

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Potschka) der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
angefertigt am Einsatz- und Ausbildungszentrum
für Gebirgstragtierwesen EAZ 230, Bad Reichenhall
(OSV Priv.-Doz. Dr. C.P. Bartmann)

Klinische und pharmakologische Untersuchungen zur Eliminationskinetik von Xylazin (Rompun®) beim Maultier

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Sylvia Tatjana Latzel
aus Bamberg

München 2008

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Potschka
Korreferenten: Priv.-Doz. Dr. Wollanke
Univ.-Prof. Dr. Müller

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

MEINEN ELTERN

IN MEMORIAM

HANNA UND KURT-HANS BAER

† 1. und 2. Mai 2003

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	12
2 Literaturübersicht	14
2.1 Vegetatives Nervensystem	14
2.1.1 Adrenerge Rezeptoren	14
2.1.2 α -Adrenozeptoren	15
α_2 -Adrenozeptoren	15
2.1.3 Zentrale α_2 -Adrenozeptoren	18
2.1.4 Periphere α_2 -Adrenozeptoren	19
2.2 α_2 -Agonisten	19
2.2.1 Xylazin	20
Tierartliche Unterschiede	21
Chemische Daten	21
Pharmakodynamik	22
Pharmakokinetik	23
Klinische Anwendung von Xylazin	28
2.2.2 Wirkungen von Xylazin auf den Organismus	29
Sedierung	29
Analgesie	31
Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	32
Wirkungen auf das respiratorische System	33
Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	33
Urogenitaltrakt und Endokrinum	34
Weitere Nebenwirkungen	34
Metabolismus und Elimination	35
Toxizität	36
Antagonisten	36
Kontraindikationen	38
Nachweis von Xylazin im Plasma	38
2.2.3 Weitere α_2 -Agonisten	40
Clonidin	40
Romifidin	41
Detomidin	42
Medetomidin	43
2.3 Anwendung und klinische Wirkung der α_2 -Agonisten beim Pferd	44
Analgesie	45
sedativ-analgetische Prämedikation	46
Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)	46
postanästhetische Sedierung	47
2.4 Morphologische und funktionelle Unterschiede zwischen den Equiden	48

2.4.1	Pferd	48
2.4.2	Esel	49
2.4.3	Maultier und Maulesel	50
2.5	Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Pferd, Esel und Maultier	50
3	Material und Methoden	52
3.1	Versuchsaufbau	52
3.2	Klinischer Teil	53
3.2.1	Substanz und Dosierung	53
3.2.2	Auswahlkriterien der Probanden und allgemeine Daten	53
3.2.3	Vorbereitung der Probanden	55
3.2.4	Dosierung und Applikation von Xylazin	56
3.2.5	Klinische Behandlung	56
3.2.6	Vorgehensweise bei der Entnahme der Plasmaproben und gewählte Entnahmezeitpunkte	56
3.2.7	Erhebung der Daten für den klinischen Score	57
	Standvermögen	58
	Verhalten	58
	Kopfhaltung	58
	Ohrtonus/Ohrenspiel	59
	Hängegrad der Unterlippe	59
	Herzfrequenz	59
	Sensibilität am Ohrrand	60
	Körperinnentemperatur	60
	Atemfrequenz	60
	Reaktion auf einen akustischen Reiz	60
	Reaktion auf einen optischen Reiz	61
	Transpiration	61
	Schmerzreiz	62
	Grad des Penisprolapses	63
	Harnabsatz	63
	Sonstige Auffälligkeiten	63
	Beurteilung der Sedationstiefe	63
3.2.8	Versuchsverlauf	64
3.3	Verarbeitung und Aufbewahrung der Blutproben	64
3.4	Transport der Plasmaproben	64
3.5	Analytik	66
3.5.1	Methodenentwicklung	66
	Wahl des internen Standards	66
	Herstellung der Standardlösungen	66
	Chromatographie	66
	Verwendete Substanzen	68
	Herstellung von Meyers-Puffer	68
	Probenaufbereitung	68
	Vorversuche zur Etablierung der Analysemethoden	69
3.5.2	Validierung der Methoden	70
	Spezifität	71
	Selektivität	71
	Linearität	72
	Präzision	73

Empfindlichkeit	74
Wiederfindung	75
3.6 Berechnung der Pharmakokinetik und statistische Auswertung der gemessenen und berechneten Daten	75
4 Ergebnisse	77
4.1 Ergebnisse des Klinischen Teils	77
4.1.1 Gewicht der Probanden	77
4.1.2 Blutstatus der Probanden	77
4.1.3 Pharmakodynamik von Xylazin	78
Standvermögen	81
Verhalten	81
Kopfhaltung	81
Hängegrad der Ohren	83
Hängegrad der Unterlippe	84
Herzfrequenz	85
Sensibilität am Ohrtrand	86
Körperinnentemperatur	87
Atemfrequenz	88
Reaktion auf einen akustischen Reiz	88
Reaktion auf einen optischen Reiz	89
Transpiration	89
Hautsensibilität	91
Grad des Penisprolapses	91
Harnabsatz	94
4.1.4 Sonstige Auffälligkeiten	94
4.1.5 Pharmakodynamik von Xylazin anhand des Bewertungsscores	94
4.2 Ergebnisse der Analytik	97
4.2.1 Ergebnisse der Chromatographie	97
4.2.2 Chromatogramme	97
4.2.3 Ergebnisse der Validierung der Analysenmethode	100
4.2.4 Spezifität und Selektivität	100
4.2.5 Linearität	100
4.2.6 Präzision	100
4.2.7 Empfindlichkeit	103
4.2.8 Wiederfindung	103
4.3 Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchungen	104
4.3.1 Erhaltene Messdaten	104
4.3.2 Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen	109
5 Diskussion	112
6 Zusammenfassung	132
7 Summary	134
Literatur	136
Abbildungsverzeichnis	157
Tabellenverzeichnis	160

Anhang	161
Danksagung	176

Abkürzungsverzeichnis

*	signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zum Ausgangswert
#	signifikanter tierartlicher ($p < 0,05$) Unterschied im Vergleich Maultier vs. Haflinger
>	größer
<	kleiner
°	Grad
%	Prozent
Abb.	Abbildung
ad. us. vet.	ad usum veterinarium
ADH	Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
AUC	area under the curve (Fläche unter der Plasmaspiegelkurve)
AUMC	area under the moment curve
AV	atrioventrikular
bzw.	beziehungsweise
° C	Grad Celsius
CAS	Chemical Abstracts Service (eine von der American Chemical Society verwaltete Institution mit Sitz in Columbus, Ohio, USA; sie vergibt internationale Bezeichnungsstandards für die absolut eindeutige Identifizierung chemischer Stoffe)
ca.	cirka
Cl	Clearance
d.h.	das heißt
DLG	Deutsche Landwirtschaftliche Gesellschaft
engl.	englisch
Ery	Erythrozyt
et al.	et alli
etc	etcetera
evtl.	eventuell
Fa.	Firma
fl	Femtoliter (entspricht $1 \mu\text{m}^3$)

FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G	Giga (10^9)
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
griech.	griechisch
hgr.	hochgradig
Hb	Hämoglobin
Hm	Haflinger männlich
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie)
i.m.	intramuskulär
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Internationale Union für reine und angewandte Chemie) Die IUPAC ist international als die bestimmende Institution für verbindliche Empfehlungen zu Nomenklatur, Terminