Atmung

- Beim Hund kommt es zu einer Absenkung der Atemfrequenz, die bei höheren Dosierungen auch zu einer periodischen Apnoe führen kann (England und Watts 1997).

Sonstige Organwirkungen

- Es kommt, wie unter anderen α_2 -Agonisten auch, zum Blutzuckeranstieg und zur Polyurie.
- Beim Hund kann es nach Romifidinapplikation zu Erbrechen und Muskelzittern kommen.

Plazentaschranke

- Wie alle α_2 -Adrenozeptor-Agonisten kann auch Romifidin die Plazentaschranke durchdringen.

Metabolisierung, Ausscheidung und Antagonisierung

- Die Halbwertszeit beträgt beim Hund nach i. v. Gabe etwa 2 h.
- Romifidin wird in der Leber metabolisiert.
- Die Ausscheidung der Metaboliten geschieht zu 78 % über die Nieren, der Rest wird über den Darm ausgeschieden.

Romifidin kann durch Atipamezol vollständig antagonisiert werden.

Cave:

Romifidin sollte nicht bei Diabetikern, nieren- oder herzkranken Tieren eingesetzt werden!

Der Einsatz von Romifidin bei trächtigen Tieren ist wegen seiner Uteruswirkung nicht zu empfehlen!

Romifidin ist in der Tiermedizin für die Anwendung bei Equiden zugelassen.

► Xylazin (z. B. Rompun®)

Das Rezeptorbindungsverhältnis α_2 zu α_1 beträgt für Xylazin 160 und ist deshalb 10-mal geringer α_2 -potent als das Medetomidin.

Dosierung und Applikation

- Das Xylazin ist der heute noch am meisten verwendete α_2 -Agonist.
- Die Dosierung ist speziesspezifisch sehr unterschiedlich (s. Kap. 14).
- Es kann i. m. und i. v. verabreicht werden, wobei die volle Wirkung ca. 3 min nach i. v. und ca. 10 min nach i. m. Applikation eintritt.
- Xylazin wird auch epidural zur postoperativen Schmerzlinderung eingesetzt (s. Kap. 11).
- Xylazin wird vor allem zur sedativen Prämedikation verwendet.
- Es wird meist kombiniert mit Ketamin oder Opioidpräparationen, wie Polamivet, verabreicht.
- Eine sedative Prämedikation mit Xylazin kann die Dosis von Hypnotika (z. B. Propofol, Barbiturat) um 30–50 %, die von Inhalationsanästhetika bis zu 30 % reduzieren (s. Tab. 3.1-2).

Organwirkungen

ZNS

- Der lang andauernde sedative und der nur sehr kurz bestehende analgetische Effekt beruhen auf der α_2 -Stimulation im Gehirn.
- Xylazin blockiert die Freisetzung von Noradrenalin.
- Es wirkt muskelrelaxierend durch Hemmung der Reizübertragung im Rückenmark.
- Xylazin aktiviert das parasympathische und hemmt das sympathische Nervensystem, indem es das Vasomotorenzentrum und die Barorezeptorenaktivität unterdrückt.
- Der sedative Effekt kann bei Hund und Katze bis zu 8 und 10 h anhalten, der analgetische Effekt ist sehr kurz und kann chirurgisch-anästhetisch eher nicht ausgenutzt werden.
- Es kann postanästhetisch vorübergehend bei Hund und Katze auch zu psychischen Veränderungen kommen.
- Xylazin provoziert nach i.m. Applikation beim Hund häufig, bei der Katze meist einen Brechreiz, der aber immer noch während der Einschlafphase eintritt, sodass es nicht zur Aspiration kommt.
- Die zentral gesteuerte Thermoregulation wird gedämpft, sodass es zur Hypothermie kommen kann.
- Vor allem bei Katzen kann es, wenn die Einschlafphase durch Lärm, Manipulationen oder Schmerz gestört wird, zu heftigen Exzitationen (Anästhesiestadium II) kommen.

Herz-Kreislauf-System

- Xylazin verursacht eine ausgeprägte Bradykardie, die bei alleiniger Verwendung von Xylazin einer anticholinergen Prämedikation (z. B. Atropin, Glycopyrrolat) bedarf. Die Kombination mit Ketamin kann den bradycarden Effekt von Xylazin verhindern.
- Es wirkt auch arrhythmogen, indem es atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, wie AV-Block und AV-Dissoziation, provoziert.

- Xylazin sensibilisiert das Myokard für Katecholamine, was ebenfalls zu Rhythmusstörungen führen kann.
- Das Herzminutenvolumen (HMV) wird reduziert.
- Unmittelbar nach einer Xylazinapplikation kommt es zu einem kurzzeitigen Blutdruckanstieg, dem dann durch ausgeprägte Vasodilatation ein lang andauernder Blutdruckabfall folgt.

Atmung

- Obwohl die Atemfrequenz gesenkt wird, hat dies bei Hund und Katze keine Auswirkungen auf pH, pO_2 und pCO_2 .
- Die abgesenkte Atemfrequenz wird durch eine Erhöhung des Atemzugvolumens kompensiert.
- Allerdings kann Xylazin die atemdepressiven Eigenschaften anderer Anästhetika deutlich verstärken.

Gastrointestinaltrakt

- Xylazin erniedrigt den Sphinkterdruck der Cardia, sodass es zum Reflux kommen kann.
- Vor allem bei großen Hunden kann es zu abdominalen Blähungen wegen Luftschluckens bzw. parasympathischer Stimulation kommen.

Cave:

Unter Einsatz von Xylazin beim Kapno-peritoneum zum Zweck endoskopischer Operationen kommt es häufig neben gravierenden Arrhythmien auch zum Erbrechen. Es ist deshalb für diese Operationstechnik nicht zu empfehlen.

Endokrinum

- Xylazin reduziert, wie andere α_2 -Agonisten auch, die Insulinproduktion im Pankreas, was zu einem Blutzuckeranstieg mit darauffolgender Polyurie führt.

- Xylazin hemmt die Ausschüttung des anti-diuretischen Hormons (ADH), was die Polyurie weiter verstärkt.

Metabolisierung, Ausscheidung und Antagonisierung

- Xylazin wird in der Leber metabolisiert.
- Die Metaboliten von Xylazin werden über die Nieren ausgeschieden.
- Seine Wirkung ist durch Atipamezol (z.B. Antisedan®) vollständig und ohne Nebenwirkungen aufhebbar.

Cave:

Xylazin sollte wegen seines potenzierenden Effektes auf andere Anästhetika zu besonderer Vorsicht bei Kombinationsanästhesie Anlass geben!

Die Applikation von Xylazin bei Diabetikern, nieren-, herz-kreislauf- und leberkranken Tieren ist kontraindiziert!

Der Einsatz von Xylazin bei trächtigen Tieren ist wegen seiner Uteruswirkung nicht zu empfehlen!

Xylazin ist in der Tiermedizin für die Anwendung bei Kleintieren, Schafen, Ziegen, Rindern, Wildtieren, Zootieren und Equiden zugelassen!

α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten

Die α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten werden auch **α_2 -Adrenolytika** genannt (Löscher 2006).

Es gibt unterschiedliche Pharmaka, die die α_2 -Wirkung von α_2 -Agonisten teilweise oder vollständig mit mehr oder weniger starken Nebenwirkungen antagonisieren können. Die üblichsten α_2 -Antagonisten, die die α_2 -Wirkung teilweise antagonisieren, sind das Yohimbin und das Tolazolin.

Atipamezol (z.B. Antisedan®) ist das einzige, auf dem Markt befindliche, vollständig die α_2 -Wirkung antagonisierende Pharmakon.

► Atipamezol (z.B. Antisedan®, Atipam®, Revertor®)

Atipamezol ist als Antisedan®, Atipam® oder Revertor® zur Antagonisierung von α_2 -Agonisten auf dem Markt. Seine Strukturformel ist der des Medetomidin, einem Imidazolderivat, sehr ähnlich. Atipamezol ist ein hochpotenter, selektiver und sehr spezifischer Antagonist an zentralen und peripheren α_2 -Adrenozeptoren.

Dosierung und Applikation

- Atipamezol kann i. v., i. m., s. c. und i. p. verabreicht werden.
- Nach Hall und Clarke (1991) werden im Allgemeinen für die Antagonisierung der kardiopulmonalen Effekte von Xylazin oder Medetomidin höhere Dosen benötigt als zur Aufhebung der Sedation.
- Für die Antagonisierung von Medetomidin sollte die Dosierung von Atipamezol etwa das 4- bis 6-fache in mg der Medetomidindosis betragen (Vainio 1990).

Organwirkungen

ZNS

- Atipamezol, alleine verabreicht, bewirkt einen erhöhten Noradrenalin- und Serotoninumsatz im Gehirn. Es können Unruhe und Hypermotorik entstehen.

Herz-Kreislauf-System

- Eine α_2 -vermittelte Hypo- oder auch Hypertonie wird aufgehoben. Vor allem bei bestehender Medetomidinhypertonie kommt es kurzfristig zu einem massiven Blutdruckabfall.
- Eine bestehende Bradykardie wird prompt aufgehoben.

- AV-Blöcke, hervorgerufen durch α_2 -Agonisten, werden beseitigt.

Atmung

- Atipamezol lässt eine α_2 -Agonisten-bedingte erniedrigte Atemfrequenz ansteigen.
- Auch das bisweilen beobachtete intermittierende Atemmuster wird beseitigt.
- Der atemstimulierende Effekt von Atipamezol lässt die arterielle Sauerstoffsättigung ansteigen.

Sonstige Organwirkungen

- Eine unter Xylazin oder Medetomidin auftretende Hypothermie wird antagonisiert.
- Die hyperglykämischen und die hypoinsulinären Erscheinungen sowie die Polyurie verschwinden durch die Gabe von Atipamezol.

Wirkdauer, Metabolisierung und Ausscheidung

- Die Halbwertszeit von Atipamezol beträgt beim Hund etwa 2–3 h.
- Hunde zeigen in der Regel nach der Antagonisierung von Medetomidin mit Atipamezol keine erneute Sedierung (Clarke und England 1989).
- Da Atipamezol wie Medetomidin nahezu ausschließlich durch Biotransformation in der Leber eliminiert wird, verlängert die Gabe von Atipamezol wegen der Konkurrenz um die Metabolisierungsenzyme die Clearance von Medetomidin (Ranheim et al. 1997).
- Im Gegensatz dazu beobachteten Salonen et al. (1995) beim Hund eine gesteigerte Clearance von Medetomidin nach Antagonisierung mit Atipamezol, was sie auf die gesteigerte Durchblutung der Leber und damit eine beschleunigte Biotransformation zurückführten.

Atipamezol ist für die Anwendung bei Hund und Katze zugelassen.

► Tolazolin

- Tolazolin ist ein Benzylimidazol und zeigt in seiner chemischen Struktur Ähnlichkeit mit Histamin.
- Es kann kompetitiv die α_2 -adrenergen Rezeptoren hemmen.
- Es zeigt histaminähnliche Nebenwirkungen in Form von Herzfrequenzsteigerung und vermehrter Magensaft- und Pepsinproduktion.
- Es kommt bei Katzen und Hunden zu Hypo- und Hypertonien, zum Anstieg des HMV und zum Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes (Vasodilatation).
- Der Plasmaspiegel von Katecholaminen und Histamin steigt an.
- Tolazolin wurde vor Einführung von Atipamezol in der Tiermedizin häufig zur Antagonisierung von Xylazin eingesetzt.

Tolazolin ist in Deutschland als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► Yohimbin

- Yohimbin ist ein Indolalkaloid, das vor allem in Rauwolfia-Arten vorkommt. Es ist ein Antagonist präsynaptischer α_2 -Adrenozeptoren, hat aber auch eine antagonistische Wirkung auf postsynaptische α_1 -Adrenozeptoren.
- Yohimbin ist in der Lage, Xylazin-bedingte Wirkungen wie Bradykardie und Bradypnoe aufzuheben. Es steigert den Plasma-insulinspiegel und reduziert die Polyurie.
- Yohimbin verursacht bei Hund und Katze Unruhe, Hypermotorik und starke Empfindlichkeit gegenüber Umweltreizen.
- In praxi wird Yohimbin seit der Einführung von Atipamezol nur noch selten zur Antagonisierung von α_2 -Agonisten eingesetzt.

Yohimbin ist in Deutschland für die tierärztliche Praxis nicht zugelassen.

Hypnotika

Hypnotika sind Substanzen, deren hervorstechendste Wirkeigenschaft die Bewusstseins Einschränkung bzw. -ausschaltung ist, ohne analgetisch zu wirken.

3

Zu den Hypnotika zählt man folgende Pharmaka bzw. Pharmakagruppen:

1. Injizierbare Hypnotika:

- Barbitursäurederivate
- Imidazolderivate
- Propofol
- Steroidanästhetika
- Tricain-Methansulfonat
 - Tribromoethanol
- Lang wirkende Hypnotika
 - Chloralhydrat
 - α -Chloralose
 - Urethan

2. Inhalierbare volatile Hypnotika (Inhalationsanästhetika; s. S. 52):

- Isofluran
- Sevofluran
- Desfluran
- Lachgas
- CO_2 etc.

Injizierbare Hypnotika

Barbitursäurederivate

Barbiturate sind Derivate der Barbitursäure, die bei der chemischen Verbindung von Harnstoff und Malonsäure entstehen (Abb. 3.1-1 und Tab. 3.1-3 und 3.1-4).

Einteilung der Barbituratklassen

Die Barbitursäurederivate sind nach den zwei Gesichtspunkten „Chemische Substitution“ und „Wirkdauer“ einzuteilen. Ihre Pharmakokinetik ist abhängig von den chemischen Substitutionen am Barbituratmolekül.

- Die Barbitursäure selbst hat keinerlei anästhetische Wirkeigenschaften.

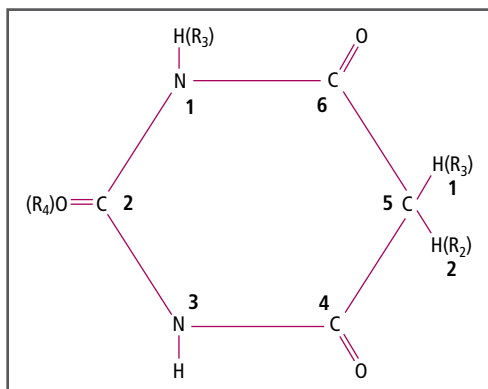


Abb. 3.1-1 Barbitursäuremolekül. R_1 – R_4 sind Substitutionsstellen (nach Paddleford und Erhardt 1992).

- Die Substitutionen erfolgen an einem oder mehreren der vier Radikale (R_1 – R_4), wodurch unterschiedliche Grade der zerebralen Dämpfung erreicht werden können.
- Die wichtigsten Barbituratgruppen, die aus solchen Substitutionen entstehen, sind:
 - Oxybarbiturate (Barbital, Phenobarbital, Secobarbital, Pentobarbital),
 - Methoxybarbiturate (Methohexital, Narcobarbital),
 - Thiobarbiturate (Thiopental, Thiamylal).
- Werden an R_2 die Seitenketten von mindestens 2 bis maximal 5 Kohlenstoffatomen verlängert, dann verkürzen sich die Zeiten bis zum Wirkungseintritt und die Wirkdauer.
- Werden die Seitenketten an R_2 länger als 5 C-Atome, dann verringert sich die ZNS-dämpfende Wirkung und die exzitatorischen und die konvulsionsfördernden Eigenschaften werden verstärkt.
- Wenn an R_4 ein Sauerstoffatom substituiert ist (Oxybarbiturat) oder an R_4 ein O-Atom und an R_3 eine Methylgruppe (Oxymethylbarbiturat), dann ist die Wirkdauer des Barbiturats abhängig von seiner Metabolisierung.
- Wenn an R_4 das Sauerstoffatom durch ein Schwefelatom ersetzt wird (Thiobarbiturat), erhöht sich die Fettlöslichkeit und verkür-

Tab. 3.1-3 Strukturformeln für einige übliche Barbiturate.

Barbiturat	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Oxybarbiturate				
Barbital	–CH ₂ –CH ₃	–CH ₂ –CH ₃	–H	–O
Phenobarbital	–CH ₂ –CH ₃		–H	–O
Pentobarbital	–CH ₂ –CH ₃	–CH–CH ₂ –CH ₂ –CH ₃ CH ₃	–H	–O
Methyloxybarbiturate				
Methohexital	–CH ₂ –CH=CH ₂	–CH–C=C–CH ₂ –CH ₃ CH ₃	–CH ₃	–O
Thiobarbiturate				
Thiopental	–CH ₂ –CH ₃	–CH–CH ₂ –CH ₂ –CH ₃ CH ₃	–H	–S
Thiamylal	–CH ₂ –CH=CH ₂	–CH–CH ₂ –CH ₂ –CH ₃ CH ₃	–H	–S

C Kohlenstoffmolekül; H Wasserstoffmolekül; O Sauerstoffmolekül; R Substitutionsstelle; S Schwefelmolekül.

Tab. 3.1-4 Wirkungsbeginn und Dauer der Anästhesie in Abhängigkeit der Substitutionen in Position 1, 2, 3 und 4 am Barbitursäuremolekül.

Barbiturat	Substitutionen				Fett- löslich- keit (Barbital = 1)	Beginn der Anäs- thesie nach i. v. Applikation	Wirk- dauer
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄			
Barbital	Ethyl	Ethyl	H	Sauerstoff	1	22 min	6–12 h
Phenobarbital	Ethyl	Phenyl	H	Sauerstoff	3	12 min	6–12 h
Pentobarbital	Ethyl	I-Methylbutyl	H	Sauerstoff	40	30–60 sec	1– 3 h
Methohexital	Allyl	I-Methylbutyl	Methyl	Sauerstoff	40	13–30 sec	10–15 min
Thiopental	Ethyl	I-Methylbutyl	H	Schwefel	600	15–30 sec	10–20 min
Thiamylal	Allyl	I-Methylbutyl	H	Schwefel	750	15–30 sec	10–15 min

zen sich ebenfalls Wirkungsbeginn und Wirkdauer des Barbiturats.

- Allerdings ist bei den Thiobarbituraten die Wirkdauer nicht abhängig von der Metabolisierungsgeschwindigkeit, sondern von der Umverteilung des Anästhetikums aus dem

ZNS in minder durchblutete Gewebe des Körpers (z. B. Fettgewebe).

Wirkdauer

Es gibt lang wirkende, mittellang bis kurz wirkende und ultrakurz wirkende Barbiturate.

- **Lang wirkende Barbiturate:** Zu den lang wirkenden Barbituraten gehören die als Schlafmittel eingesetzten Substanzen Barbitol und Phenobarbital. Phenobarbital wird bei Hund und Katze zur Behandlung der Epilepsie zusammen mit Diazepam eingesetzt (s. Kap. 12.15).
- **Mittellang bis kurz wirkende Barbiturate:** Zu den mittellang bis kurz wirkenden Barbituraten gehören das Pentobarbital, das Secobarbital und das Hexobarbital. Der Wirkungsbeginn dieser Substanzen ist rasch (30–60 sec), die Wirkdauer etwa 45–120 min. Sie dienen in der Veterinärmedizin als Allgemeinanästhetikum für länger dauernde Narkosen und vor allem das Pentobarbital in überhöhter Dosis zur schmerzlosen Tötung.
- **Ultrakurz wirkende Barbiturate:** Zu den ultrakurz wirkenden Barbituraten gehören die Substanzen Methohexital, Narcobarbital und die Thiobarbiturate. Ihre Wirkung tritt innerhalb von 15–30 sec ein, ihre Wirkdauer beträgt 5–20 min. Sie dienen in der Veterinärmedizin zur Kurz- und Einleitungsanästhesie.

Dosierung und Applikation

- Die Dosierungen der Barbiturate sind präparate- und speziesabhängig. Ihr Einsatz wird in Kap. 9.2 und Kap. 12.15 dargestellt.
- Die Applikation der Barbiturate geschieht grundsätzlich streng intravenös (i. v.) oder, bei sehr kleinen Individuen, bei denen kein venöser Zugang zur Verfügung steht, intraperitoneal (i. p.).
- Paravenöse, intramuskuläre (i. m.) und subkutane (s. c.) Injektionen sind sehr schmerzhaft und können Gewebnekrosen verursachen.

Organwirkungen

ZNS

- Alle Barbiturate dämpfen das ZNS. Es bestehen allerdings zwischen den jeweiligen

Präparaten Unterschiede in Dosierung, Wirkungsbeginn und Wirkdauer.

- Die ZNS-dämpfende Wirkung ist dosisabhängig und kann von Sedation bis Asphyxie reichen.
- Barbiturate setzen den Sauerstoffverbrauch des Gehirns um bis zu 55 % herab.
- Barbiturate verringern die zerebrale Perfusion und senken dadurch den Gehirndruck.
- Barbiturate vermitteln keine Analgesie (Ammer und Potschka 2010). Man schreibt ihnen im Gegenteil sogar eher schmerzsensibilisierende Eigenschaften zu.
- Nahezu alle Vitalfunktionen werden durch die Dämpfung ihrer medullären und retikulären Zentren (Atem-, Vasomotoren-, Thermoregulations- und Vaguszentrum) durch anästhetische Dosen von Barbituraten ernsthaft beeinträchtigt.

Herz-Kreislauf-System

- Die Wirkungen auf das kardiovaskuläre System sind von den individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten selbst, von dem verwendeten Barbituratpräparat, von der Art der Applikation sowie von der Dosierung abhängig.
- Zumeist kommt es zu einer Herzfrequenzbeschleunigung wegen der Vagusdämpfung und/oder wegen der Depression der arteriellen Barorezeptoren.
- Die Reduktion der Herzkontraktilität ist vermutlich auf eine Dysregulation des Calciumflusses auf der Oberfläche der Herzmuskelzellmembran zurückzuführen.
- Nach einem anfänglichen Anstieg des HMV, das vermutlich auf den Anstieg der Herzfrequenz zurückzuführen ist, folgt eine Reduktion des HMV.
- Unter Barbituraten kommt es zu Beginn ihrer Wirkung zunächst zu einem Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes und des systemischen Blutdruckes, was sich dann im Lauf der Barbituratanästhesie aber wieder normalisiert.

- Es kann zu massiven Blutdruckabfällen mit Vasodilatationen kommen, wenn das Barbiturat zu rasch i. v. injiziert wird.
- Barbiturate, besonders die Thiobarbiturate, provozieren Herzarrhythmien vor allem in Form von Kammerextrasystolen, die aber meist nur vorübergehender Natur sind.

Atmung

- Wie alle Hypnotika wirken auch die Barbiturate stark atemdepressiv, da die Atemzentren im gedämpften ZNS liegen.
- Es kommt zur Reduktion der Atemfrequenz, die meist mit einer Einschränkung des Atemzugvolumens verbunden ist und zusammen mit dieser zu einem Absinken des Atemminutenvolumens führt.
- Die Chemorezeptoren am Karotisbogen werden ebenso gedämpft.
- Diese Atemdepression beeinflusst natürlich auch die Blutgase.
- Es kommt meist zu einem Absinken der Sauerstoffsättigung (SaO_2) und des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2).
- Die Reizschwelle des Atemzentrums für den Anstieg des CO_2 -Gehaltes im Blut wird heraufgesetzt und die Sensitivität reduziert.
- Die Atemdepression führt auch zum Absinken des Blut-pH und zur respiratorischen Azidose.
- Bei längerem Anhalten der Barbituratbedingten Atemdepression kommt es auch zur metabolischen Azidose mit einem Absinken des Base-Excess (BE) und einer Reduktion der Blutpufferreserven.

Gastrointestinaltrakt

- Unmittelbare Einflüsse auf den Gastrointestinaltrakt (GIT) bestehen nicht.
- Allerdings kann es durch die Blutdrucksenkung auch zu einer Einschränkung der Leberperfusion kommen.
- Dies kann zu einer Herabsetzung der allgemeinen Stoffwechselfunktionen führen.

Nieren

- Barbiturate haben keinen unmittelbaren Effekt auf die Nierenfunktion.
- Allerdings kann durch die Veränderungen der Herz-Kreislauf-Situation der renale Blutfluss erheblich (bis zu 40%; Paddleford 1999) herabgesetzt werden.
- Urämische Zustände verstärken die Barbituratwirkung.

Allgemeiner Stoffwechsel

- Der Grundumsatz wird durch Barbiturate herabgesetzt, was letztendlich im Verein mit der peripheren Vasodilatation und der zentralen Dämpfung der Thermoregulation zu einer Absenkung der Körpertemperatur führt.

Plazentaschranke

- Barbiturate können die Plazentaschranke durchdringen.

Pharmakokinetik

Der **Blutspiegel** der Barbiturate wird entscheidend durch die Dosierung, die Applikationsform und bei einer i. v. Injektion von der Injektionsgeschwindigkeit beeinflusst.

- Die Dosierung muss vor allem bei i. v. Injektion immer der individuellen Reaktion angepasst werden.
- Barbiturate sollten grundsätzlich i. v. eingesetzt werden, da sie gewebereizend sind.
- Barbiturate sollten bei Einsatz einer Richtdosis nicht zu rasch (30–45 sec) und zunächst nur zu $\frac{2}{3}$ der Richtdosis injiziert werden, um eine Atemlähmung zu vermeiden.

Die **Ionisation** der Barbiturate hat einen entscheidenden Einfluss auf ihre Wirksamkeit. Als schwache Säuren kommen die Barbiturate im Blut in ionisierter und nichtionisierter Form vor.

- Nur die nichtionisierte Form ist pharmakologisch wirksam und kann im Gegensatz zur ionisierten Form schnell in die Zelle eindringen.

- Entscheidend für das Verhältnis ionisiert zu nichtionisiert ist der pH-Wert des Blutes.
- Sinkt der pH-Wert z. B. unter Azidose ab, so sind mehr nichtionisierte Barbituratanteile im Körper, ist also mehr pharmakologisch aktive Substanz vorhanden, was dann zu einer Verstärkung der Anästhesiewirkung führt.

Entscheidend für die pharmakologische Wirksamkeit der Barbiturate ist auch die **Plasma-proteinbindung**, besonders an Albumin.

- An Plasmaprotein gebundene Substanzen können die Zellmembran nicht durchdringen und sind deshalb pharmakologisch nicht wirksam.
- Die Plasmaproteinbindungsfähigkeit ist für die verschiedenen Barbiturate unterschiedlich (s. dort).
- Ansteigender pH-Wert erhöht die Plasma-proteinbindungsfähigkeit, sodass ein niedriger pH-Wert die Wirksamkeit der injizierten Barbituratmenge erhöht.
- Wenn die Barbituratmenge im Blut erhöht wird, kommt es zu einem verhältnismäßigen Absinken der Proteinbindung, die absolute Menge an proteingebundenem Barbiturat steigt an.
- Pharmaka, die während einer Barbituratanästhesie verabreicht werden und eine höhere Plasmaproteinbindungsfähigkeit haben als das Barbiturat, können in eine Plasma-proteinbindungskonkurrenz zueinander treten. Dabei kann es zu einer „Plasmaprotein-entbindung“ des Barbiturats kommen und eine Vertiefung bzw. Verlängerung der Anästhesie bewirken (z.B. Metamizol in der Aufwachphase aus einer Barbituratanästhesie).

Die **Umverteilung von Anästhetika** ist ein besonderes pharmakologisches Phänomen, wobei es zu einer Verschiebung der nichtmetabolisierten Pharmaka aus dem ZNS, wo sie Wirkung zeigen, in Körperräume kommt, in denen sie keine anästhetische Wirkung erbringen.

- Eine extreme Form dieses Umverteilungsphänomens tritt bei den Thiobarbituraten auf (s. dort).

- Eine solche Umverteilung hat dann auch zur Folge, dass eine Metabolisierung der Substanz – in diesem Falle das Thiobarbiturat – nur sehr zögerlich eintritt, und dass es bei einer Nachinjektion zur Kumulation kommen kann.

Die **Metabolisierung** der Barbiturate findet vornehmlich in der Leber statt und bestimmt maßgeblich die Plasmaclearance und das Erwachen aus der Narkose bei Oxy- und bei Methyloxybarbituraten nicht aber bei Thiobarbituraten.

- Die Geschwindigkeit der Biotransformation ist tierspezies- und barbituratspezifisch abhängig.
- Wenn 30–45 % der injizierten Barbituratmenge metabolisiert sind, beginnt der Patient aufzuwachen.
- Der chemische Abbau der Barbiturate geschieht durch Oxidation an den Substitutionsstellen R₁, R₅ und am 5. Kohlenstoffatom. Die Alkylgruppe wird desalkyliert, das Thiobarbiturat entschweifelt und der Barbitursäurering aufgebrochen.

Die **Ausscheidung** der Metaboliten der lang wirkenden Barbiturate, der Thiobarbiturate und der kurz wirkenden Oxybarbiturate geschieht in erster Linie renal.

Zum klinischen Einsatz von Barbituraten

Grundsätzlich ist zu sagen, dass seit der Einführung der gut verträglichen und für die Tiermedizin zugelassenen Hypnotika Isofluran, Propofol und Alfaxon Basisanästhesien mit Barbituraten seltener durchgeführt werden.

Folgende Umstände beeinflussen die Anästhesie unter Barbituraten:

Alter des Patienten

- Sehr junge Tiere verfügen noch nicht über ein voll ausgeprägtes Leberenzymsystem, was die Verstoffwechselung der Anästhetika verzögern kann.
- Alte Tiere zeigen häufig eine eingeschränkte Leberfunktion, was gleichfalls die Metabolisierung verzögern kann.

Körpergewicht

- Das Körpergewicht ist in erster Linie von Bedeutung, wenn Thiobarbiturate verwendet werden, die im Körper umverteilt werden (s. Thiobarbiturate).

Patienten mit reduziertem

Allgemeinzustand und im Schock

- Durch absolute hypovolämische Zustände, z.B. nach Blutungen, kommt es zu einer Herabsetzung des Plasmaproteinspiegels und dadurch zu einer verminderten Plasmaproteinbindung des Barbiturats, was seine Wirkung verstärkt.
- Gleichzeitig kommt es unter schockähnlichen Zuständen meist zur Verschiebung des Säure-Basen-Haushaltes und zu einer massiven Azidose, die ebenfalls zu einer Wirkungssteigerung der Barbiturate führt.
- Schock kann auch ganz akut die Leberfunktion einschränken und damit die Metabolisierung des Anästhetikums verzögern.
- Unter Schock kann es auch zur Hypothermie kommen, die wiederum zu schlechterer Leberfunktion und herabgesetztem Leberstoffwechsel führt.
- Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z.B. Nephrose, Urämie) zeigen eine Verschiebung im Elektrolythaushalt und im Säure-Basen-Haushalt, was ebenfalls die Barbituratwirkung verlängern und verstärken kann.
- Sehr ängstliche und aufgeregte Tiere benötigen zum Erreichen des Anästhesiestadiums III₁ häufig höhere Dosen an Barbiturat. Das könnte durch die erhöhte ZNS-Perfusion und -Aktivität hervorgerufen sein. Dieser erhöhte Bedarf kann durch sedative Prämedikation reduziert werden (s. Tab. 3.1-2).

Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka

- Alle Anästhetika sind ZNS-dämpfend und verstärken damit die Wirkung der Barbiturate.
- Pharmaka mit hoher Plasmaproteinbindungstendenz können Barbiturate aus ihrer

Bindung verdrängen und so eine Verlängerung und Vertiefung der Anästhesie verursachen (z. B. Metamizol, manche Antibiotika und Muskelrelaxanzien).

- Pharmaka, die den gleichen Metabolisierungsweg gehen, wie die Barbiturate, nämlich über die Oxidation durch Monooxygenasen (z. B. Ethanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Allylverbindungen), können in eine Metabolisierungskonkurrenz geraten und damit ebenfalls die Narkose verlängern (Smith 1985).

Wiederholte Barbituratinjektionen

- Nachinjektionen von Barbituraten können das Problem der Kumulation provozieren:
- Bei Thiobarbituraten, weil sie unmetabolisiert umverteilt werden und deshalb im Körper kumulieren.
- Bei mittellang wirkenden Barbituraten wie dem Pentobarbital, weil bei größeren Mengen an Barbituraten das Enzymsystem der Leber erschöpft werden kann.

Enzyminduktion in der Leber

- Durch wiederholte Sedationen und/oder Anästhesien mit Barbituraten kann es zu einer chronischen Enzyminduktion kommen, die die Barbiturate schwächer und kürzer wirkend erscheinen lassen.
- Dies führt bei gleichem Bedarf an Anästhetietiefe zu einem höheren Barbituratverbrauch.
- Aus diesen Gewöhnungserscheinungen kann eine Barbiturattoleranz entstehen, die unter klinisch verantwortbaren Dosierungen keine brauchbare Anästhesie mehr hervorbringt.

► Pentobarbital (z. B. Narcoren®, Narcodorm®)

Pentobarbital ist das in der Tiermedizin am häufigsten eingesetzte mittellang wirkende Oxybarbiturat.

Es ist als wässrige Lösung des Natriumsalzes im Handel und ist wie alle Lösungen der Bar-

bituratsalze je nach Konzentration stark alkalisch (pH 10–13) (Hapke 1983).

- Eine sedative Prämedikation mit Acepromazin oder einem Benzodiazepinderivat reduziert die zur Anästhesie notwendige Menge an Pentobarbital, was wegen der geringen therapeutischen Breite des Barbiturats anzuraten ist (s. dort). Die sedative Prämedikation verspricht auch eine ruhigere Aufwachphase.
- Die **Dosierung** des Pentobarbital ist grundsätzlich, unter anderem wegen der geringen therapeutischen Breite der Barbiturate, sehr individuell zu wählen.
- Es kann dosisabhängig sowohl zur Sedation als auch zur Anästhesie bis zum Anästhesiestadium III₁ verwendet werden.
- Pentobarbital kann auch zur Behandlung von Krämpfen aller Art eingesetzt werden.
- Zum Erreichen des Toleranzstadiums (Anästhesiestadium III₁) sind 20–30 mg/kg KGW i. v. notwendig.
- Ungefähr die Hälfte der Dosis ist ausreichend, um das Tier in ein tieferes Anästhesiestadium als das Exzitationsstadium (Anästhesiestadium II) zu bringen.
- Dann sollte man ca. 30–60 sec warten, bis der maximale Effekt dieser Initialdosis erreicht ist.
- Die Nachdosierung muss dann nach Wirkung erfolgen, wobei man nur langsam die Dosis steigern sollte.
- Eine sedative Prämedikation kann die Gesamtdosis um bis zu 50 % verringern.

Die **Wirkdauer** von Pentobarbital beträgt etwa 1–3 h. Pentobarbital kann nachdosiert werden.

Zur **Organwirkung** und **Pharmakokinetik** siehe „Barbiturate“ allgemein.

Pentobarbital ist als Tierarzneimittel für kleine Heimtiere, Reptilien, Hunde, Katzen und Pferde zugelassen! Es fällt unter die BtM-Gesetzgebung.

► Phenobarbital (Luminal®)

Phenobarbital ist ein lang wirkendes Barbiturat und wird in erster Linie als Antikonvulsivum und Antiepileptikum eingesetzt (s. Kap. 12.15).

- Die Wirkung von Phenobarbital beruht vorwiegend auf einem Agonismus am GABA_A-Rezeptor und einer damit verbundenen Verstärkung der hemmenden Neurotransmission (Ammer und Potschka 2010).
- Es wird nach oraler Applikation vollständig resorbiert.
- Wegen seines verzögerten Wirkungseintritts (4–8 h) und seiner **langen Wirkdauer** (30–60 h) ist es für übliche Anästhesien in der tierärztlichen Praxis ungeeignet.
- Phenobarbital induziert bei chronischer Applikation Cytochrom-P-450-Enzyme, wodurch die Eliminationshalbwertszeit verkürzt wird, was einem Gewöhnungseffekt gleichkommt. Phenobarbital kann die Wirkung anderer zentral dämpfender Substanzen verstärken.
- Die **Dosierung** für alle Tierarten, enteral oder parenteral verabreicht, beträgt 5–10 mg/kg KGW zur Behandlung von neurologischen Anfällen unterschiedlicher Genese (Hapke 1983). Das klinische Ansprechen bzw. der Plasmaspiegel ist sehr individuell, daher sollte man immer den Plasmaspiegel bestimmen, wenn die klinische Wirkung nicht effektiv ist. Man erhöht dann die Dosis in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel.

Phenobarbital ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen! Phenobarbital als Reinsubstanz unterliegt der BtM-Gesetzgebung. Die phenobarbitalhaltigen, auf dem Markt befindlichen humanmedizinischen Präparate (Luminal-Tabletten, Luminal-Injektionslösung) sind jedoch als „ausgenommene Zubereitungen“ lediglich verschreibungspflichtig (Löschner 2006).

► Thiobarbiturate (Thiopental [z.B. Trapanal®])

Chemisch ähnliche Thiobarbiturate wie das **Thiopental** (z.B. Trapanal®) und das **Thiamylal** (Präparat nicht mehr im Handel), unterscheiden sich klinisch und in der Dosierung nur unbedeutend. Thiobarbiturate gehören zu den **ultrakurz wirkenden** Barbituraten.

- Die Thiobarbiturate werden als anzumischendes Pulver angeboten.
- Für gewöhnlich werden 1–5%ige Lösungen eingesetzt.
- Thiobarbituratlösungen sind immer gelblich.
- Auch die Thiobarbiturate sollten wegen ihrer gewebereizenden Wirkung nur streng i.v. verabreicht werden. Im Zweifelsfall können sie auch i.p., vor allem bei kleinen Heimtieren, injiziert werden.
- Die Thiobarbiturate werden ausschließlich zur Kurznarkose oder zur Einleitungsanästhesie verwendet.
- Nach einmaliger Dosierung beträgt die Anästhesiezeit (Stadium III₁) etwa 10–15 min.
- Die **Dosierung** für Thiobarbiturat beträgt ohne sedative Prämedikation 8–15 mg/kg KGW i.v.
- Nach sedativer Prämedikation werden initial 10–30 % der Richtdosis verabreicht. Durch die sedative Prämedikation können bis zu 50 % der Gesamtdosis eingespart werden (s. Tab. 3.1-2).
- Beim nicht sedativ prämedizierten Patienten werden initial nur etwa 40 % der Richtdosis injiziert. Der Rest darf nur nach Wirkung langsam i.v. verabreicht werden.
- Die volle Wirkung ist bereits nach 15–30 sec zu erwarten.
- Zwischen etwaigen Nachdosierungen sollte immer mindestens 30 sec gewartet werden.
- Bei Nachdosierungen ist immer zu bedenken, dass Thiobarbiturate größtenteils ummetabolisiert umverteilt werden.
- Eine Nachdosierung von Thiobarbituraten kann daher zur Kumulation mit Atemstillstand und/oder enormer Anästhesieverlängerung führen.

Thiobarbiturate haben eine **besondere Pharmakokinetik**:

- Sie werden größtenteils unverstoffwechselt, also in noch vollständiger pharmakologischer Wirksamkeit aus ihrem Wirkort, dem ZNS, in schwächer durchblutete Räume, vor allem in das Fettgewebe, umverteilt.
- Die Schlafzeit ist abhängig von der Umverteilung des Thiobarbiturats aus dem ZNS.
- Ist eine Umverteilung nicht möglich, weil die Umverteilungsräume schon besetzt sind (Kumulation) oder weil keine Umverteilungsräume vorhanden sind (z.B. Neugeborene, kachektische Patienten, magere Rennhunde), dann bleibt das Thiobarbiturat evtl. auf längere Zeit im ZNS.
- Die **Wirkdauer** wird dann ausschließlich durch die Metabolisierungsgeschwindigkeit bestimmt, die etwa 5 % pro h beträgt. Bei der Metabolisierung von ca. 40 % kommt es erst wieder zu deutlichen Aufwacherscheinungen.

Besondere Verhältnisse können auch bei sehr fettleibigen Tieren auftreten, da bereits während der Injektion des Thiobarbiturats größere Anteile im Fettgewebe abgefangen werden können und so höhere Dosierungen zur initialen Anästhesie notwendig sind, die dann wiederum die Anästhesiezeit verlängern.

Bei der i.v. Injektion des Thiobarbiturats kommt es innerhalb einer halben Kreislaufzeit (25–40 sec) zu Maximalkonzentrationen im ZNS und den anderen Vitalorganen. In der fettarmen Gruppe kommt es zu einem langsameren, aber stetigen Anstieg der Konzentration, sodass der maximale Spiegel etwa 10–15 min post injectionem auftritt. Letztendlich wird das Thiobarbiturat aber doch in das Fettgewebe umverteilt. Diese Umverteilung ist nach ca. 4 h abgeschlossen, nach ca. 6 h kommt es zu einem steady state zwischen Fett und Plasma. Das ganz allmählich aus dem Fett freigesetzte Thiobarbiturat wird dann in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die Thiobarbituratkonzentration im Fett beträgt beim Hund nach 24 h 22 %, nach 36 h 5 %.

Thiopental (z.B. Trapanal®) aus der Humanmedizin kann für nicht lebensmittel-liefernde Tiere umgewidmet werden. Thiamylal ist nicht mehr im Handel erhältlich.

3

► **N-methylierte Oxybarbiturate (Methohexital [Brevimylal®], Narcobarbital [nicht mehr im Handel])**

Narcobarbital und Methohexital gehören zu den Methyloxybarbituraten.

- Sie haben etwa die gleiche Wirkstärke wie das Thiamylal (nicht mehr im Handel).
- Sie werden in der gleichen Weise wie die Thiobarbiturate eingesetzt.
- Bei nicht sedativ prämedizierten Hunden und Katzen beträgt die i.v. Richtdosis ca. 10 mg/kg KGW.
- Bei Tieren mit sedativer Prämedikation beträgt die i.v. Richtdosis ca. 5–7 mg/kg KGW.
- Nach einmaliger Injektion von Methohexital (oder auch Narcobarbital) besteht eine Anästhesiedauer von 10–20 min.
- Die Einschlafphase ist exzitationsfrei.
- Wegen der fehlenden Analgesie ist nur das Anästhesiestadium III₁ erreichbar.
- Die Methyloxybarbiturate sind besonders für die Einleitungsanästhesie geeignet.
- Während der Aufwachphase kann es zu Unruheerscheinungen bis hin zur Exzitation kommen, die aber durch eine sedative Prämedikation erheblich eingeschränkt wird.
- Im Unterschied zu den Thiobarbituraten werden die Methyloxybarbiturate rasch in der Leber abgebaut.
- Das Aufwachen ist also im Gegensatz zum Thiobarbiturat eine unmittelbare Folge seiner Metabolisierung (und nicht der Umverteilung wie bei den Thiobarbituraten).
- Die hypnotische Wirkung von Methohexital dauert 5–10 min an. Die Stehfähigkeit ist nach 20–30 min wieder erreicht (Ebert et al. 2007)

Die Methyloxybarbiturate können wegen ihres Metabolisierungsverhaltens auch Risikopatienten, wie sehr mageren oder sehr adipösen Tieren, verabreicht werden.

Methohexital ist in Deutschland als Tierarzneimittel nicht zugelassen!
Narcobarbital ist nicht mehr im Handel!

Imidazolderivate (Etomidat, Metomidat)

► **Etomidat (Etomidat-®Lipuro, Hypnomidate®)**

Das ethylierte Imidazolderivat Etomidat ist ein reines Hypnotikum, das 1975 zunächst als Einleitungsanästhetikum in der Humanmedizin eingesetzt wurde.

Seit 1978 wurde es auch in der Tiermedizin als Hypnotikum meist in Kombination mit einem Analgetikum als Hypnoanalgesie oder in Kombination mit einem Neuroleptikum als Hypnoanästhesie verwendet.

Etomidat ist in Wasser nahezu unlöslich und wird daher normalerweise in 35%igem Propylenglykol gelöst.

Verhältnismäßig neu auf dem Markt ist das Etomidat-®Lipuro. Seine Bestandteile sind 2 mg/ml Etomidat, Sojabohnenöl, Triglyceride, Glycerol, Eilecithin und Natriumoleat. Es verspricht vor allem eine bessere Gewebeverträglichkeit als das in Propylenglykol gelöste Hypnomidate®.

Dosierung und Applikation

- Etomidat muss wegen des gewebereizenden Lösungsvermittlers Propylenglykol und seiner raschen Metabolisierung i.v. verabreicht werden.
- Die i.v. Injektion von Hypnomidate® kann Venenschmerz erzeugen. Deshalb sollte man darauf achten, Etomidat in große Venen zu injizieren. Bei kleinen Heimtieren injiziert man es zur Not i.p.

- Die Dosierung für den Hund beträgt, abhängig von der jeweiligen Prämedikation mit Sedativa (z. B. Acepromazin 0,02 mg/kg KGW i. m.) oder in Kombination mit Opioiden (z. B. Alfentanil 0,03 mg/kg KGW i. v. oder Fentanyl 0,005–0,015 mg/kg KGW i. v.) 1,0–3,0 mg/kg KGW i. v. (Erhardt et al. 1978, Erhardt et al. 1985).

Organwirkungen

ZNS

- Etomidat ist ein ultrakurz wirkendes Hypnotikum mit rascher Anflutung im Gehirn und schnell einsetzender Bewusstlosigkeit und ebenso rascher Erholung nach schneller Metabolisierung.
- Etomidat wirkt antikonvulsiv über den hypnotischen Effekt hinaus.
- Wie alle anderen Hypnotika auch, vermittelt Etomidat keine Analgesie.

Herz-Kreislauf-System

- Etomidat zeigt in klinischer Dosierung nur geringe Veränderungen an Herzfrequenz, Blutdruck oder Herzmuskelkontraktilität.
- Eine Beeinflussung des Barorezeptorenreflexes kann nicht festgestellt werden.
- Der periphere Gefäßwiderstand sinkt nur bei sehr hoher Dosierung ab.
- Es wird für kardiovaskuläre Risikopatienten eingesetzt.

Atmung

- Es kommt zu einer dosisabhängigen, milden Atemdepression.
- Die Atemdepression erscheint geringer als unter anderen Hypnotika.
- Nur bei hohen Dosen kommt es unter Spontanatmung zu einem Absinken des Sauerstoffpartialdruckes.

Nieren

- Die Nierendurchblutung nimmt unter Etomidatanästhesie um ca. 6 % ab, der Anteil am HZV verringert sich um ca. 10 %.
- Diese Veränderungen sind jedoch ohne klinische Bedeutung.

Augeninnendruck

- Etomidat verringert innerhalb von 30 sec nach der i. v. Injektion den Augeninnendruck um ca. 50 %.
- Da dieses Phänomen nicht mit dem Blutdruck korreliert, wird angenommen, dass der Kammerwasserabfluss unter Etomidat erleichtert wird.
- Die spontane Drucksenkung im Augeninneren ist für Augenoperationen vorteilhaft (Famewo et al. 1979).

Endokrinum

- Im Gegensatz zu nahezu allen anderen Hypnotika kommt es zu keiner Histaminfreisetzung unter Etomidat.
- Allerdings kommt es zu einer massiven Depression der Nebennierenrinde.
- Diese Nebennierenrindenblockade unterbindet die Cortisolsynthese dosisabhängig.
- Nach einmaliger Dosierung zur Allgemeinanästhesie kommt es zu einer Cortisolsynthesehemmung von ca. 3 h. Nach 3-stündiger Infusion von Etomidat ist die körpereigene Cortisolsynthese für ca. 24 h blockiert.
- Eine Glucocorticoids substitution kann den Cortisolmangel überbrücken (Berger 1985, Doenicke 1985).

Dieses, wegen seiner enormen Kreislauf-, Atmungs- und Nierenstabilität einstmals hochgeschätzte Hypnotikum Etomidat wird wegen seiner Wirkung auf die Nebennierenrinde nur noch unter strengster Indikation bei Mensch und Tier eingesetzt. Bei länger dauerndem Einsatz und/oder bei Schockgefahr sollte mit Glucocorticoid (Prednisolon 10–20 mg/kg KGW i. v.) substituiert werden.

Plazentaschranke

- Die Imidazolderivate können die Plazentaschranke durchdringen.

Etomidat ist in Deutschland als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► Metomidat

Metomidat ist ein methyliertes Imidazolderivat.

- Es ist wie das Etomidat, ein reines Hypnotikum und wurde 1970 in die Tiermedizin in Kombination mit Azaperon zur Anästhesie beim Schwein eingeführt.
- Auch bei Hund und Katze wurde es in Kombination mit Fentanyl zur Hypnoanalgesie verwendet.
- Metomidat ist nicht wasserlöslich und benötigt daher wie Etomidat einen Lösungsvermittler.
- Es wirkt etwa 3-mal so lang wie das Etomidat und bringt deshalb diesem gegenüber keine Vorteile.
- Die Nebenwirkung der Cortisolsynthesehemmung besteht genauso wie unter Etomidat (s. dort) (Neumann et al. 1986).

Metomidat ist in Deutschland als Tierarzneimittel nicht mehr zugelassen!

Propofol (z. B. Narcofol®)

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist das zur Zeit wichtigste, weil in seinen Organwirkungen verträglichste, kurz wirkende Hypnotikum. Es ist chemisch mit keinem der vor- oder nachgenannten Anästhetika verwandt. Seine Wasserlöslichkeit ist nur sehr gering. Zwei galenisch unterschiedliche Formulierungen sind derzeit möglich: als Fettemulsion (FE) und als fettfreie Nanoemulsion (NE).

► Propofol-FE (Fettemulsion, z. B. Narcofol®)

Chemie

- Die Propofol-Fettemulsion ist als 1%ige (10 mg/ml) und 2%ige (20 mg/ml) wässrige Emulsion aus Sojabohnenöl, Glycerin und Eilecithin im Handel.

- Ein Zusatz von Natriumbicarbonat stabilisiert den pH-Wert der Emulsion.
- Propofol-FE enthält kein Konservierungsmittel, was es sehr empfindlich für mikrobielle Verunreinigungen macht. Einmal angebrochene Ampullen sollten innerhalb von 8 h aufgebraucht werden, da jeder Luftkeim die Propofollösung verderben kann. (Sparsame Tierärzte können Propofolreste in **sterile Spritzen mit sterilen Verschlussstopfen** abfüllen und im Kühlschrank lagern. Von Seiten des Herstellers und von Seiten der Autoren wird dann allerdings keine Sicherheitsgarantie übernommen.)
- Aufgrund seiner Formulierung als Fettemulsion ist Propofol-FE milchig weiß.

Dosierung und Applikation

- Die Applikation von Propofol-FE muss i. v. erfolgen, da es weder aus dem Bindegewebe, dem Muskelgewebe oder dem Peritoneum in ausreichender Geschwindigkeit resorbiert wird.
- Die Applikation in kleine Venen kann vorübergehend leicht schmerzhaft sein.
- Bei versehentlicher paravenöser Applikation verursacht Propofol-FE keine Gewebeschäden.
- Propofol-FE sollte möglichst nach einer sedativen oder analgetischen Prämedikation verabreicht werden.
- Diese sedative Prämedikation kann die Initialdosis von Propofol-FE um 25 % verringern (s. Tab. 3.1-2).
- Die sedative Prämedikation mit Acepromazin oder einem Benzodiazepinderivat gewährt eine sanftere Einschlaf- und Aufwachphase.

Die **Dosierung** für Propofol-FE liegt beim Hund nach sedativer Prämedikation bei 3–5 mg/kg KGW, ohne sedative Prämedikation beträgt sie etwa 5–7 mg/kg KGW i. v.

- Propofol-FE sollte zügig (nach sedativer Prämedikation 3 mg/kg KGW in 10 sec) verabreicht werden, um das Exzitationsstadium möglichst rasch zu überbrücken.

- Propofol-FE kann beim Hund jederzeit nach Bedarf nachinjiziert werden.
- Propofol-FE kann vorteilhafterweise im Dauertropf oder als Dauerinfusion verabreicht werden. Zur Dauerinfusion mischt man 50 ml 1%iges Propofol-FE mit 200 ml 5%iger Glucoselösung.
- Von diesem Propofol-Glucose-Gemisch infundiert man im Durchschnitt 0,15 mg/kg KGW/min (ca. 0,1 ml/kg KGW/min). Es empfiehlt sich die Verwendung einer Spritzenpumpe (Perfusor).

Cave:

Katze! Bei der Katze kommt es nach mehrmaliger Nachinjektion zur Kumulation, was einen verlängerten Nachschlaf verursacht!

Organwirkungen**ZNS**

- Propofol ist ein ultrakurz wirkendes Hypnotikum und ausgezeichnet steuerbar.
- Die Wirkdauer von Propofol beträgt nach einmaliger rascher Applikation beim Hund etwa 7–15 min.
- Der rasche Wirkungseintritt beruht auf der schnellen Anflutung im Gehirn.
- Die kurze anästhetische Wirksamkeit beruht auf seiner schnellen Rückumverteilung in andere Kompartimente und seiner raschen Elimination aus dem Plasma durch Metabolisierung.
- Eine rasche Anflutung im ZNS ist notwendig, um eine ruhige Einschlafphase zu gewährleisten.
- Propofol senkt die Gehirndurchblutung.
- Es reduziert auch die zerebrale Sauerstoffaufnahme, den Sauerstoffverbrauch und damit die Stoffwechselrate.
- Der Gefäßwiderstand im ZNS wird unter Propofol erhöht.
- Die Reaktion der zerebralen Blutgefäße auf unterschiedliche CO₂-Spiegel bleibt erhalten (Anstieg des Perfusionsdruckes bei Erhöhung des CO₂-Gehaltes im Blut).

- Propofol vermittelt, wie alle Hypnotika, keine Analgesie.

Herz-Kreislauf-System

- Propofol senkt vorübergehend den systemischen Blutdruck.
- Der Blutdruckabfall ist vor allem auf die arterielle und venöse Vasodilatation zurückzuführen.
- Die Herzleistung bleibt unter Propofol im Gegensatz zu inhalierbaren volatilen Anästhetika praktisch unbeeinflusst. Die leicht negativ inotrope Wirkung führt nach rascher Bolusinjektion zum Blutdruckabfall.
- Propofol hemmt den arrhythmogenen Effekt von Adrenalin, ist selbst aber kein Antiarrhythmikum.

Atmung

- Propofol verursacht eine mäßige Atemdepression, die bei sehr rascher Injektion der vollen Dosis auch zu einem Atemstillstand führen kann. Ein solcher Atemstillstand ist wegen der raschen Metabolisierung immer nur von kurzer Dauer (< 1 min).
- Unter Spontanatmung kann es vorübergehend zu einer Hyperkapnie kommen, wenn Propofol sehr schnell oder über längere Zeit in höheren Dosen injiziert wird.

Leber und Nieren

- Die Funktion von Leber und Nieren wird allerhöchstens vorübergehend bei etwaigen Blutdruckschwankungen sekundär beeinträchtigt, was keine klinische Bedeutung hat.

Plazentaschranke

- Propofol passiert die Plazentaschranke.
- Da Welpen gute enzymatische Konjugationsaktivität besitzen, kommt es nur zu geringer Beeinträchtigung der Feten nach einem Kaiserschnitt unter Propofol-Kombinationsanästhesie der Mutter.

Toxizitätsanzeichen

- Obwohl es aus der Humanmedizin keine Berichte über akute Toxizität von Propofol gibt, scheint es doch beim Hund nach Gaben von Propofol sehr selten zu anaphylaktoiden Reaktionen unbekannter Genese zu kommen.
- Bei der Katze kann es bei wiederholter Gabe von Propofol über mehrere Tage wegen des Phenolanteils im Propofol zu einer Schädigung der Erythrozyten kommen. Diese Toxizität kann auf der eingeschränkten Phenol-Konjugationsfähigkeit von Katzen beruhen, was auch die katzenspezifische Kumulation von Propofol bei mehrmaliger Nachinjektion verursachen könnte.

Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Anästhetika

- Wegen seiner guten Steuerbarkeit und seiner geringen negativen Organwirkungen ist Propofol Bestandteil vieler Anästhesiegemische.
- Es eignet sich hervorragend als Einleitungsanästhetikum nach Prämedikation mit Acepromazin, Benzodiazepinen oder Medetomidin.
- Zur Anästhesiefortführung in Kombination mit Analgetika kann es vor allem die benötigte Konzentration von Inhalationsanästhetika reduzieren.

Propofol-FE ist in Deutschland für die Anwendung bei Hunden (Narcofol®, PropoFlo Vet®, Vetofofol®) und Katzen (Narcofol®, Vetofofol®) zugelassen.

► Propofol-NE (Nanoemulsion, PropoClear®)

- PropoClear® enthält als Wirksubstanz das Propofol. Es ist im Gegensatz zur Fett-emulsion eine klare Flüssigkeit. Durch ein spezielles Verfahren wurde eine fettfreie

Nanoemulsion hergestellt. Es ist mit einem antimikrobiellen Konservierungsstoff versetzt, sodass auch angebrochene Flaschen (Durchstechflaschen) 4 Wochen haltbar sind.

- PropoClear® enthält wie die üblichen Propofol-Präparationen 10 mg/ml Propofol.
- Dosierung (zur Einleitung ohne Prämedikation: Hund bis zu 6,5 mg/kg KGW; Katze: bis zu 8,0 mg/kg KGW) und Organwirkungen sind ähnlich wie bei Propofol-FE (s. dort).
- Bei der Katze scheint es auch nach wiederholter Nachinjektion zu keiner Kumulation zu kommen.
- Es wird allerdings über Injektionsschmerz berichtet (Minghella et al. 2010). Vor allem an kleinen Venen kann es zu einer Venenreizung und zur Ödematisierung des perivenösen Gewebes kommen (Baumgartner et al., in Vorb.).
- Propofol-NE sollte entsprechend nur in große Venen mit hohem Blutfluss appliziert werden.

Aufgrund der oben beschriebenen Nebenwirkungen wurde das Präparat von der Herstellerfirma im April 2011 wieder vom europäischen Pharmakamarkt genommen.

Steroidanästhetika

► Alfaxalon (Alfaxan®)

- Alfaxalon als Monopräparat ist gelöst in Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.
- Da dieses Lösungsmittel kein Histaminliberator ist, kann Alfaxalon bei Carnivoren und Herbivoren eingesetzt werden.
- Alfaxalon alleine hat nur noch geringe analgetische Eigenschaften, hat aber das hypnotische Potenzial des früheren Präparates Saffan® (Alphaxolon/Alphadolon, s. u.) beibehalten können.

- Es stellt ein echtes Ultrakurzhypnotikum dar.
- Die therapeutische Breite ist ca. 4-mal größer als die von Barbituraten.
- Alfaxalon wirkt wie Propofol und Barbiturat an GABA-Rezeptoren, allerdings an verschiedenen Untereinheiten.

Dosierung und Applikation

- Alfaxalon wird i.v. langsam (über 60 sec) verabreicht.
- Die Dosierungen sind tierartlich unterschiedlich (s. Kap. 14.1 u.14.2).
- Durch eine sedative Prämedikation ist die Dosierung um etwa $\frac{1}{2}$ reduzierbar, was die therapeutische Breite wesentlich erweitert.
- Beim Hund werden nach sedativer Prämedikation ca. 2 mg/kg KGW i.v. und ohne sedative Prämedikation ca. 3 mg/kg KGW i.v. (s. Tab. 14.1-4.), bei der Katze mit oder ohne sedativer Prämedikation 3–5 mg/kg KGW i.v. verabreicht (modifiziert nach Ammer und Potschka 2010).
- Unter einer Prämedikation mit Benzodiazepinen kann die Narkosequalität suboptimal ausfallen, α_2 -Agonisten können die Narkosedauer deutlich verlängern (Ammer und Potschka 2010).
- Wie beim Propofol besteht auch die Möglichkeit der Infusion über Dauertropf oder Infusomat (DTI: 0,1–0,25 mg/kg KGW/min i.v. oder durchschnittlich DTI ca. 6 mg/kg KGW/h i.v.) (Ambros et al. 2007, Jansen und Uilenreef 2009).

Organwirkungen

ZNS

- Die Bewusstlosigkeit wird von einer guten Muskelrelaxation begleitet.
- Eine analgetische Wirkung besteht nicht.

Herz-Kreislauf-System

- Beim Hund kommt es laut einer Studie von Muir et al. (2008) bei einer Dosis von

2 mg/kg zu einer geringgradigen Erhöhung der Herzfrequenz, wobei Blutdruck, Herzminutenvolumen und der systemische Gefäßwiderstand sich nicht verändern.

- Bei der in der klinischen Anwendung genutzten Dosis von 5 mg/kg KGW sind Apnoe und Hypoxie die häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen. Veränderungen der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks und des Herzminutenvolumens sind bei dieser Dosierung minimal, so bleibt der mittlere arterielle Blutdruck immer größer als 80 mmHg.
- Bei der Katze sind laut der Studie von Muir et al. (2009) dosisabhängige kardiovaskuläre und respiratorische Veränderungen zu erwarten.
- Alfaxalon wirkt mäßig protektiv gegen Katecholamin-induzierte Herzarrhythmien.

Atmung

- Initial kommt es für gewöhnlich zu einer Atemdepression bis hin zu einem kurzen Atemstillstand, gefolgt von flacher Tachypnoe.
- Diese Atemdepression ist aber bei der Erzeugung eines Anästhesiestadiums III₁ kein klinisches Problem. Es sollte dennoch intubiert werden.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Das Ende der Anästhesie wird durch die hepatische Metabolisierung bestimmt.
- Die Ausscheidung geschieht hauptsächlich über die Galle.
- Es kann in der Aufwachphase zu Exzitationen kommen.

Alfaxalon ist in der tierärztlichen Praxis in Deutschland für Katzen und Hunde zugelassen.

► Alphaxolon/Alphadolon (Saffan®, UK)

Alphaxolon/Alphadolon ist eine Kombination von zwei Steroidanästhetika.

- Es wird von Green (1982) zu den Hypnotika gerechnet, hat allerdings bedeutende analgetische Eigenschaften.
- Das Kombinationspräparat enthält 9 mg/ml Alphaxolon und 3 mg/ml Alphadolon sowie 20 % Cremophor-EL.

Cave:

Beim Hund kommt es wegen des Lösungsvermittlers Cremophor-EL zu starken Histaminausschüttungen mit hochgradigen anaphylaktoiden Erscheinungen, sodass sein Einsatz bei dieser Spezies kontraindiziert ist.

- Auch bei der Katze kommt es zu Histaminausschüttungen, die zu temporären Unterhautödemen führen können, wobei die Tiere aber ansonsten keinen Schaden nehmen (Alef und Öchtering 1995).
- In ca. 25 % der Fälle kommt es zur Ödembildung an Ohren, Schnauze und Pfoten, die aber nach ca. 2 h wieder verschwindet. Dies passiert fast nie nach Acepromazin- oder Azaperonprämedikation, vermutlich wegen der Affinität der Neuroleptika zu den Histaminrezeptoren.
- In seltenen Fällen entsteht ein Glottisödem.
- Alphaxolon/Alphadolon hat einen neutralen pH und ist daher nicht gewebereizend.
- Es wird in der Kleintierpraxis vor allem bei Katze, Kaninchen und Nagern eingesetzt.

Alphaxolon/Alphadolon ist in Deutschland nicht als Tierarzneimittel zugelassen!

Tricain-Methansulfonat (auch Tricain, Methacain [z.B. MS-222®, Fiquel®, USA])

Tricain ist die am häufigsten zur Anästhesie bei Fischen im Narkosebad verwendete Substanz (s. Kap. 14.10).

Chemie

- Es handelt sich um ein weißes Pulver, das in Wasser gut löslich ist.
- Die Lösung ist stark sauer und sollte deshalb mit Bicarbonat oder Trispuffer auf einen pH-Wert von 7 eingestellt werden. Eine solche Neutralisierung verringert die Einleitungs- und Aufwachphase.

Dosierung

- Lösungen mit einer Verdünnung von 1 : 3000 bis 1 : 10000 werden hergestellt.
- Zur Sedation: 10–50 mg/l Wasser.
- Zur Anästhesie: 50–100 mg/l Wasser.

Wirkdauer

- Einleitungsphase: 1–3 min.
- Aufwachphase: 3–15 min.

Nebenwirkungen

- Es kommt während der Anästhesie zu einer Erhöhung des Hämatokritwertes, zur Schwellung der Erythrozyten und zu Veränderungen im Elektrolythaushalt.
- Anzeichen der Atemdepression zeigen sich in Hyperkapnie, Hypoxie und Hypoglykämie.
- Tricain wirkt toxisch bei Verwendung im Salzwasser.
- Es ist toxisch bei Verwendung im Sonnenlicht.

Ausscheidung

- Innerhalb von 24 h über den Urin.

Lagerung

- Die angesetzte Tricainlösung kann bis zu drei Monaten verwendet werden, wenn sie gekühlt und dunkel gelagert wird.

Tricain ist in Deutschland nicht zur Anästhesie von Lebensmittel-liefernden Fischen zugelassen, wohl aber in den USA und in UK.

tischen Veränderungen an der Serosa der Bauchorgane. Es zeigt sich eine akute Peritonitis und fibrinöse Serositis. Die Autoren können den Einsatz von Tribromoethanol nicht empfehlen. Kuhlmann (2004) lehnt ebenfalls die Anwendung von Tribromoethanol aus Tierschutzgründen ab.

Tribromoethanol ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

3

Tribromoethanol

Der Gebrauch von Tribromoethanol als Anästhetikum vor allem für Mäuse wird kontrovers diskutiert. Nach Ansicht des Ausschusses „Anästhesie und Analgesie“ der GV-SOLAS (Arras 2007) sollte es nicht mehr eingesetzt werden.

- Tribromoethanol ist ein weißes kristallines Pulver, das in Amylenhydrat gelöst wird. Die Lösung sollte unmittelbar vor Gebrauch im Wasserbad bei 40 °C hergestellt werden. Es muss bei 4 °C unter Lichtabschluss aufbewahrt werden (Papaioannou und Fox 1993).
- Dosierung: 240–450 mg/kg KGW i. p. (Zeller et al. 1998).
- Tribromoethanol induziert chirurgische Toleranz mit sehr geringer intra- und postanästhetischer Morbidität und Mortalität (Thompson et al. 2002).
- Immunologische Parameter sind, wie unter anderen Injektionsnarkosen auch, etwas stärker beeinträchtigt als unter Isofluran (Thompson et al. 2002).
- Die Herz-Kreislauf-Parameter verändern sich geringer als unter Ketamin/Xylazin oder Pentobarbital (Kiachosakun et al. 2001).
- Es werden postanästhetisch keinerlei peritoneale Entzündungen oder Verklebungen gesehen (Papaioannou und Fox 1993).
- Zeller et al. (1998) allerdings berichten von lokalen bis diffusen Nekrosen im subperitonealen Muskelgewebe sowie von nekro-

Lang wirkende Hypnotika (Chloralhydrat, α -Chloralose, Urethan)

Diese drei lang wirkenden Hypnotika werden heutzutage in der tierärztlichen Praxis nicht mehr eingesetzt. Allerdings sind sie in der experimentellen Medizin (s. Kap. 14.6), vor allem zur Durchführung von Langzeitanästhesien, von Bedeutung. Sie werden beispielsweise für toxikologische Untersuchungen, bei denen keine nennenswerten Schmerzen entstehen, wo es aber auf einen möglichst stabilen Kreislauf bei vollständiger Immobilisation ankommt, eingesetzt.

► Chloralhydrat (Chloraldurat®)

Chemie

- Chloralhydrat besteht als Trockensubstanz aus farblosen, durchsichtigen Kristallen, die sich leicht verflüchtigen.
- Es ist leicht in Wasser löslich.
- Chloralhydrat schmeckt bitter und brennend.
- Es ist stark haut- und schleimhautreizend.
- Im Körper wird es zu Trichlorethanol reduziert, was wahrscheinlich die Dämpfung des ZNS bewirkt.

Es wird in der Pferde-, Versuchstier- und in der Fischenästhesie eingesetzt (s. Kap. 14.6 u. 14.10).

Eine Kombination von Chloralhydrat 425 mg + Pentobarbital 97 mg + Magnesiumsulfat-heptahydrat 217 mg auf 10 ml physiol. NaCl-

Lösung wird zur Anästhesie bei Ratten unter dem Namen **Equithesin** i. p. verabreicht.

Dosierung und Applikation

- Chloralhydrat muss wegen gewebereizen-der Wirkung streng i. v. verabreicht werden.
- Beim kleinen Heimtier und beim Versuchstier kann es zur Not auch i. p. injiziert werden.
- Die Dosis liegt individuell sehr unterschiedlich zwischen 800 und 1000 mg/kg KGW beim Kleintier und 200–600 mg/kg KGW beim Großtier.

Organwirkungen

ZNS

- Chloralhydrat wirkt dosisabhängig sedierend bis hypnotisch.
- Es dämpft den Cortex und damit die Reflexbereitschaft.
- Wegen der Cortexdämpfung schreibt man ihm eine schwache analgetische Potenz zu. Allerdings kann es durch Schmerzreize zu heftigen Erregungen kommen.
- Die zerebrale Durchblutung ist geringfügig herabgesetzt, der zerebrale Stoffwechsel und der Sauerstoffverbrauch des Gehirns sind vermindert.

Herz-Kreislauf-System

- Im Anästhesiestadium III₁ kommt es zur vagalen Stimulation mit Bradykardie.
- Während der Bradykardien entstehen Arrhythmien mit AV-Blöcken 1. und 2. Grades.
- Die Herzkontraktilität und der Blutdruck sind herabgesetzt.

Atmung

- Unter anästhetischer Dosierung kommt es zu einer massiven Atemdepression.

Gastrointestinaltrakt

- Häufig bestehen Übelkeit und verstärkte Salivation.

- Durch die vagale Stimulation kommt es zur verstärkten Sekretion bis hin zu Durchfall und zu erhöhter Darmmotilität.

Leber und Nieren

- Einschränkungen der Leber- und der Nierenfunktion sind sekundär auf die Depressionen von Atmung, Kreislauf und sympathischem Nervensystem zurückzuführen.

Plazentaschranke

- Chloralhydrat kann leicht die Plazentaschranke durchdringen.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Chloralhydrat wird zu Trichlorethanol reduziert und in der Leber mit Glukuronsäure konjugiert. Die Metaboliten werden größtenteils über die Nieren ausgeschieden.

Chloralhydrat ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► α-Chloralose

Chemie

- Chloralose entsteht durch Erhitzen von Glucoanhydrase mit Trichlorazetaldehyd im nicht kochenden Wasserbad.
- Dabei entstehen α- und β-Chloralose, wobei die α-Form anästhetisch aktiv ist.
- α-Chloralose ist schlecht in Wasser löslich, sodass meist nur eine 1%ige Lösung hergestellt wird.
- Es wird heutzutage in der experimentellen Medizin zur kreislaufstabilen Langzeitanästhesie in Nichtüberlebensversuchen eingesetzt (s. Kap. 14.6).

Dosierung, Applikation, Wirkungseintritt und Wirkdauer

- Die α-Chloralose muss i. v. verabreicht werden.

- Die Dosis beträgt bei i. v. Injektion je nach Zusatzmedikation von Morphin oder Ketamin 50–100 mg/kg KGW.
- Bei kleinen Labortieren kann es zur Not auch i. p. injiziert werden.
- Bei i. p. Injektion 80–120 mg/kg KGW (s. auch Kap. 14.6).
- Die Anästhesieeinleitung ist langsam und dauert 15–20 min.
- Mit α -Chloralose kann man Langzeitanästhesien im Anästhesiestadium III₁ über mehrere Stunden durchführen.

Organwirkungen

ZNS

- Die zentral gesteuerte Motorik ist nur unzureichend gedämpft, sodass es für gewöhnlich zu Spontanbewegungen kommt.
- Es besteht keine Analgesie.

Herz-Kreislauf-System

- Unter α -Chloralose kommt es für gewöhnlich zu einem Herzfrequenzanstieg.
- Der Blutdruck bleibt gleich oder steigt ebenfalls an.

Atmung

- Die Atemfunktion wird unter klinischen Dosen nicht beeinflusst. Erst unter überhöhten Dosierungen kommt es zur Atemdepression.

Plazentaschranke

- α -Chloralose durchdringt die Plazentaschranke.

α -Chloralose ist in Deutschland als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► Urethan

- Urethan wird als kreislaufstabile Langzeitanästhesie im Nichtüberlebensversuch in der experimentellen Medizin eingesetzt (s. Kap. 14.6).

Chemie

- Urethan wird durch Erhitzen von Harnstoff mit Ethylalkohol unter Druck hergestellt.
- Es ist gut in Wasser löslich (1 g in 0,5 ml Wasser). Die wässrige Lösung ist neutral.

Dosierung und Applikation

- Urethan wird grundsätzlich i. v. verabreicht.
- Bei Kleintieren kann es zur Not auch i. p. injiziert werden.
- Dosierungen bis zu 500 mg/kg KGW erzeugen hypnotische Zustände.
- Urethan wird häufig mit anderen langwirkenden Hypnotika, vor allem der α -Chloralose kombiniert (Thurmon et al. 1996).

Organwirkungen

ZNS

- Urethan erzeugt einen 6–8 Stunden lang anhaltenden hypnotischen Zustand.

Herz-Kreislauf-System und Atmung

- Urethan vermittelt ein kreislauf- und atemstabilisiertes Anästhesiestadium III₁.
- Im kreisenden Blut kommt es nach einigen Stunden der Anästhesie zu Hämolyse.

Cave:

Urethan wirkt stark karzinogen und muss daher mit äußerster Vorsicht verwendet werden! (Arbeitsschutz)

Urethan ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

Inhalierbare volatile Hypnotika (Inhalationsanästhetika)

Inhalationsanästhetika liegen bei Raumtemperatur entweder als Gas (Lachgas, Kohlendioxid) oder als Flüssigkeit (Ether, Methoxyfluran, Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran) vor. Es sind flüchtige (volatile) Substanzen, die grundsätzlich gasförmig oder als Dampf (nach Passage eines Verdampfers) per Inhalationem, also über die Lungen, appliziert werden. Sie haben, wie die injizierbaren Hypnotika, eine gute relaxierende und eine gute hypnotische Potenz. Es werden ihnen unterschiedlich starke oder gar keine analgetische Eigenschaften zugeschrieben (s. u.).

Die heute für die Tiermedizin wichtigen Inhalationsanästhetika sind:

Isofluran, Sevofluran, Desfluran, Lachgas (Stickoxydul, N_2O) und Kohlendioxid (CO_2). Argon und Xenon werden bisweilen in der Humananästhesie eingesetzt. Diethylether, Methoxyfluran, Halothan und Enfluran sind nicht mehr auf dem Markt (werden aber aus Vergleichs- und historischen Gründen hier noch kurz abgehandelt).

Ein ideales Inhalationsanästhetikum sollte folgende Eigenschaften haben:

- rasche Aufnahme in das Blut und Abgabe an das ZNS;
- angenehmer, nicht schleimhautreizender Geruch, der die spontane Aufnahme erleichtert;
- gute Steuerbarkeit durch rasche Veränderbarkeit der Anästhetikumkonzentration im ZNS;
- gute Dämpfung der Schmerzwahrnehmung, Hypnose und Muskelrelaxation;
- geringe negative Organwirkungen;
- möglichst geringe Metabolisierung im Organismus;
- große therapeutische Breite;
- rasche Abflutung bei Ausschalten des Verdampfers;

- möglichst geringe postanästhetische Nachwirkungen (Übelkeit, Hang-over, Leberbelastung).

Diese Forderungen werden von den verfügbaren inhalierbaren volatilen Anästhetika mehr oder weniger gut erfüllt.

- So gilt die rasche Aufnahme ins Blut und rasche Abgabe an das ZNS nur für Lachgas, Isofluran, Sevofluran und Desfluran.
- Lachgas, Isofluran, Sevofluran und Desfluran sind also gut steuerbar.
- Nur Lachgas ist geruchlos. Sevofluran hat einen verhältnismäßig angenehmen Geruch und ist wenig schleimhautreizend.
- Bis auf Methoxyfluran wirken die Inhalationsanästhetika nur schwach oder gar nicht analgetisch.
- Außer Lachgas und Enfluran vermitteln alle Inhalationsanästhetika gute Muskelrelaxation.
- Außer Lachgas vermitteln alle Inhalationsanästhetika gute Hypnose.
- Negative Organwirkungen sind nur für das Lachgas gering.
- Die Metabolisierung im Körper ist besonders gefährlich bei Methoxyfluran und Halothan.
- Diethylether ist hoch explosiv.

Merke:

Jede Inhalationsmethode bedarf einer ausreichenden Sauerstoffversorgung, die bei Beatmung mindestens 21 %, unter Spontanatmung aber, wegen der obligaten Atemdepression, mindestens 33 % betragen sollte.

Physikalisch-chemische Eigenschaften

Dampfdruck

Die bei Raumtemperatur flüssigen volatilen Inhalationsanästhetika gehen bei Erreichen ihres niedrigen Siedepunktes in gasförmigen Zustand über. Aber auch vor Erreichen des Siedepunktes verdampfen sie bei einer angenommenen Raumtemperatur von 20 °C.

Tab. 3.1-5 Einige physikalisch-chemische Eigenschaften gebräuchlicher Inhalationsanästhetika.

Anästhetikum	Siedepunkt (°C)	Dampfdruck bei 20 °C (torr/mmHg)	Geruch	Stabilisator bzw. Schutzmaßnahme	Metabolisierung im Körper (%)
Isofluran	48,5	239,5	etherartig stechend	nein	0,2
Sevofluran	55,3	160	fruchtig mild	nein	5–7
Desfluran	23,5	669	unangenehm stechend	nein	0,5
Lachgas	–	–	süßlich mild	nein	0,5
Diethylether	36	443	etherartig stechend	Dunkelheit Luftabschluss	2
Enfluran	56,5	171,8	etherartig mild	nein	6–8
Halothan	50,2	244,1	fruchtig mild	ja	20–50
Methoxyfluran	104,7	22,8	fruchtig mild	ja	50–70

Im geschlossenen Raum entwickelt sich ein Gleichgewicht zwischen gasförmiger und flüssiger Phase. Das Gas übt dabei einen gewissen Druck auf die Flüssigkeit aus, der als *Dampfdruck* bezeichnet und in mmHg bei 20 °C Raumtemperatur angegeben wird (Tab. 3.1-5).

- Jedes Inhalationsanästhetikum besitzt einen spezifischen Dampfdruck.
- Der Dampfdruck ist temperaturabhängig: Je höher die Temperatur, desto mehr Anästhetikum verdampft und um so höher werden der Dampfdruck und die Sättigungskonzentration (Vol.-%).
- Die geregelten Verdampfer sind auf den spezifischen Dampfdruck eines Inhalationsanästhetikums geeicht.

Partialdruck

Grundsätzlich werden die Inhalationsanästhetika in einem Trägergas (Sauerstoff, Sauerstoff

und Lachgas oder Sauerstoff und Luft) dem Körper zugeführt. Jedes Gas in diesem Gasgemisch übt entsprechend seinem Raumanteil einen Gasdruck aus, den man als *Partialdruck* bezeichnet.

- Die Höhe des Partialdruckes bestimmt die Geschwindigkeit, mit der das volatile Anästhetikum im Blut anflutet und ein Gleichgewicht mit der Atemluft bilden kann.
- Der alveoläre Partialdruck eines Inhalationsanästhetikums ist abhängig von seiner inspiratorischen Konzentration, der alveolären Ventilation, der funktionellen Residualkapazität und seiner Aufnahme ins Blut.
- Die Aufnahme ins Blut ist abhängig von der Lungenperfusion (letztlich also dem HZV) und dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten (λ).
- Je weniger löslich ein Inhalationsanästhetikum im Blut ist bzw. je niedriger sein

Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist, desto schneller steigt sein alveolärer Partialdruck. Umgekehrt gilt: Je blutlöslicher ein Inhalationsanästhetikum ist (hoher Blut-Gas-Verteilungskoeffizient), desto langsamer steigt sein Partialdruck in den Alveolen.

Löslichkeit

Die Aufnahme des Inhalationsanästhetikums aus dem Alveolargasgemisch ins Blut ist abhängig von seiner *Löslichkeit* im Blut.

- Konzentration und Partialdruck bestimmen Menge und Geschwindigkeit der Anästhetikumaufnahme im Blut.
- Die physikalisch im Blut gelöste Menge eines Inhalationsanästhetikums ist direkt proportional seinem Partialdruck im Blut (Henry-Gesetz).
- Die Löslichkeit im Blut bestimmt die Geschwindigkeit für das Erreichen eines bestimmten anästhetischen Zustandes.
- Je größer die Löslichkeit des Anästhetikums im Blut, desto langsamer ist auch seine Aufnahme in das ZNS.
- Je größer die Löslichkeit im Blut, desto verzögerter verläuft auch die Aufwachphase.

- Die Löslichkeit wird durch den **Blut-Gas-Verteilungskoeffizient** λ wiedergegeben und ist als das Verhältnis der Anästhetikumkonzentration in zwei Phasen, die miteinander im Verhältnis stehen, definiert.
- Jedes Inhalationsanästhetikum hat einen spezifischen λ -Wert (s. Tab. 3.1-6).
- Je höher dieser Wert ist, desto langsamer flutet das Anästhetikum im ZNS an und ab (Abb. 3.1-2).

Merke:

Die Geschwindigkeit, mit der eine bestimmte Narkosetiefe erreicht werden kann, ist abhängig von der Anästhetikum-spezifischen Löslichkeit im Blut.

Aufnahme von der Alveole in das Blut

Die Anflutungsgeschwindigkeit des Anästhetikums in das zirkulierende Blut ist abhängig von

- seiner Konzentration in der Alveole,
- dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten des jeweiligen Anästhetikums,

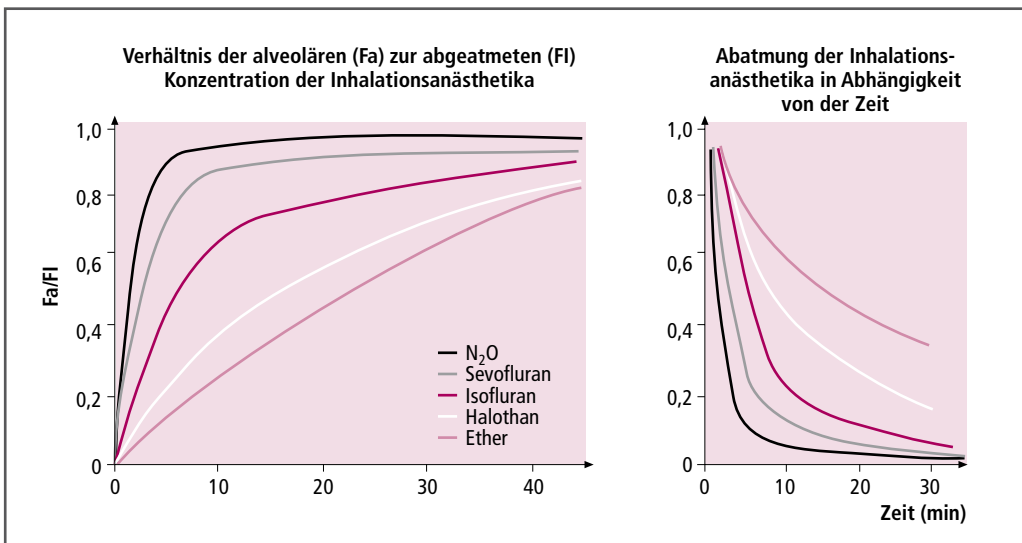


Abb. 3.1-2 An- und Abflutung von Lachgas (N₂O), Sevofluran, Isofluran, Halothan und Ether.

Tab. 3.1-6 Verteilungskoeffizienten einiger Inhalationsanästhetika in verschiedenen Geweben und im Blut.

Anästhetikum	Fett	Blut	Gehirn	Leber	Muskel
Isofluran	52	1,4	1,6	1,8	3,4
Sevofluran	55	0,69	1,7	1,8	3,6
Desfluran	27	0,42	1,3	1,3	2,0
Lachgas	2,3	0,47	1,1	0,8	1,2
Diethylether	49	12	2,0	1,9	1,3
Enfluran	36	1,8	1,4	2,1	1,7
Halothan	62	2,4	2,0	2,1	4,0
Methoxyfluran	61	15	1,4	2,0	1,6

- der alveolokapillären Perfusion (und diese wiederum vom HZV und dem Shuntvolumen der Lunge) und
- dem bereits bestehenden Konzentrationsgradienten des Anästhetikums im Blut.
- Je größer die Partialdruckdifferenz zwischen Alveole und Blut, desto mehr Anästhetikum kann ins Blut aufgenommen werden.

Aufnahme und Verteilung in die Gewebe

- Die Aufnahme und Verteilung der Inhalationsanästhetika in die Gewebe ist im Wesentlichen abhängig von der Organdurchblutung und in geringerem Maße vom Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizienten (Tab. 3.1-6).
- In stark perfundierten Organen wie Herz oder Gehirn steigt der Partialdruck des Anästhetikums entsprechend schneller als in geringer durchbluteten Organen.
- In fettreichere Gewebe wird das Anästhetikum besser aufgenommen als in fettarme.
- Die Potenz eines Inhalationsanästhetikums ist proportional zu seiner Fettlöslichkeit.
- Die alveoläre Konzentration des Anästhetikums kann durch Variation der Ventilation und/oder der inspiratorischen Konzentration rasch verändert werden.

Abflutung und Elimination

- Die Abflutung der Anästhetika verläuft im Prinzip ähnlich wie die Anflutung und ist wiederum abhängig von den Löslichkeitskoeffizienten in Blut und Gewebe, von der Ventilation der Alveolen und vom HZV.
- Je länger die Anästhesiedauer und je löslicher das Anästhetikum, desto verzögerter sind die pulmonale Ausscheidung und die Aufwachphase.
- Die verzögerte Aufwachphase beruht auf der Speicherung des Anästhetikums in Muskulatur und Fettgewebe. Diese Speicherung ist um so größer, je länger die Narkose anhält.
- Abhängig von der Art des Anästhetikums und der Dauer der Anästhesie findet eine teilweise Metabolisierung (Biotransformation) statt (besonders von Halothan und Methoxyfluran).
- Die Biotransformation ist abhängig von:
 - der Enzymstabilität des Moleküls,

- dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizient (je niedriger, desto weniger Anästhetikum muss letztlich metabolisiert werden),
- dem Fett-Blut-Verteilungskoeffizient,
- der Induktion des Cytochrom-P-450-Systems.
- Die Metabolisierungsrate beträgt bei Methoxyfluran ca. 50 %, bei Halothan 10–20 %, bei Diethylether 10 %, bei Sevofluran 3–5 %, bei Enfluran 2,5 %, bei Isofluran 0,2 % und bei Desfluran 0,02 %.
- Die Metaboliten werden über Leber und/oder Nieren ausgeschieden und können dort eine temporäre oder permanente Toxizität ausüben.
- Nach Abschalten der Lachgaszufuhr kommt es in den Alveolen wegen des abfallenden Konzentrationsgradienten zu einer sturzflutartigen Ansammlung von Lachgas, die den Sauerstoff verdrängt. Unter Spontanatmung von Raumluft entsteht nun eine erhebliche Hypoxie – die sog. Lachgasdiffusionshypoxie.
- Diese Lachgasdiffusionshypoxie sollte zur Narkoseausleitung durch eine 5-minütige Sauerstoffdusche verhindert werden.

(Zu den Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System s. Tab. 3.1-7.)

Wirkstärke

Die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums ist definiert durch die minimale alveoläre Konzentration (MAC), bei der 50 % aller Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrreaktionen reagieren.

- Der MAC-Wert ist für jedes Inhalationsanästhetikum unterschiedlich.
- Die MAC-Werte für ein bestimmtes Anästhetikum sind für verschiedene Tierspezies unterschiedlich (Tab 3.1-8).
- Je niedriger der MAC-Wert eines Anästhetikums, desto größer ist seine Wirkstärke.
- Der MAC-Wert kann durch Zumischen von 66 % Lachgas zum Inhalationsgas beim Menschen um etwa $\frac{2}{3}$ (Eger et al. 1997), beim Hund um etwa $\frac{1}{3}$ reduziert werden.
- Der MAC-Wert kann auch durch andere Faktoren, wie Alter, Trächtigkeit oder Hypothermie, und vor allem durch die Kombination mit Sedativa, Hypnotika oder Analgetika reduziert werden.

Tab. 3.1-7 Herz-Kreislauf-Wirkungen einiger Inhalationsanästhetika.

Anästhetikum	Inotropie	TSR	HZV	CVR	Arrhythm.	HSI
Isofluran	–/– –	– –	°/–	–/– –	°/+	5,7
Sevofluran	–/–	–	°/–	°/–	°/+	
Desfluran	–/–	–	°/+	°/–	°/+	
Lachgas	–	+	°/–	°	°	
Diethylether	–	++/–	+/–	++	+/°	
Enfluran	– –/– – –	–	– –	°/–	++	3,3
Halothan	– – –	– –	– –	°/–	+++	3,0
Methoxyfluran	– –	°/–	°/–	+	°	3,7

Arrhythm. Arrhythmogenität; CVR koronarer Gefäßwiderstand; HSI Herz-Stop-Index; HZV Herzminutenvolumen; TSR peripherer Gefäßwiderstand; + Zunahme; – Abnahme; ° unverändert; +/- initial/spät.

Tab. 3.1-8 MAC-Werte einiger Inhalationsanästhetika bei unterschiedlichen Tierspezies.

Anästhetikum	Mensch	Hund	Katze	Kanin- chen	Meer- schwein	Ratte	Maus	Taube	Bus- sard
Isofluran	1,2	1,3	1,7	2,0	2,0	1,6	1,3	2,7	1,7
Sevofluran	1,7	2,2	2,6	3,7	potenziell toxisch	2,5			
Desfluran	6,0	7,2	9,8			6,8			
Lachgas*	115	222	255		120	136	275	154	220
Diethylether	1,9	3,1	2,1						
Enfluran	1,7	2,2	1,2	2,9		2,2			
Halothan	0,8	0,9	0,8	1,4		1,0			
Methoxyfluran	0,16	2,3	2,7						

* theoretischer Wert.

- MAC-erhöhende Faktoren sind Fieber und Hyperthyreoidismus.
- Keinen Einfluss auf den MAC-Wert haben Anästhesiedauer, Säure-Basen-Status, Hyper- oder Hypokaliämie, Hypertonie oder das Geschlecht des Tieres.

Anästhesietiefe und Narkosestadien

Die Tiefe einer Narkose beurteilt man schematisch nach den Vorstellungen von Guedel (1951), der den Verlauf eines Anästhesievoranges vom Wachzustand bis hin zum Anästhesie-bedingten Atem- und Kreislaufstillstand in vier charakteristische Stadien einteilte. Dieses Schema war allerdings ursprünglich an der Etheranästhesie beim Menschen definiert worden.

- Die Tiefe der Anästhesie ist auch beim Tier unter Inhalationsanästhetika einigermaßen deutlich nach der Guedel-Narkosestadien-einteilung beurteilbar (s. Kap. 9.1).

- Die Anästhesietiefe ist auch noch gut zu beurteilen, wenn eine sedative Prämedikation mit einem Benzodiazepin oder einem Neuroleptikum besteht.
- Die Anästhesietiefe ist nach dem Guedel-Schema weniger gut zu beurteilen, wenn eine sedativ-analgetische Prämedikation in Form einer Neuroleptanalgesie (NLA) durchgeführt wurde.
- Nach Einsatz von Muskelrelaxanzien, die jegliche motorische Reaktion der Skelettmuskulatur unterbinden, sind keine Reflexe, die die Anästhesietiefe bestimmen, mehr auslösbar. Die Vitalfunktionen müssen daher durch Überwachungsmaßnahmen wie Elektrokardiografie (EKG), Pulsoxymetrie, Kapnometrie und/oder Elektroenzephalogie (EEG) dargestellt werden (Kap. 3.3, 5.2 u. 13).

Gebräuchliche Inhalationsanästhetika

- Das in der Veterinärmedizin gebräuchliche Spektrum der Inhalationsanästhetika besteht aus Lachgas (N_2O) und den volatilen Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran.
- In der Lebensmittelgewinnung spielt auch das Kohlendioxid (CO_2) als Anästhetikum zur Ferkelkastration und zur Schlacht tierbetäubung (z.B. Schweine, Puten) eine Rolle. In der Versuchstierkunde wird CO_2 als Kurzanaesthetikum für kleine Labortiere und zur Euthanasie verwendet.
- Die Anästhesie mit Edelgasen wie Xenon oder Argon bleibt – jedenfalls derzeit – aus Gründen des technischen Aufwandes und aus Kostengründen der humanmedizinischen Grundlagenforschung überlassen.
- Diethylether (Ether), Methoxyfluran, Halothan und Enfluran sind nicht mehr zugelassen.

► Isofluran (z.B. Isoflo®, Isoba®)

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Isofluran ist ein halogenierter Ether, ein Strukturisomer von Enfluran, der in klinisch eingesetzten Dosierungen nicht brennbar und nicht explosibel ist.
- Es ist stabil gegenüber Atemkalk im CO_2 -Absorber und gegenüber UV-Licht und benötigt deshalb weder einen Stabilisator noch Konservierungsmittel.
- Der Geruch ist etherartig stechend.
- Es wird mit einem Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten von nur 1,4 sehr rasch von den Alveolen ins Blut und von da ins ZNS abgegeben.
- Der Dampfdruck bei 20 °C Raumtemperatur liegt mit 239,5 mmHg nahe dem von Halothan, sodass prinzipiell ein Halothanverdampfer auch für Isofluran verwendet werden kann (s. Kap. 5.1).
- Bei 20 °C ist eine maximale Isoflurandampfkonzentration von 31,5 % erreichbar.

Dosierung und Applikation

- Der MAC-Wert von Isofluran liegt mit 1,3 % (Hund) zwischen dem von Halothan und Enfluran.
- Weil es nicht so kreislautoxisch ist wie das Halothan, können Mononarkosen bis zum Doppelten des MAC-Wertes durchgeführt werden. Benötigt man eine tiefere Anästhesie, dann ist eine Kombination mit Injektionsanästhetika im Sinne der „Balanced Anaesthesia“ zu empfehlen (s. Kap. 9.2).
- Wegen seiner raschen Anflutung sei ein geregelter, dem Kreislussystem vorgeschalteter Verdampfer empfohlen, um das Anästhetikum genau dosieren zu können.
- Wegen der geringen Löslichkeit von Isofluran ist eine rasche Änderung der Anästhetietiefe möglich.

Organwirkungen

ZNS

- Isofluran wirkt gut hypnotisch, gut muskelrelaxierend und nur schwach analgetisch (Schulte am Esch et al. 2000).
- Isofluran zeigt nur eine geringe hirndrucksteigernde Wirkung.
- Es kommt in tiefer Anästhesie zu keinen epileptoiden EEG-Aktivitäten wie unter seinem Strukturisomer Enfluran (Steffey 1996).

Herz-Kreislauf-System

- Bei klinisch gesunden Tieren verursacht Isofluran im MAC-Bereich nur geringe negative Inotropie.
- Allerdings kommt es zu einer deutlichen Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Vasodilatation, mit der Folge einer kompensatorischen Tachykardie und eines Blutdruckabfalls.
- Das Schlagvolumen kann leicht abnehmen, wegen der Herzfrequenzerhöhung bleibt jedoch das HZV in etwa gleich.
- Isofluran senkt den myokardialen Sauerstoffverbrauch und den koronaren Ge-

faßwiderstand, die koronare Blutflussrate bleibt aber etwa gleich.

- Die Reizleitung im Myokard wird nicht gedämpft.
- Es kommt nicht zu einer Katecholaminsensibilisierung des Myokards.

Merke:

Isofluran hat gegenüber Methoxyfluran, Halothan und Enfluran einen hohen Herz-Stop-Index (HSI). Der HSI ist definiert als der Quotient aus myokardialer Anästhetikumkonzentration, die zu einem Herzstillstand führt, und der Anästhetikumkonzentration, die im Herzmuskel bei MAC vorliegt (Paddleford und Erhardt 1992, Paddleford 1999).

Atmung

- Die Atemdepression unter Isofluran ist dosisabhängig.
- Die atemdepressive Potenz liegt zwischen Halothan und Enfluran.
- Der Lungengefaßwiderstand ist unter Isofluran leicht erhöht.
- Die Lungendehnbarkeit (Compliance) ist temporär leicht verringert.
- Die Schleimhäute des Atmungstraktes werden gereizt, es kommt zu verstärkter Bronchosekretion und Salivation.
- Bei der Katze kann es bei unzureichender anticholinerg und sedativer Prämedikation zum Bronchospasmus kommen.
- Die extrem empfindlichen Schleimhäute von Meerschweinchen und Chinchillas reagieren mit starker Sekretion.
- Durch Isofluran werden pulmonale Kompensationsmechanismen, wie die hypoxische Vasokonstriktion, dosisabhängig reduziert (s. Kap. 6.1).

Sonstige Organwirkungen

- Isofluran hat keine negativen Auswirkungen auf die Leberfunktion.
- Wie die anderen Inhalationsanästhetika auch, kann Isofluran die glomeruläre Fil-

trationsrate und die Urinproduktion reversibel herabsetzen.

Plazentaschranke

- Isofluran passiert rasch die Plazentaschranke.

Isofluran ist in Deutschland für die Anwendung bei folgenden Tierarten zugelassen: Chinchillas, Frettchen, Hamster, Hunde, Katzen, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde (essbare Gewebe: 2 Tage, Hinweis: nicht bei Stuten anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist), Ratten, Reptilien, Tauben (Brieftauben, Hinweis: nicht bei Tauben anwenden, die der Lebensmittelgewinnung dienen), Vögel (Ziervögel), Wüstenrennmäuse.

3

► Sevofluran (Sevoflo®)

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Sevofluran ist ein halogenierter Ether, der in klinischer Dosierung nicht brennbar und nicht explosibel ist.
- Sevofluran hat einen angenehm fruchtig milden Geruch.
- Der Dampfdruck von Sevofluran liegt mit 160 mmHg nahe dem von Enfluran, sodass theoretisch ein Enfluranverdampfer auch für Sevofluran verwendet werden könnte (s. Kap. 5.1).
- Es zeigt eine sehr geringe Blut- und Gewebelöslichkeit, sodass es schnell an- und abflutet.
- Die Wirkstärke liegt mit MAC-Werten um 2,5 % zwischen denen von Isofluran und Desfluran.
- Sevofluran reagiert mit Atemkalk unter der Bildung einer nephrotoxischen Substanz, dem Halogenalken Compound A, das aber bei Mensch und Tier keine klinisch erkennbaren Schäden anrichtet (Schulte am Esch et al. 2000).
- Sevofluran bedarf keines Stabilisators.

Dosierung und Applikation

- Die Dosierungen für die chirurgische Toleranz liegen bisweilen über den speziesspezifisch recht unterschiedlichen MAC-Werten.
- Sevofluran muss wegen seiner raschen An- und Abflutung über einen geeichten Verdampfer verabreicht werden. Verdampfer für Enfluran wären wegen des ähnlichen Dampfdruckes theoretisch auch für Sevofluran geeignet, allerdings erreicht man mit den meisten Enfluranverdampfern nicht die genügend hohe Konzentration vor allem für die Anflutung von 6–7 %.
- Die Anästhetietiefe kann sehr rasch über Konzentrationsänderungen am Verdampfer variiert werden.

Organwirkungen

ZNS

- Sevofluran zeigt eine gute hypnotische und muskelrelaxierende, aber eine schwache analgetische Wirkung.
- Es wirkt nur gering hirndrucksteigernd.

Herz-Kreislauf-System

- Sevofluran hat eine geringe negativ inotrope Wirkung.
- Es kommt zu einem dosisabhängigen Absinken des HZV, was wiederum auf die herabgesetzte Herzkontraktilität mit verringertem Schlagvolumen zurückzuführen ist.
- Sevofluran bewirkt ein Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes.
- Es sensibilisiert den Herzmuskel nicht für Katecholamine, weshalb es als anti-arrhythmogen gilt.

Atmung

- Sevofluran wirkt, wie die anderen Inhalationsanästhetika auch, stark atemdepressiv.
- Es kommt zu einem Absinken von Atemfrequenz und Atemzugvolumen und einer Dämpfung der Reaktionsfähigkeit der Che-

morezeptoren im Atemzentrum auf ansteigende CO_2 -Spiegel.

- Wegen seines angenehmen Geruchs und weil es die Schleimhäute des Atmungstraktes nicht reizt, eignet sich Sevofluran ausgezeichnet für die Kammerinhalation bei Heim- und Jungtieren außer beim Meerschweinchen (s. Kap. 14.4).
- Durch Sevofluran werden pulmonale Kompensationsmechanismen, wie die hypoxische Vasokonstriktion, dosisabhängig reduziert (s. Kap. 6.1).
- Beim Meerschweinchen kommt es unter Sevofluran zu plötzlich auftretender Schnappatmung, die Anlass zum Abbruch der Sevofluranzufuhr ist (Heide et al. 2003).

Leber und Nieren

- Leber- und Nierenfunktion werden nicht unmittelbar durch Sevofluran gestört.
- Allerdings kann es, wie unter anderen Inhalationsanästhetika auch, zu Leberzellschäden durch herabgesetzte Blutperfusion und ungenügende Sauerstoffversorgung bzw. zu Nierenschädigung durch Reduktion der Nierenperfusion und der glomerulären Filtrationsrate kommen.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Nahezu die gesamte aufgenommene Sevofluranmenge wird unverändert über die Lungen abgeatmet.
- Nur ca. 3 % werden verstoffwechselt.

Sevofluran ist für Hunde zugelassen.

► Desfluran (Suprane®)

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Desfluran ist ein halogenierter Ether, der in klinischer Dosierung nicht brennbar und nicht explosibel ist.
- Bei Desfluran sind die Bromid- und die Chloridmoleküle durch Fluoridmoleküle

substituiert, was die Stabilität erhöht, aber die Wirkstärke verringert.

- Desfluran hat einen unangenehm stechenden Geruch.
- Der Siedepunkt von Desfluran liegt bei 23,5 °C und damit nahe der gewöhnlichen Raumtemperatur.
- Der Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizient ist mit 0,42 kleiner, als der von Lachgas mit 0,47.
- Der Blut-Gehirn-Löslichkeitkoeffizient ist allerdings größer als der von Lachgas.
- Desfluran ist mit MAC-Werten zwischen 7 und 10 % das schwächste unter den modernen volatilen Inhalationsanästhetika.
- Desfluran ist sehr stabil und bedarf keines Stabilisators.

Dosierung und Applikation

- Der Desfluranverdampfer muss wegen des niedrigen Siedepunktes mit einer Kühlvorrichtung versehen sein, was den Gebrauch von Desfluran bereits in der Anschaffung der Apparatur besonders teuer werden lässt.
- Wegen der geringen Wirkstärke müssen sehr hohe Desflurankonzentrationen inhaliert werden, was allerdings bei dem großen Dampfdruck technisch gut erreichbar ist.
- Bei der extrem geringen Löslichkeit von Desfluran ist die Anästhesietiefe sehr gut und schnell steuerbar.
- Wegen seiner guten Steuerbarkeit ist es für die Anwendung bei Risikopatienten besonders geeignet (Richter et al. 2007).

Organwirkungen

ZNS

- Desfluran ist das wirkschwächste der modernen volatilen Inhalationsanästhetika.
- Es hat gute hypnotische und muskelrelaxierende, aber nur schwache analgetische Wirkungen.
- Die ZNS-Dämpfung ist dosisabhängig.
- Desfluran verursacht eine nur geringe Hirndrucksteigerung.

Herz-Kreislauf-System

- Desfluran ist gering negativ inotrop.
- Der periphere Widerstand nimmt ab.
- Bei raschem Anfluten hoher Konzentrationen kommt es aufgrund eines sympathomimetischen Effektes zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes.
- Ein Absinken des HZV beruht auf dem verminderten Schlagvolumen durch die Reduktion der Herzmuskelkontraktilität.
- Abgesehen von der Einleitungsphase kommt es im Fortgang der Desflurananästhesie wegen des verringerten Schlagvolumens und des abnehmenden peripheren Gefäßwiderstandes auch zum Blutdruckabfall.
- Durch Desfluran kommt es nicht zu einer Sensibilisierung des Myokards für Katecholamine, was es als anti-arrhythmogen erscheinen lässt.

Atmung

- Desfluran wirkt dosisabhängig atemdepressiv.
- Es reduziert Atemfrequenz und Atemzugvolumen.
- Es dämpft auch die Chemorezeptoren im Atemzentrum derart, dass sie auf CO₂-Anstiege im arteriellen Blut nur unzureichend reagieren.
- Durch Desfluran werden pulmonale Kompensationsmechanismen, wie die hypoxische Vasokonstriktion, dosisabhängig reduziert (s. Kap. 6.1).

Sonstige Organwirkungen

- Leber- und Nierenfunktion werden nicht unmittelbar durch Desfluran beeinflusst.
- Durch die Kreislaufdepression kann es aber zu Organperfusionsstörungen kommen, die dann zu mehr oder weniger starken Parenchymschäden führen können.

Plazentaschranke

- Die Plazentaschranke wird durch Desfluran passiert.

Desfluran ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► Lachgas (Stickoxydul, N₂O)

- Lachgas kann neben Sauerstoff als Trägergas für die volatilen Anästhetika im Narkosekreissystem eingesetzt werden.
- Es dient dabei in erster Linie zur Verstärkung der Wirkungen anderer Anästhetika.
- Dabei muss immer bedacht werden, dass es bei den meisten Kleintieren erheblich schwächer wirksam ist als beim Menschen und daher beim Tier auch nur ca. 1/3 der Inhalationsanästhetikamenge eingespart werden kann.
- Da die üblichen volatilen Anästhetika lange nicht so toxisch sind wie beispielsweise das nicht mehr zugelassene Halothan, ist die Zumischung von Lachgas in der Tiermedizin weniger relevant geworden, was die gastechnische und apparative Ausrüstung in der Tiermedizin wesentlich erleichtert und verbilligt (s. u.).

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Lachgas ist ein anorganisches, geruch-, geschmack- und farbloses Gas, das unter Druck von 51 atm flüssig in blauen (harmonisierte europäische Norm) (bis zum 31.12.1998 in grauen) Stahlflaschen geliefert wird. Der Füllungs Zustand einer Lachgasflasche kann am Manometer des Reduzierventils nicht zuverlässig abgelesen werden, da der Druck erst absinkt, wenn das flüssige N₂O, also ca. 75 % der Füllmenge, in dampfförmigem Zustand vorliegt.
- Lachgas bedarf am Narkoseapparat eines eigenen Reduzierventils, eines Zulaufs und eines Flowmeters, was das Gerät erheblich verteuert. Aus diesem Grunde verzichten vor allem australische und amerikanische Hersteller veterinärmedizinischer Narkosegeräte ganz auf die Verwendung von Lachgas.
- Da Lachgas im Gegensatz zu Sauerstoff nahezu nicht verstoffwechselt wird, kommt es bei der Verwendung eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches zwangsläufig zu einem

Lachgasüberhang, der zusammen mit dem darin enthaltenen volatilen Inhalationsanästhetikum verworfen wird und damit das Verfahren verteuert.

- Lachgas ist nicht brennbar.
- Es ist sehr stabil, wird im Körper kaum metabolisiert und reagiert weder mit dem Atemkalk im CO₂-Absorber noch mit Metallteilen des Narkosegerätes.
- Lachgas ist sehr schlecht in Blut, Geweben und Gummi- oder Kunststoffteilen des Narkoseapparates löslich.
- Wegen seiner niedrigen Löslichkeit diffundiert es sehr rasch von den Alveolen ins Blut und vom Blut in das ZNS.
- Wenn die Lachgaszufuhr beendet wird, d. h. der Gaskonzentrationsgradient sich umkehrt, kommt es zu einem sturzflutartigen Abfluten des Lachgases über die Lungen, sodass binnen 5 min nahezu alles Lachgas wieder den Körper verlassen hat.
- Dieser vehemente Vorgang kann zu einer Lachgasdiffusionshypoxie führen, die man durch eine 5-minütige Substitution mit reinem Sauerstoff (Sauerstoffdusche) abschwächen sollte.
- Lachgas ist 30-mal löslicher in Blut und Gewebe als Luftstickstoff, sodass es rascher in luftgefüllte Räume eindringen kann, als der Stickstoff diese verlassen kann.
- Sein Einsatz ist daher kontraindiziert, wenn, wie beim Pneumothorax, pathologischer Weise Luft in abgeschlossenen Körperhöhlen vorkommt und dort das vermehrt einströmende N₂O diese Höhle erweitert.
- Dagegen scheint Lachgas in methangefüllte Räume, wie sie üblicherweise im Darm vorhanden sind, nicht vermehrt hinein zu diffundieren.
- Der MAC-Wert von Lachgas liegt theoretisch bei den meisten Tierspezies weit über 100 %. Das bedeutet, dass man mit Lachgas niemals einen Zustand der Allgemeinanästhesie erreichen kann.
- Wegen seiner schwachen anästhetischen Potenz kann es also nur zur Substitution von Injektions- oder Inhalationsanästhe-

sien bzw. zum Einsparen von Anästhetika dienen.

Dosierung und Applikation

- Lachgas wird wie Sauerstoff über das Flowmeter am Narkoseapparat dosiert.
- Unter Spontanatmung sollte das Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 2 : 1 verabreicht werden.
- Lachgas verringert die Dosierung anderer Inhalationsanästhetika – beim Tier – um ca. $\frac{1}{3}$.

Organwirkungen

- Lachgas ist ein sehr schwaches Anästhetikum, das bei den meisten Tieren keine klinisch erkennbaren anästhetischen Erscheinungen hervorbringt.
- Lediglich beim Meerschweinchen erzeugt es, wie beim Menschen, in Konzentrationen von über 80 % leichte analgetische und sedative Erscheinungen.
- Um eine chirurgische Toleranz zu erreichen, müssen Anästhetika mit hypnotischen, relaxierenden und analgetischen Eigenschaften verabreicht werden, wenn auch in niedrigeren Dosierungen als ohne Lachgas.

Herz-Kreislauf-System

- Die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen und der systemische Blutdruck werden durch Lachgas nicht beeinflusst.
- Herzarrhythmien treten nur auf, wenn durch zu hohe N_2O -Konzentrationen im Atemgas ($FiN_2O > 0,8$) Hypoxien erzeugt werden.

Atmung

- Lachgas verändert weder Atemfrequenz noch Atemvolumen.
- Es reizt die Atemwege nicht und provoziert keine erhöhte Bronchosekretion oder Salivation.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Lachgas wird nur in sehr geringen Mengen metabolisiert und diese Metaboliten haben keinerlei klinisch erkennbare Wirkungen.

Lachgas ist in der tierärztlichen Praxis nicht zugelassen.

3

► Kohlendioxid (CO₂)

Die Kohlendioxidnarkose wurde zeitweise in der Humanmedizin durchgeführt. Sie fand aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen, vor allem der Blut- und Liquoransäuerung keine größere Verbreitung (Rehn und Kilian 1932, Sieker und Hickham 1956, Graham et al. 1960).

CO₂ wird in der Kleintierpraxis für gewöhnlich nicht zur Anästhesie verwendet. Es dient in der Tiermedizin vor allem zur Schlachtbetäubung (Erhardt et al. 1989 und 1996) bzw. zur Euthanasie (s. Kap. 15). Es wird aber unter Zumischung von mindestens 30 % Sauerstoff in der Versuchstieranästhesie (Abel und Bartling 1978) und in neuerer Zeit auch bei landwirtschaftlichen Nutztieren, z.B. zur Kastration von Ferkeln, eingesetzt (Lauer et al. 1994).

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Kohlendioxid ist ein natürlich vorkommendes, farbloses, in feuchter Atmosphäre stechend riechendes Gas (es bildet in Anwesenheit von Wasser H_2CO_3), das unter Druck verflüssigt in grauen (harmonisierte europäische Norm) Stahlflaschen geliefert wird.

Dosierung und Applikation

- Zur CO₂-Anästhesie ist es unbedingt nötig, mindestens 30 % Sauerstoff zuzumischen.

- Zur Euthanasie sollte kein reiner Sauerstoff und möglichst wenig Luft zugemischt werden.
- CO₂ wird zumeist im offenen System (Ganzkörperkammer) appliziert.

Kohlendioxid ist für die Schlachttierbetäubung zugelassen.

Organwirkungen

ZNS

- CO₂ wirkt über die Ansäuerung des Liquor cerebrosinalis anästhetisch.
- Bei einem arteriellen pH-Wert von ca. 7,0, der durch CO₂ hervorgerufen wird, besteht bereits eine ausgeprägte Dämpfung des ZNS (Sieker und Hickham 1956).
- Durch CO₂ wird der Hirndruck erhöht.
- Ein erhöhter CO₂-Spiegel regt die Atemzentren an.
- Ein CO₂-Spiegel unter 37 mmHg hemmt wegen fehlender Atemstimulation die Atmung und senkt den Hirndruck.

Herz-Kreislauf-System

- CO₂ erhöht die Herzfrequenz und den systemischen Blutdruck.
- Es bewirkt eine periphere Vasodilatation und senkt den peripheren Gefäßwiderstand.

Atmung

- CO₂-Spiegel > 37 mmHg wirken stimulierend auf die Atmung.
- CO₂ reizt die Nasenschleimhäute beim Menschen, beim Tier sind im Wachzustand nur schwache Abwehrreaktionen erkennbar.

Metabolisierung und Ausscheidung

- CO₂ aus Gasflaschen verhält sich genauso wie das im Körper als übliches Stoffwechselprodukt entstehende Kohlendioxid.
- Es greift in den Säure-Basen Haushalt des Körpers ein (Bikarbonat $\longleftrightarrow$ Azidose).
- CO₂ wird hauptsächlich über die Lungen, aber auch als Bikarbonat über den Urin und Speichel ausgeschieden.

► Argon und Xenon

Die Edelgase Argon und Xenon wurden in den letzten Jahren häufiger als Anästhesiegase benannt.

Argon wird zusammen mit Stickstoff (N₂) zur Euthanasie von ausgewachsenen Tieren bei Sauerstoffkonzentrationen unter 2% verwendet. Das Töten von Jungtieren ist nicht zu empfehlen (Thurmon et al. 1996).

Xenon hat in der humanmedizinischen Anästhesie eine gewisse akademische Bedeutung erlangt. Es hat sich aber wegen der enorm hohen Kosten bislang klinisch nicht durchsetzen können.

In einer experimentellen Studie am Beagle ergab die Kombination aus Xenon und Remifentanyl ein enormes Absinken der Herzfrequenz und des HMV und einen starken Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes sowie des Adrenalin- und des Noradrenalinpiegels (Francis et al. 2008).

Argon und Xenon sind in der tierärztlichen Praxis nicht zugelassen.

► Diethylether (Ether)

- Ether stellt trotz seiner hohen Explosivität immer noch ein beliebtes und verbreitetes Narkosemittel vor allem für Nager dar.
- Ether ist sehr wirtschaftlich und wird bei vorsichtigem Umgang wegen seiner hervorragenden anästhetischen Eigenschaften verwendet.

Physikalisch-chemische Eigenschaften

Explosivität

- Ether ist besonders als Luft- oder Sauerstoffgemisch hoch explosibel und daher aus

Räumen, in denen offene Funken entstehen können (z.B. Diathermiegeräte, elektronische Geräte, ungesicherte Kühlschränke usw.) zu verbannen.

- Aus Sicherheits- und Arbeitsschutzgründen ist darauf zu achten, dass eine explosionsgeschützte Absauganlage betrieben wird.
- Ether ist in dunklen Flaschen vor Licht zu schützen.
- Die Flaschen sollten in abschließbaren, kühlen, gut belüfteten Räumen oder Schränken (möglichst im Freien) aufbewahrt werden.
- Etherflaschen oder ethergetränkte Gegenstände (z.B. Kadaver von Tieren, die mit Ether getötet wurden) sollten niemals im Kühlschrank gelagert werden (Explosionsgefahr).

Löslichkeit

- Ether ist gut in Blut löslich ($\lambda = 15,2$) und flutet langsam im ZNS an und ab.
- Der Dampfdruck von Ether bei 20 °C beträgt 443 mmHg; die maximale Konzentration bei dieser Temperatur liegt bei 58 %.

Dosierung und Applikation

- Ether kann wegen seiner schwachen anästhetischen Potenz und seiner hohen Blutlöslichkeit verhältnismäßig sicher in hohen Konzentrationen in der Ganzkörperkammer (Etherglas, Etherbeutel) eingesetzt werden.
- Zur Einleitung der Etheranästhesie in der Ganzkörperkammer werden Konzentrationen von 10 % und mehr verwendet.
- Zum Aufrechterhalten einer chirurgisch toleranten Ethernarkose z.B. im Open-drop-Verfahren (s. Kap. 5.1) werden dann 5–6 % Ether benötigt.
- Bei Kombination mit Lachgas im Open-drop-Verfahren kann die Etherdosis auf 3,5 % reduziert werden.
- Ether bietet eine große therapeutische Breite und ist daher auch ziemlich sicher von Ungeübten anzuwenden.

Organwirkungen

ZNS

- Ether wirkt sehr gut schmerzlindernd.
- Wegen seiner Curare-ähnlichen Wirkung (Erhöhung der Reizschwelle für Acetylcholin, Synergismus mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien) ist die Skelettmuskulatur während der Anästhesie entspannt.

Herz-Kreislauf-System

- Bei der Ethernarkoseeinleitung kommt es wegen der Katecholaminfreisetzung zu einem Anstieg des HZV um ca. 20 %.
- Ether kann vor allem in der Einleitungsphase zu Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären Extrasystolen führen.
- Der Blutdruck bleibt gleich oder ist leicht erhöht.
- In tiefer Etheranästhesie kommt es wegen einer Lähmung des Vasomotorenzentrums zu einer peripheren Vasodilatation mit Absinken des Blutdruckes. Auch das HZV sinkt dann ab.

Atmung

- Ether wirkt stark atemdepressiv.
- Wegen der Schleimhautreizung im Atmungstrakt kann es zum spontanen, willkürlichen oder reflektorischen Atemanhalten kommen.
- Bei Wiedereinsetzen der Atmung steigt der Etherspiegel dann rasch an, was zu einem Atemstillstand führen kann, der eine sofortige mechanische Atemstimulation erfordert (z.B. Schwenken des Tieres; Erhardt und Henke 2002) (s. Kap. 13 u. 14.4).
- Es kommt häufig zu starker Bronchosekretion und zur Salivation und selten zum Bronchospasmus, was durch eine Prämedikation mit Atropin reduziert werden kann.

Leber

- Ether kann in der Leber die Induktion mikrosomaler Enzyme fördern. Die Aminotransferasen können postanästhetisch leicht erhöht sein.

Nieren

- Ether kann die Nierenfunktion temporär irritieren.
- Es kommt während der Anästhesie zur Oligurie bis hin zur Anurie wegen der Libe-
rierung von ADH.
- Postanästhetisch kann es zur Albuminurie
und zu Tubulusablagerungen kommen.

Endokrinum

- Ether setzt Adrenalin und Noradrenalin in
bedeutender Höhe frei (Stevens 2001).
- Ether setzt während der Anästhesie anti-
diuretisches Hormon (ADH, Vasopressin)
frei.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Es kann in der Leber eine Induktion der
mikrosomalen Enzyme bewirken.
- Etwa 80 % des aufgenommenen Diethyl-
ethers werden über die Lunge abgeatmet.
- Ether wird etwa bis zu 20 % metabolisiert.
Die unschädlichen Metaboliten werden
über Darm und Niere ausgeschieden.
- Die vollständige Eliminierung aus dem
Körper dauert bis zu 24 h.

Diethylether ist als Tierarzneimittel nicht
zugelassen! Es ist nur noch im Chemikali-
enhandel erhältlich!

► Enfluran

Enfluran ist in der heutigen Zeit durch die
moderneren Anästhetika Isofluran und Se-
vofluran etwas zurückgedrängt worden. Durch
die vielen aus der Humanmedizin frei werden-
den enfluranbetriebenen Narkosegeräte ist es
jedoch in der Kleintierpraxis noch immer in
Gebrauch.

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Enfluran ist ein halogenierter Ether, der un-
ter klinisch verwendeten Konzentrationen
nicht brennbar und nicht explosibel ist.
- Es ist eine sehr stabile Substanz, die nicht
mit dem Atemkalk des CO₂-Absorbers und
auch nicht mit Metallteilen des Narkosege-
rätes reagiert.
- Der Dampfdruck von Enfluran ist ähnlich
dem von Sevofluran, sodass theoretisch ein
Enfluran-Verdampfer auch für Sevofluran
eingesetzt werden könnte (s. Kap. 5.1). Al-
lerdings sind einige Enfluranverdampfer
nach oben in ihrer prozentualen Dampf-
abgabe limitiert, sodass zur Sevofluran-
Narkoseeinleitung eventuell die benötigte
Konzentration nicht erreicht werden kann.

Dosierung und Applikation

- Bei 20 °C Raumtemperatur liegt die maxi-
mal herstellbare Konzentration bei 22,5 %.
- Wegen seiner geringen Löslichkeit in Blut
und Gewebe ist die Narkosetiefe rasch ver-
änderbar.

Organwirkungen

ZNS

- Enfluran entwickelt eine gute hypnotische
und muskelrelaxierende, aber eine nur
schwache analgetische Wirkung.
- Das EEG unter tiefer Enflurannarkose zeigt
ähnliche Muster wie während eines epilep-
toiden Anfalls.
- Unter Enfluran nimmt der zerebrovasku-
läre Widerstand ab, die Gehirndurchblu-
tung nimmt zu und der Hirndruck steigt an
(Schulte am Esch et al. 2000).
- Tatsächlich kann es unter tiefer Anästhesie
auch zu Zuckungen und tonischen Bewe-
gungen der Kopf-, Hals- und Extremitäten-
muskulatur kommen.
- Diese motorische Unruhe erweckt den An-
schein einer zu flachen Anästhesie. Tatsäch-
lich treten diese Unruheerscheinungen aber

eher bei zu tiefer Anästhesie und Azidose auf.

- Bisweilen wird aber diese motorische Unruhe als zu flache Anästhesie interpretiert und verführt zu einer weiteren, evtl. fatalen Vertiefung der Narkose.
- Die EEG-Veränderungen, die Muskelzuckungen und auch die Azidose können durch eine Abflachung der Enflurananästhesie und durch künstliche Beatmung überwunden werden.

Herz-Kreislauf-System

- Enfluran wirkt weniger kardiodepressiv als Halothan oder Methoxyfluran.
- Es reduziert das HZV und die Herzmuskelkontraktilität dosisabhängig.
- Die Herzfrequenz bleibt verhältnismäßig stabil.
- Der periphere Gefäßwiderstand nimmt dosisabhängig ab, ebenso der systemische Blutdruck.
- Enfluran sensibilisiert im Gegensatz zu Halothan nicht das Myokard für Katecholamine.

Atmung

- Enfluran verursacht eine stärkere Atemdepression als Methoxyfluran, Halothan oder Isofluran.
- Wegen der ausgeprägten Atemdepression während der chirurgischen Toleranzphase sollte man zur Vermeidung von Hypoxien, Azidosen und Muskelzuckungen kontrolliert beatmen.
- Enfluran reizt die Schleimhäute des Atmungstraktes nicht und verursacht keine vermehrte Bronchosekretion oder Salivation.

Leber und Nieren

- Die Leberfunktion wird sekundär vorübergehend bei Kreislaufdepression reduziert.
- Enfluran verursacht eine leichte Depression der Nierenfunktion, die sich aber bei Narkoseende wieder aufhebt.

Plazentaschranke

- Enfluran passiert rasch die Plazentaschranke.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Enfluran wird hauptsächlich unverändert über die Lunge abgeatmet.
- Nur 5–8 % werden metabolisiert. Die dabei auftretenden Fluoridionen sind zu wenige, um Schaden anrichten zu können.

Enfluran ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► Halothan

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Halothan ist ein halogener Kohlenwasserstoff, der in klinischer Dosierung weder brennbar noch explosibel ist.
- Sein Geruch ist mild etherartig.
- Halothan ist licht- und UV-strahlenempfindlich und wird daher mit dem Antioxidans Thymol versetzt.
- Die Löslichkeitskoeffizienten für Blut ($\lambda = 2,3$), Körpergewebe und Kunststoffteile des Narkoseapparates sind viel niedriger als die von Methoxyfluran.
- Die geringere Löslichkeit des Halothan in Blut und Geweben lässt es wesentlich schneller im Gehirn an- und abfluten. Dadurch ist die Halothananästhesie auch wesentlich besser in ihrer Narkosetiefe steuerbar.
- Der Dampfdruck von Halothan bei 20 °C beträgt ca. 244 mmHg und ist damit dem Dampfdruck des Isofluran sehr ähnlich. Halothanverdampfer sind daher im Prinzip auch für Isofluran einsetzbar.

Dosierung und Applikation

- Halothan hat bei 20 °C einen Dampfdruck von 244 mmHg mit dem eine maximale Dampfkonzentration von 32 % erreichbar ist.

- Der MAC-Wert von Halothan liegt zwischen 0,8 und 1 % und sollte wegen seiner dosisabhängigen negativ inotropen Wirkung nicht überschritten werden.
- Wegen seiner starken Wirksamkeit und seiner geringen therapeutischen Breite sollten für das Halothan nur geregelte Verdampfer verwendet werden, die dem Kreissystem vorgeschaltet sind (s. Kap. 5.1).
- Halothan wird vorteilhafter Weise nach Intubation über den Tracheotubus eingeatmet. Zu dieser Intubation benötigt man eine potente Einleitungsanästhesie, die so lange anhalten muss, bis der gewünschte Halothanspiegel von 0,6–0,8 % im ZNS erreicht ist.
- Wegen der hohen Kreislauftoxizität von Halothan sollte man nicht mit 2 % oder gar 3 % einleiten.
- Wenn eine erhöhte Einleitungskonzentration gewünscht wird, sollte man die Zeit der erhöhten Anflutung durch einen Laborwecker auf maximal 2 min limitieren.

Organwirkungen

ZNS

- Halothan dämpft das gesamte ZNS.
- Es hat schwache muskelrelaxierende, gute hypnotische und gute bronchodilatierende Wirkung (Schulte am Esch et al. 2000).
- Mit Halothan wird nach Ausschalten des Bewusstseins Schmerzfreiheit erreicht (Büch und Büch 1998).
- Unter Halothan nimmt die Gehirndurchblutung zu, der zerebrale Gefäßwiderstand nimmt ab und der intrakranielle Druck steigt an.
- Das Erwachen aus einer Halothananästhesie geschieht rasch mit nur geringer oder gar keiner Dämpfung in der Erholungsphase.
- Durch die Dämpfung des Wärmeregulationszentrums und durch die teils zentral gesteuerte Vasodilatation besteht die Gefahr einer Hypothermie.

Herz-Kreislauf-System

- Halothan verursacht dosisabhängig massive Herz-Kreislauf-Depressionen. Unter den üblicherweise verwendeten Inhalationsanästhetika ist es das am stärksten kreislaufschädigende.
- Es schwächt in extremer Weise die Herzmuskelkontraktilität, indem es die Bindung und die Verfügbarkeit von Calcium an den Außenmembranen der Herzmuskelzelle und die Calciumvorgänge im Inneren der Herzmuskelzelle beeinträchtigt.
- Bereits 1 % Halothan setzt beim Hund die Herzmuskelkontraktilität um 50 % herab (Büch und Büch 1998).
- Zusammen mit der Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes (periphere Vasodilatation) verursacht die Schwächung der Herzmuskelkraft eine gravierende Blutdrucksenkung.
- Durch die Stimulation des Parasympathikus und die gleichzeitige Blockade des Sympathikus wird die Sinusknotenaktivität gedämpft (Sinusknotenbradycardie).
- Halothan sensibilisiert das Myokard und das Erregungsleitungssystem gegenüber Katecholaminen (Cave: Sympathomimetika wie Fenoterol!).

Atmung

- Halothan wirkt stark atemdepressiv.
- Es reizt die Schleimhäute der Atemwege nicht, trotzdem wird die Bronchosekretion verstärkt.
- Initial steigt die Atemfrequenz zunächst reflektorisch zur Kompensation eines herabgesetzten Atemzugvolumens an. Bei einer Vertiefung der Anästhesie kommt es aber auch zu einem Absinken der Atemfrequenz bis hin zum Atemstillstand.
- Durch die Dämpfung des Atemzentrums sistiert die Reaktion der Chemorezeptoren auf einen Anstieg des CO_2 -Spiegels.
- Bei kontrolliert beatmeten Patienten ist die Abnahme von Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Dämpfung der CO_2 -Chemorezeptoren jedoch ohne Bedeutung.

- Halothan kann als lipidlösliches Inhalationsanästhetikum bei länger dauernden Narkosen vorübergehend den Surfactant-Faktor alterieren, der zur Stabilisierung der Lungenalveole beiträgt. Es sollte daher bei länger dauernden Halothannarkosen eine künstliche Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) durchgeführt werden.

Leber

- Das Halothanmolekül verursacht keine unmittelbare Leberschädigung.
- **Die beim Menschen sehr selten auftretende Halothanhepatitis ist beim Tier nicht bekannt.**
- Die potenziell auftretende Leberschädigung kommt durch die Halothanmetaboliten zustande, die bei der 20%igen Verstoffwechselung des Halothan auftreten.
- Halothan kann die Leberfunktion indirekt und temporär wegen der durch die Kreislaufdepression reduzierten Organperfusion beeinträchtigen.
- Um eine permanente Belastung des Opersonals durch Halothan weitgehend zu vermeiden, muss der Narkoseapparat gasdicht arbeiten und eine effiziente Absauganlage vorhanden sein.

Nieren

- Halothan hat keinen direkten Einfluss auf die Nierenfunktion.
- Indirekt kann allerdings die Nierenfunktion durch die Depression des Kreislaufes beeinträchtigt werden.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Von dem aufgenommenen Halothan werden ca. 80 % unverändert über die Lungen abgeatmet.
- Ca. 20 % werden metabolisiert: Ein Teil auf oxidativem Wege mit verhältnismäßig unschädlichen Spaltprodukten und ein Teil auf reduktivem Wege mit hoch toxischen Metaboliten in Radikalform, die zu Leberzellnekrosen führen können.

- Die Metaboliten werden, soweit sie sich nicht als Radikale binden, über die Galle ausgeschieden.

Halothan ist als Tierarzneimittel nicht zugelassen!

► Methoxyfluran

Dieses Inhalationsanästhetikum ist in der Humanmedizin nicht mehr in Gebrauch.

Auch für die tierärztliche Praxis steht es wegen seiner Nephrotoxizität, vor allem für den Anwender, nicht mehr zur Verfügung. Es sollen hier trotzdem einige Daten wiedergegeben werden.

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Methoxyfluran ist ein halogenierter Ether.
- Es ist in klinischer Dosierung nicht brennbar und nicht explosibel.
- Die Methoxyfluranpräparation muss, um es vor Ansäuerung zu schützen, mit dem Stabilisator Hydroxytoluen versetzt werden.
- Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient λ liegt bei 15. Es ist also gut im Blut löslich und flutet deshalb auch sehr langsam im ZNS an und ab.
- Wegen der guten Löslichkeit ist die Tiefe der Anästhesie nur sehr verzögert steuerbar.
- Der MAC-Wert für Methoxyfluran ist sehr niedrig (Hund 0,23 %, Katze 0,27 %) und bestätigt ihm eine hohe anästhetische Potenz.
- Methoxyfluran ist das stärkste Inhalationsanästhetikum.
- Der Dampfdruck von Methoxyfluran beträgt nur 22,8 mmHg bei 20 °C, sodass bei Raumtemperatur nur eine maximale Konzentration von 3 % erreichbar ist.
- Der niedrige Dampfdruck und die Eigenschaft der langsamen Anflutung erlauben die Verwendung nicht genau steuerbarer, in das Kreissystem integrierter Dochtverdampfer.

- Die anästhetische Potenz und die verzögerte Wirksamkeit verleihen dem Methoxyfluran eine vermeintliche Harmlosigkeit, die dazu verleitet, technisch einfache, dem Sicherheitsstandard nicht entsprechende Methoxyfluran-Narkosegeräte auf den Markt zu bringen. Vor dem Einsatz dieser billig gebauten Geräte muss aus Gesundheitsgründen für den Anwender gewarnt werden.

Cave:

Die Hälfte des aufgenommenen Methoxyfluran wird im Körper metabolisiert. Dabei werden nephrotoxische Spaltprodukte wie Fluoridionen und Oxalsäure frei. Die Nephrotoxizität wird nach neueren Untersuchungen jedoch nicht mehr so sehr einer erhöhten Serum-Fluorid-Konzentration zugeschrieben, sondern ist primär auf eine in den Tubuluszellen stattfindende Biotransformation zurückzuführen.

Dosierung und Applikation

- Die Anästhesieeinleitung mit Methoxyfluran wird, um den Vorgang zu beschleunigen mit 1,5–2,5 % durchgeführt. Die chirurgische Toleranz kann dann mit 0,5–1 % aufrechterhalten werden.
- Genaue regulierbare Konzentrationen sind mit den in das Kreissystem integrierten Verdampfern nicht zu erzielen.
- Dem Kreissystem vorgeschaltete geregelte Verdampfer für Methoxyfluran sind nicht auf dem Markt.

Organwirkungen

ZNS

- Methoxyfluran vermittelt eine ausgezeichnete Analgesie, die auch noch postoperativ anhält und die Aufwachphase verlängern kann.
- Schon unter niedrigen Konzentrationen kommt es zur Ausschaltung von Zwischen-

zehen- und Lidreflex, die Bulbusrotation weicht schnell einer zentralen Stellung, die Pupillen bleiben jedoch bis in sehr tiefe Anästhesiestadien eng.

- Es kommt unter Methoxyfluran zu einer Weitstellung der Hirngefäße mit Hirndruckerhöhung, aber herabgesetztem zerebralem Sauerstoffverbrauch (Goodman und Gilman 1985).

Herz-Kreislauf-System

- Wie alle Inhalationsanästhetika verursacht auch das Methoxyfluran bedeutende Herz-Kreislauf-Depressionen.
- Methoxyfluran setzt die Herzmuskelkontraktilität herab.
- Das HZV sinkt dosisabhängig um 25–40 %.
- Die Herzfrequenz und das Schlagvolumen sinken proportional zum Anstieg der Methoxyflurankonzentration.
- Der periphere Gefäßwiderstand verändert sich nur wenig. Bei Überdosierung von Methoxyfluran kommt es allerdings zur massiven peripheren Gefäßerweiterung und damit zum starken Blutdruckabfall.
- Herzrhythmusstörungen treten unter Methoxyfluran für gewöhnlich nicht auf. Auch parenteral verabreichte Katecholamine verursachen keine Arrhythmien.

Atmung

- Methoxyfluran reizt die Schleimhäute des Atmungstraktes nicht, die Bronchosekretion und die Salivation werden nicht verstärkt.
- Atemfrequenz und Atemzugvolumen werden herabgesetzt.
- Die Atemdepression ist dosisabhängig.
- Methoxyfluran kann bei längerem Einsatz den alveolären Surfactant schädigen.

Leber

- Methoxyfluran scheint keinen unmittelbar toxischen Einfluss auf die Leberfunktion zu haben. Reduzierungen der Leberfunktion sind nur vorübergehend.

Nieren

- Methoxyfluran kann die Nierenfunktion allein schon durch das Absinken des renalen Blutflusses bei Absinken des Blutdruckes herabsetzen.
 - Nicht das Methoxyfluran selbst, sondern seine verschiedenen Metaboliten, vor allem die freien Fluoridionen, die entstehende Oxalsäure und die Biotransformation in den Tubuszellen verursachen eine unmittelbare Nierentoxizität.
 - Die Toxizität ist gekennzeichnet durch proximale Tubulusnekrosen, Polyurie, Hypernatriämie, Harnstoffanstieg im Blut und Dehydrierung.
 - Der Grad der Toxizität ist direkt proportional zur Konzentration des verabreichten Methoxyfluran, der Narkosedauer und der Fettdepots des Patienten.
 - Die akute, durch Methoxyfluran erzeugte Nierentoxizität ist beim Hund allerdings sehr selten.
 - Die Belastung des Op.-Personals kann allerdings erheblich sein.
- Methoxyfluran wird nur langsam vom Fett wieder abgegeben, sodass noch bis zu 30 h nach seiner Applikation hohe Methoxyfluranspiegel im Fett gefunden werden können.
 - Die Metaboliten CO_2 , Fluoridionen, Dichloressigsäure und Oxalsäure werden über die Nieren ausgeschieden.

Methoxyfluran ist in Deutschland nicht mehr zugelassen!

Analgetika

Analgetika sind Pharmaka, die Schmerzen zu lindern vermögen.

Unter den Analgetika gibt es einige, die vorwiegend für die Allgemeinanästhesie geeignet sind. Daneben gibt es Analgetika, die nur für die prä- und postanästhetische Analgesie anwendbar sind, und einige, deren analgetische Wirkung sowohl zum Vorteil der Anästhesie als auch für die perianästhetischen Phasen eingesetzt werden können (s. Tab. 3.1-9).

Die Analgetika, deren Wirkung vornehmlich über zentral (ZNS) oder auch peripher (z. B. Gelenke, Muskulatur, Haut usw.) lokalisierte Rezeptoren vermittelt wird (z. B. Opioide und Metamizol), sind geeignet, neben der perioperativen Analgesie auch während einer Anästhesie den Operationsschmerz einzuschränken. Sie werden im Folgenden unter dem Titel „Vorwiegend zentral wirkende Analgetika (Anästhesie geeignete bzw. fördernde Analgetika)“ aufgeführt.

Vorwiegend peripher wirkende Analgetika (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika; NSAID), die die Entstehung von Schmerz erzeugenden Mediatoren (z. B. beim Entzündungsschmerz auftretend) bekämpfen, werden hauptsächlich zur perioperativen Analgesie eingesetzt und beeinflussen nur teilweise den intraoperativen Schmerz (Otto und Adams 2005). Diese werden im Folgenden unter einer eigenen Rubrik

Muskulatur

- Methoxyfluran vermittelt gute Relaxation der Skelettmuskulatur.
- Es reduziert den Tonus der glatten Muskulatur und damit die Motilität und Peristaltik des Gastrointestinaltraktes.

Plazentaschranke

- Die Plazentaschranke wird von Methoxyfluran überwunden.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Etwa die Hälfte des applizierten Methoxyfluran wird unverändert über die Lungen wieder abgeatmet.
- Abhängig von der Narkosedauer und der Menge an Körperfett, in dem das Methoxyfluran gespeichert und festgehalten wird, werden 50 % und mehr des aufgenommenen Methoxyfluran in der Leber metabolisiert.

Tab. 3.1-9 Wirkungen und Verwendbarkeit von schmerzlindernden Methoden.

Analgetika	Analgesie	Relaxation	Sedation	Hypnose	Nur für Anästhesie	Nur für periop. Analgesie	Für Anästhesie und periop. Analgesie	Erreichbares Anästhesiestadium	Antagonist
Opioide	+++	+	+	(+)			√	?	Naloxon
Phencyclidine	++	Kat.	++	+	√		(√)	III	–
Metamizol	+++	–	–	–			√	–	–
NSAID	++	–	–	–		√		–	–
Lokalanästhetika	+++	–	–	–	√		(√)	–	–

– nicht vorhanden; = gleichbleibend; (+) geringgradig; + mäßig; ++ gut; +++ sehr gut; √ einsetzbar; (√) besondere Maßnahmen; Kat. Katalepsie.

„Vorwiegend peripher wirkende Analgetika“ aufgeführt.

Analgetika, die die Reizübertragung an den afferenten Nerven verhindern, werden als Lokalanalgetika (Lokalanästhetika) bezeichnet. Auf diese wird in den Kapiteln 3.2 und 11 näher eingegangen.

Vorwiegend zentral wirkende Analgetika

In diesem Kapitel werden die für die Anästhesie bedeutsamen Opioide, Phencyclidine und das Metamizol behandelt (s. Kap. 9.2). Dosierungen der bei Hund und Katze verwendeten Analgetika werden in Kapitel 11, Tabelle 11-5 dargestellt.

- Die wegen ihrer schmerzlindernden Wirkung zur Anästhesie eingesetzten Analgetika, wie die Opiat-Agonisten, einige der partiellen Opiat-Agonisten, die Opiat-Agonist-Antagonisten und die Phencyclidine, werden insgesamt unter dem Begriff „Sedative Analgetika“ eingeordnet, da sie außer der analgetischen Wirkung auch noch die

für Anästhesien gewünschte Eigenschaft der Sedation erfüllen.

- Das Antipyretikum Metamizol hat außer der zentral wirkenden Schmerzlinderung keine anästhetischen Eigenschaften.
- Die α_2 -Agonisten Xylazin, Medetomidin und Dexmedetomidin haben zwar geringe speziesspezifische analgetische Eigenschaften, werden aber im Allgemeinen nicht als Analgetika per se eingesetzt.

Opiate und Opioide

Opiate sind definitionsgemäß Alkaloide des Opiums mit morphinartigen Wirkungen. Natürlich vorkommende Opiate sind Morphin, Codein, Papaverin und Thebain.

Opioide sind halb- und vollsynthetische Substanzen mit morphinartiger Wirkung, wie Methadon, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanyl, Hydromorphon, Oxymorphon usw.

Im weiteren Sinne werden sie alle unter dem Überbegriff *Opioide* (engl. *narcotic analgesics*) zusammengefasst.

Klassifizierung der Opioide

Opioide lassen sich einteilen in:

- **Opiat-Agonisten**, die zumeist als analgetische Komponente in der Anästhesie eingesetzt werden (Morphin, Etorphin, Methadon, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil);
- **Partielle Opiat-Agonisten**, die den Agonisten von seiner μ -Rezeptorbindung verdrängen können, um dann selbst agonistisch zu wirken (z. B. Buprenorphin);
- **Opiat-Agonist-Antagonisten**, die am μ -Rezeptor antagonistisch oder nur schwach agonistisch wirken und bei denen die analgetische Wirkung über den κ -Rezeptor vermittelt wird (Illes et al. 1998) (z. B. Nalbuphin, Butorphanol, Pentazocin, Nalorphin, Tramadol); sie werden in erster Linie zur Schmerzbehandlung im Wachzustand eingesetzt;
- **Opiat-Antagonisten**, die Substanzen aus der Gruppe der Opiat-Agonisten kompetitiv antagonisieren können (Naloxon, Diprenorphin).

Opiatrezeptoren

Die Opioide vermitteln ihre Wirkung über Opiatrezeptoren im ZNS. Aber auch in der Peripherie des Körpers (GIT, Herz, Nieren, Ne-

bennieren und Gelenkkapseln) sind Opiatrezeptoren angelegt (s. auch Kap. 11, Analgesie). Mehrere Typen von Opiatrezeptoren sind bekannt. Die wichtigsten von ihnen sind (Tab. 3.1-10):

- Der **μ -Rezeptor**, verantwortlich für supraspinale Analgesie, Atemdepression, Euphorie und physische Opiatabhängigkeit. Man unterteilt die μ -Rezeptoren in μ_1 - und μ_2 -Subtypen, wobei der μ_1 -Typ die Analgesie vermitteln soll und der μ_2 -Typ für die Atemdepression und das Suchtpotenzial zuständig ist (Booth 1988).
- Der **κ -Rezeptor**, verantwortlich für spinale Analgesie, Miosis, Sedation und Dysphorie.
- Der **σ -Rezeptor** galt früher als verantwortlich für Dysphorie und Halluzination sowie Stimulation des Atem- und des Vasomotorensystems. Mittlerweile glaubt man, dass es sich um einen Nichtopiatrezeptor oder Phencyclidinrezeptor handelt (Jaffee und Martin 1980, Fink 1981). Die Effekte des σ -Rezeptors sind sehr schlecht durch Naloxon aufzuheben (Freye 1999).
- Der **δ -Rezeptor** modifiziert die μ -Rezeptoraktivität. μ - und δ -Rezeptoren bilden einen molekularen Komplex und interagieren (Jaffee und Martin 1980).

Die Analgesie resultiert in erster Linie aus der Stimulation der μ - und κ - Rezeptoren.

Tab. 3.1-10 Klassifizierung der Opioidrezeptoren (modifiziert nach Meert 1996).

Rezeptortyp	Agonistische Wirkung
μ_1	Spinale und supraspinale Analgesie Atemdepression, Euphorie, geringes Suchtpotenzial, Bradykardie, Hypothermie, Harnretention, periphere Vasodilatation, Miosis
μ_2	Spinale Analgesie Atemdepression, hohes Suchtpotenzial, Obstipation
κ	Supraspinale und spinale Analgesie Sedierung, Miosis, Dysphorie, geringes Suchtpotenzial, Hyperthermie, Diurese
σ	Halluzinationen/Dysphorie, zentrale Kreislaufstimulierung mit Tachykardie und Hypertonie, Mydriasis, Exzitationen

Rezeptorselektivität

Die Wirkung der einzelnen Opioide wird durch unterschiedliche Rezeptortypen vermittelt (Tab. 3.1-11).

Zur Bemessung der analgetischen Potenz der Opioide wird als Maßstab die schmerzausschaltende Potenz des Morphin verwendet, die den Prototyp aller heute eingesetzter Opioide darstellt. Morphin erhält dabei die Bewertungsziffer „1“.

Organwirkungen

ZNS

Die Verteilung und Dichte der Opiatrezeptoren ist tierartlich unterschiedlich, sodass die

Opioidwirkung abhängig von Präparat, Dosis und Tierart ist:

- Tiere mit deutlicher ZNS-Dämpfung nach Opioidapplikation weisen etwa doppelt so viele Opiatrezeptoren auf als Tiere, die Opiod-bedingte Erregungserscheinungen entwickeln. Eine typische Opiatwirkung ist die ZNS-Depression bei Hund, Affe, Kaninchen und Mensch, wogegen Katze, Pferd, Wiederkäuer, Schwein, einige Nagerspezies, Amphibien und Vögel (?) nach systemischer Applikation eher exzitatorisch erscheinen, was mit der unterschiedlichen Verteilung der jeweiligen Opiatrezeptoren im Gehirn zusammenhängen soll. Vor allem bei der Katze sind diese exzitatorischen Erscheinungen bekannt und in erster Linie

Tab. 3.1-11 Rezeptorselektivität verschiedener Opioide (Hall und Clarke 1991, Hellebrekers 2000, Nolan 2000).

Opioid	Rezeptortypen			
	μ	κ	σ	δ
Alfentanil	+++	–	–	–
Buprenorphin	+++	++	?	+/-
Butorphanol	++	++	–	–
Diprenorphin	+++	+	?	?
Etorphin	+++	++		++
Fentanyl	+++	–	–	–
Levomethadon	+++	–	+	
Methadon	+++	–	+	
Morphin	+++	+/-	–	+/-
Nalbuphin				
Naloxon	+++	+	+	+
Pentazocin				
Pethidin	++	+/-	–	–

– keine Selektivität; + Selektivität gering; ++ mäßig; +++ stark; ? unbekannt.

auf eine Überdosierung zurückzuführen. In niedrigeren Dosierungen können auch bei der Katze bestimmte Opiate analgetische Wirkungen ausüben, ohne Exzitationen zu erzeugen (z. B. Buprenorphin oder Fentanyl während der Operationsphase [Anästhesiestufe III₂]). Während einer Vollnarkose können also auch bei Katzen, Schweinen usw. ohne Exzitationsgefahr Opioide eingesetzt werden, die jedoch in der Aufwachphase metabolisiert sein sollten.

- Opioide können beispielsweise bei Hamstern einen hohen Grad von Analgesie vermitteln ohne begleitende ZNS- oder Atemdepression. Diese Spezies scheint nur wenige, oder gar keine μ - oder δ -Rezeptoren zu besitzen. Wahrscheinlich weist der Hamster eine höhere Anzahl von σ -Rezeptoren auf, über die dann sogar ein Anstieg der Atemfrequenz vermittelt werden kann (s. auch Kap. 14.4).

Cave:

Wegen der erniedrigten Exzitationsschwelle sind Opioide streng kontraindiziert bei Strychnin-bedingten und bei epileptoiden Anfällen, sowie bei Tetanus bei Hund und Katze.

- Speziesabhängig wird das Brechzentrum aktiviert.
- Opioide hemmen das Vasomotorenzentrum in der Medulla.
- Der intrakranielle Druck wird bei Anstieg des CO₂-Gehaltes im Blut erhöht.
- Das Thermoregulationszentrum wird sensibilisiert, sodass Hyper- aber vor allem Hypothermieeignung besteht.
- Opioide können die Empfindlichkeit für akustische Reize erhöhen (Hyperakusie).

Die analgetische Wirkung beruht auf:

- Verhinderung der Schmerzübertragung im Dorsalhorn;
- Verhinderung somatosensorischer Afferenzen bis auf Spinalhöhe;

- Aktivierung von absteigenden hemmenden Bahnen.

Herz-Kreislauf-System

- Unter analgetischen Dosen kommt es durch vagale Stimulation zu Sinusbradykardien. Dieses Phänomen wird zur Opiatdosierung ausgenutzt: Bei absinkender Pulsfrequenz kann die Opiatinfusion (z. B. Fentanyl-DTI) reduziert werden.
- Die Herzkontraktilität erscheint unter therapeutischen Dosierungen unverändert.
- Opioide können die Kompensationsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems auf Verschiebungen des Blutvolumens (z. B. Lagerungsveränderungen, schockähnliche Zustände) negativ beeinträchtigen, sodass es vorübergehend zu Blutdrucksenkungen kommen kann.

Atmung

- Opioide wirken stark atemdepressiv durch direkte Dämpfung der zentralen Atemzentren in Pons und Medulla.
- Die respiratorische Depression ist abhängig von der Art des jeweiligen Opioids und seiner Dosierung.
- Atemdepression kann auch auftreten, wenn keine klinisch erkennbare ZNS-Dämpfung oder Analgesie erkennbar ist.
- Die Reizschwelle für den CO₂-Gehalt des arteriellen Blutes wird durch Opioide erhöht.
- Opioide verursachen häufig Hechelatmung, was auf eine initiale Stimulation der Atemzentren oder auf eine Sensibilisierung des Thermoregulationszentrums zurückzuführen ist.

Gastrointestinaltrakt

- Opioide verursachen initial häufig eine Stimulation der Darmmotilität, was zur spontanen Defäkation führen kann. Präanästhetisches Nüchternhalten und Atropingaben 15 min vor der Anästhesieeinleitung können den spontanen Stuhlgang verhindern.

- Bei länger dauernder Applikation von Opioiden ist jedoch mit einer reduzierten Darmmotilität zu rechnen, was dann zu klinisch bedeutsamen, oftmals behandlungsbedürftigen Obstipationen führen kann.

Endokrinum

- Opiode können Histaminfreisetzung bewirken und damit zur Blutdrucksenkung führen.
- Substanzabhängig provozieren einige Opiode die Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH, Vasopressin), was durch die gesteigerte Wasser-Rückresorption in den Nieren zur Dysregulation des Flüssigkeitshaushaltes führen kann.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Die meisten Opiode werden in der Leber metabolisiert und über Galle und Urin ausgeschieden.
- Nur das ultrakurz wirkende Remifentanyl wird ausschließlich durch Gewebs- und Plasmaesterasen metabolisiert.

Alle starken Opiode unterliegen dem Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (s. Kap. 4.1)!

Opiate zur Anästhesie und (teilweise) auch zur postoperativen Analgesie

► Buprenorphin (Buprenovet®, Vetergesic®)

Buprenorphin ist ein lang wirkender partieller Opiat-Agonist.

- Es hat eine sehr hohe Affinität zum μ -Rezeptor und ist durch Naloxon nicht kompetitiv vom Rezeptor zu verdrängen. Die Buprenorphinwirkung ist dadurch praktisch nur mit hohen Dosen von Naloxon antagonisierbar.

- Buprenorphin ist befähigt am μ -Rezeptor agonistisch zu wirken, aber auch einen anderen, bereits am μ -Rezeptor angedockten Opiat-Agonisten kompetitiv zu verdrängen und dann dort wiederum agonistisch zu wirken.
- Buprenorphin kann in der perioperativen Schmerztherapie (s. Kap. 11) und als analgetische Komponente in der Anästhesie verwendet werden.
- Buprenorphin hat eine etwa 30-mal stärkere analgetische Potenz als Morphin (Forth et al. 1998).

Dosierung und Applikation

Verwendung als Analgetikum während der Anästhesie

- Buprenorphin kann i. v., i. m., s. c. und oral verabreicht werden.
- Der volle Wirkungseintritt ist etwa nach 30–60 min erreicht.
- Die Wirkdauer beträgt 8–10 h.
- Die Dosierung für den Einsatz in einer NLA-Kombination als sedative Prämedikation ist (Müller 1998):
 - Hund: Buprenorphin 0,02 mg/kg KGW + Acepromazin 0,02 mg/kg KGW i. m.
 - Katze: Buprenorphin 0,01 mg/kg KGW + Acepromazin 0,05 mg/kg KGW i. m.
- Beim Einsatz von Buprenorphin als Analgetikum während der Anästhesie (NLA) muss beachtet werden, dass die volle Wirkung erst nach 20–30 min eintritt (bei zu frühem Einsatz von Hypnotika oder Inhalationsanästhetika besteht die Gefahr der Überdosierung). Nach Erreichen des Wirkungsmaximums führt eine weitere Dosissteigerung von Buprenorphin eher zu einer Abnahme der analgetischen Wirkung (Ceilingeffekt). Eine ggf. erforderliche Analgesieverstärkung durch Buprenorphin alleine ist also nicht möglich (Gaggermeier et al. 2001).
- Eine Wirkungsverstärkung durch Fentanyl im Dauertropf (nach Wirkung) ist unter Kontrolle der Pulsfrequenz möglich.

- Die Aufwachphase nach Einsatz von Buprenorphin in der Anästhesie ist verzögert; dies ist aber nicht klinisch relevant (Kramer et al. 1998).

Verwendung als postoperative

Analgetikum

- Das Haupteinsatzgebiet von Buprenorphin ist die postoperative Analgesie (s. Kap. 11).
- Die systemischen Dosierungen für die postoperative Analgesie sind speziesspezifisch recht unterschiedlich (s. Kap. 11).
- Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Buprenorphin ist glockenförmig; wird das Wirkmaximum erreicht, führt jede weitere Dosissteigerung zu einer Abnahme des Effekts (tritt aber erst außerhalb des klinischen Dosierungsbereiches auf, daher nur bei Überdosierung von Bedeutung; Illes et al. 1998) (Abb. 3.1-3).
- Es kann i. v., i. m., s. c., oral und epidural in speziesspezifischen Dosierungen eingesetzt werden.
- Bei oraler (buccaler) Anwendung bei der Katze wird der gleiche Plasmaspiegel wie bei der i. v. Applikation erreicht (Robertson et al. 2002).

- Enteral beträgt die Bioverfügbarkeit etwa 55 %.
- Die Dosierung ist:
 - Hund: 0,01–0,02 mg/kg KGW i. v., i. m., s. c. (Ammer und Potschka 2010)
 - Katze: 0,005–0,01 mg/kg KGW i. v., i. m., o. p. (Robertson et al. 2002)
- Epidural verabreicht wirkt Buprenorphin in Dosen von 0,005–0,015 mg/kg KGW ca. 16–24 h.
- Bei der transkutanen Aufnahme von Buprenorphin über ein Buprenorphin-Pflaster (humanmedizinische Präparate: Norspan®, Transtec PRO®) ist beim Hund ein Maximum des Plasmaspiegels ca. 60 h und eine maximale Schmerzbelastung 72 h nach Applikation gegeben (Pieper et al. 2010).

Organwirkungen

ZNS

- Buprenorphin bewirkt eine gute, lang anhaltende Analgesie.
- Die sedative Wirkung ist recht gering, führt aber trotzdem zu einer geringeren Futteraufnahme und zu Gewichtsverlust.

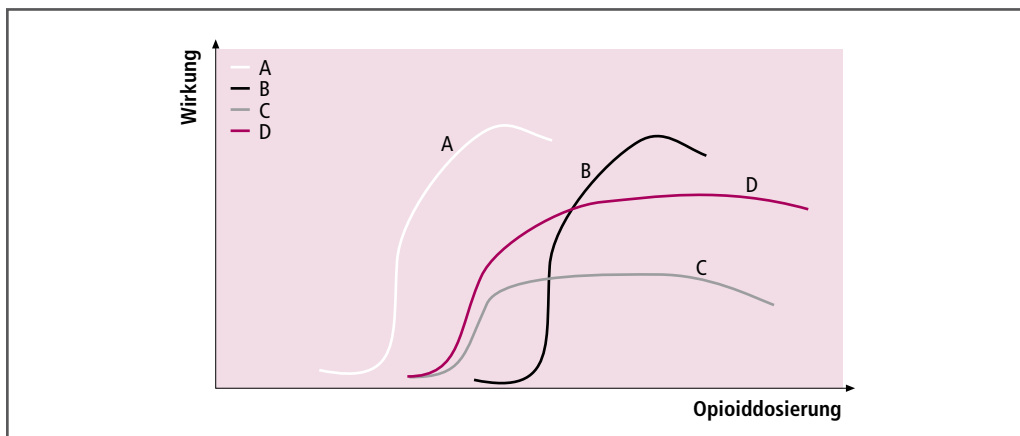


Abb. 3.1-3 Dosis-Wirkungs-Kurven von reinen Opioid-Agonisten, partiellen Agonisten bzw. Agonist-Antagonisten (beim Menschen) (modifiziert nach Striebel 1999 u. 2010 sowie Henke und Erhardt 2001). A: reiner Agonist mit hoher Potenz (z.B. Fentanyl), B: reiner Agonist mit geringerer Potenz (z.B. Morphin), C: Agonist-Antagonist (z.B. Buprenorphin), D: vermuteter Kurvenverlauf für Buprenorphin beim Tier.

- Bei der Katze verursacht es Veränderungen der Mimik (Müller 1998).

Herz-Kreislauf-System

- Buprenorphin hat nur geringen Einfluss auf das Kreislaufsystem.

Atmung

- Die atemdepressive Wirkung ist bei alleiniger Gabe gering, kann aber in Kombination mit anderen Anästhetika erheblich verstärkt werden.

Gastrointestinaltrakt

- Buprenorphin verursacht bisweilen nach alleiniger Applikation eine Art Allotriophagie.
- Bisweilen kann es im Gegensatz zum Menschen beim Tier zu Obstipationen kommen.
- Angeblich verursacht Buprenorphin keinen Spasmus des M. sphincter Oddi wie die meisten anderen Opioide (Illes et al. 1998).

Immunsystem

- Bei Langzeitgabe (über Wochen) kann es das Immunsystem schwächen (Van Loveren et al. 1994).
- Allerdings konnten Martucci et al. (2004) im Vergleich zu Fentanyl und Morphin ein neutrales Verhalten von Buprenorphin gegenüber dem Immunsystem zeigen.

Plazentaschranke

- Buprenorphin durchdringt die Plazentaschranke.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Buprenorphin wird zu 65 % in unveränderter Form über den Stuhl und zu 35 % als Konjugat im Urin ausgeschieden.

Buprenorphin ist in der Tiermedizin für Hund und Katze zugelassen!
Es fällt unter die BtM-Gesetzgebung.

► Butorphanol (z. B. Torbugesic®, Morphasol®, Alvegesic®)

Butorphanol ist ein synthetischer Opiat-Agonist-Antagonist.

- Es hat eine hohe Affinität zu den Opiatrezeptoren.
- Es ist etwa 5-mal stärker als Morphin.
- Außer beim Präparat Morphasol® (4 mg/ml Injektionslösung) beträgt die Wirkstoffkonzentration üblicherweise 10 mg/ml Injektionslösung.

Dosierung und Applikation

Verwendung als Analgetikum während der Anästhesie

- Butorphanol kann i. v. (Cave: schnelle i. v. Applikationen sollten vermieden werden), i. m. und s. c. verabreicht werden.
- Zur Narkoseprämedikation kann Butorphanol in einer Dosis von 0,2–0,4 mg/kg KGW bei Hunden und Katzen verwendet werden.
- Butorphanol wird als NLA-Kombination zur sedativen Prämedikation empfohlen. Bei der Kombination mit anderen Anästhetika muss die Butorphanoldosis aber entsprechend reduziert werden (s. Tab. 9.2-2).
- Bei i. m. Applikation wird der Wirkungseintritt nach 15–30 min erreicht.

Verwendung als postoperatives

Analgetikum

- Seine analgetische Potenz ist geringer als die von Buprenorphin.
- Butorphanol ist wegen seiner verhältnismäßig kurzen analgetischen Wirksamkeit nicht besonders gut geeignet für die länger dauernde postoperative Schmerzbehandlung.
- Die analgetische Wirkdauer beträgt etwa 2–4 h, was es dem Buprenorphin unterlegen macht.
- Allerdings hält die sedative Wirkung länger als die analgetische an.

- Butorphanol wird auch wegen seines hervorragenden antitussiven Effektes verwendet (und ist – neben Metamizol – Mittel der Wahl bei Kolikschmerzen des Pferdes).

Die Dosierungen zur postoperativen Analgesie sind speziesspezifisch sehr unterschiedlich (s. Tab. 11-5 und Kap. 14).

- Bei epiduraler Gabe wirkt es in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KGW ca. 2–4 h.

Organwirkungen

ZNS

- Die Wirkdauer beträgt etwa 1–4 h.
- Butorphanol wirkt schwach sedativ.
- Bei der Katze entsteht unter Butorphanol eine Miosis im Gegensatz zur Mydriasis beim Hund.
- Katzen neigen unter Butorphanol eher zur Hyperthermie.

Herz-Kreislauf-System

- Unter Butorphanol kommt es zu einer deutlichen Reduktion von Herzfrequenz, HZV und systemischem Blutdruck.

Atmung

- Butorphanol bewirkt eine Atemdepression, die aber durch höhere Dosierung nicht verstärkt wird.

Gastrointestinaltrakt

- Butorphanol wirkt am Duodenum leicht spasmolytisch.
- Der Gallefluss wird nicht verändert.

Flüssigkeitshaushalt

- In höheren Dosierungen verursacht Butorphanol die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH), was zu einer Reduktion des Urinflusses führt.

Plazentaschranke

- Butorphanol durchdringt die Plazentaschranke.

Metabolisierung und Ausscheidung

- Butorphanol wird in der Leber metabolisiert. Die Metaboliten wirken nicht analgetisch.
- Die Ausscheidung geschieht zu 70 % über die Nieren, der Rest über die Galle.

Butorphanol ist für die Anwendung bei Katzen, Hunden und Pferden zugelassen! Es fällt nicht unter die BtM-Gesetzgebung.

3

► Levomethadon (L-Polamivet®, Heptadon®, A)

Levomethadon ist das linksdrehende Isomer des Racemats Methadon.

In Deutschland wird Levomethadon für die Veterinärmedizin unter dem Handelsnamen L-Polamivet® angeboten.

- L-Polamivet® ist ein Kombinationspräparat aus Levomethadon und dem Anticholinergikum Diphenylpiperidin (Fenpipramid).
- Der Zusatz dieses atropinähnlichen Stoffes hat den Zweck, der durch das Levomethadon induzierten Sinusbradykardie entgegenzuwirken.
- Das in Österreich im Handel befindliche Levomethadonpräparat Heptadon® hat keinen anticholinergen Zusatz.
- Levomethadon wirkt etwa doppelt so stark analgetisch wie das rechtsdrehende Isomer und etwa 4-mal stärker als Morphin.

Cave:

Levomethadon ist mit Naloxon kompetitiv antagonisierbar. L-Polamivet® zu antagonisieren hat den Nachteil, dass dann der atropinähnliche Zusatz übrig bleibt und eine massive Tachykardie induziert werden kann!

Dosierung und Applikation

Verwendung als Analgetikum während der Anästhesie

- L-Polamivet® kann i. v., s. c. und i. m. verabreicht werden.
- Die Dosis beträgt beim Hund 0,25–0,75 mg/kg KGW der Wirksubstanz Levomethadon.
- Wegen des länger wirkenden atropinähnlichen Zusatzes ist bei Abklingen der Opiatwirkung von einer Nachinjektion des L-Polamivet® abzuraten, da der Überhang an Fenpipramid zu gravierender, lang anhaltender Tachykardie führen kann.
- L-Polamivet® sollte daher wegen des Überhanges von Fenpipramid nur im Notfall bei anhaltender Atemdepression mit Naloxon (0,003–0,01 mg/kg KGW) antagonisiert werden.
- Seine anästhetische Wirkdauer beträgt etwa 45 min.
- Levomethadon verursacht bei der Katze dosisabhängig Exzitationerscheinungen. Dosierungen < 0,15 mg/kg KGW sollen auch für die Katze verträglich sein.

Verwendung als postoperatives Analgetikum

- Systemisch: Das zur Anästhesie verabreichte Levomethadon soll noch 5 h nach Applikation zur Narkose eine ausreichende Analgesie vermitteln.
- Die analgetische Wirkung hält 2–6 h an, was sehr wohl zur postoperativen Schmerzlinderung ausgenutzt werden kann.

Organwirkungen

Die Wirkungen des Levomethadon auf den gesunden Organismus sind denen des Morphin sehr ähnlich.

ZNS

- Levomethadon erzeugt Hyperakusie, so dass laute Umweltgeräusche zu Unruheerscheinungen führen.

- Während der Aufwachphase kann es, vor allem in unruhiger Umgebung, zu lang anhaltendem Winseln und Heulen kommen.

Herz-Kreislauf-System

- Bei Anästhesieeinleitung bewirkt L-Polamivet® eine Steigerung von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und HZV.
- Der atropinähnliche Zusatz verhindert Sinusbradykardien.
- Eine Nachinjektion von L-Polamivet® wegen Abklingens der Opiatwirkung führt allerdings zu ausgeprägter Herzfrequenzsteigerung mit allmählich sinkendem systemischen Blutdruck und Abfall des Herzminutenvolumens.
- L-Polamivet® ohne Sedativum zu verabreichen ist nicht ratsam, da häufig auch beim Hund Erregungserscheinungen auftreten (s. Kombinationsmöglichkeiten).

Atmung

- Wie alle Opioide wirkt auch Levomethadon stark atemdepressiv.

Plazentaschranke

- Levomethadon durchdringt die Plazentaschranke.

Metabolisierung und Ausscheidung

- 10 % des Levomethadon werden unverändert über die Nieren ausgeschieden.
- Levomethadon wird in der Leber metabolisiert.
- Innerhalb von 24 h sind 58 % in den Faeces und 30 % im Urin nachweisbar.

Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Anästhetika (s. Tab. 9.2-2)

- L-Polamivet® kann mit Neuroleptika zur **Neuroleptanalgesie** (NLA) kombiniert als sedativ-analgetische Prämedikation verwendet werden.

- Die Kombination mit einem Benzodiazepin (z. B. Clomazepam oder Midazolam) ergibt eine **Ataranalgesie**.
- Mit Hypnotika wie Barbituraten oder Propofol kombiniert entsteht eine sog. **Hypnoanalgesie**.

L-Polamivet® ist das in der Tiermedizin für die Anwendung bei Hunden und Pferden zugelassene Levomethadonpräparat! Es fällt unter die BtM-Gesetzgebung.

► **Etorphin (M 99) (Bestandteil von Immobilon L.A.® und Immobilon S.A.®)**

Etorphin ist ein außerordentlich potentes Morphinderivat, das bis zu 1000-mal stärker wirken kann als Morphin. Es hat alle Eigenschaften von Morphin, allerdings bewirken äquipotente Dosen eine stärkere Atemdepression als Morphin.

- Seine enorme Wirkstärke macht es besonders für die Distanzimmobilisation für große Wildtiere interessant (s. Kap. 14.5).
- Wegen seiner hohen Potenz ist sein Einsatz in der Routinepraxis unüblich und für den Anwender bei versehentlicher Selbstinjektion gefährlich. Etorphin wird auch schnell über Schleimhäute und verletzte Haut resorbiert.
- Etorphin wirkt außerordentlich lang, vor allem auch wegen des ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufes.
- Als spezifischer Antagonist gilt das Diprenorphin (Revivon®). Wegen der langen Wirkdauer von Etorphin kann es auch 6–8 h nach der Applikation von Diprenorphin noch zum Rebound kommen.
- Es hat die unerwünschte Eigenschaft, das ZNS zu erregen, bevor es dämpfend wirkt, was zu Exzitationszuständen führt. Aus diesem Grunde wird es nur in festgesetzten Kombinationen mit Phenothiazinen als **Neuroleptanalgetikum** auf den Markt gebracht: Immobilon für Großtiere (large

animals, L.A.) und Immobilon für Kleintiere (small animals, S.A.).

Immobilon L.A.® ist eine Mischung aus Etorphin (2,45 mg/ml) und dem Neuroleptikum Methotrimeprazin (18 mg/ml). Als spezifischer Antagonist gilt Revivon L.A.® (3,0 mg/ml) in einem Dosisverhältnis (in mg) von 1 : 1 bis 1 : 2 (Thurmon et al. 1996).

Immobilon S.A.® ist eine Mischung aus Etorphin (0,074 mg/ml) und dem Neuroleptikum Acepromazin (10 mg/ml). Als spezifischer Antagonist (nur für das Etorphin) gilt Revivon S.A.® (0,272 mg/ml) in einem Dosisverhältnis von 1 : 2 bis 1 : 3.

Immobilon S.A.®-Dosierung (Hund, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Maus): 0,1 ml/kg KGW i. m. (Etorphin 0,0074 mg/kg KGW + Acepromazin 1,0 mg/kg KGW) (Thurmon et al. 1996).

- Immobilon verursacht beim Hund eine starke ZNS-Dämpfung, nur selten kommt es bei dieser Spezies zu Exzitationen.
- Bei Hunden, denen Immobilon verabreicht worden war, kommt es noch nach 36 h bei sehr geringen Dosen von Barbituraten zum Atemstillstand (Hall et al. 2001).

Etorphin und seine Phenothiazin-Kombinationspräparate sind als Tierarzneimittel in Deutschland nicht zugelassen, sie werden allerdings unter Sondergenehmigung auch in deutschen Zoos zur Anästhesie von Großtieren eingesetzt. Etorphin fällt unter die BtM-Gesetzgebung.

► **Alfentanil (z. B. Alfentanil-hameln®)**

Alfentanil ist ein ultrakurz wirkendes Derivat des Fentanyl.

- Seine analgetische Potenz ist etwa 4-mal geringer als die von Fentanyl.
- Die Wirkdauer ist wesentlich kürzer (ca. 10 min) als die von Fentanyl.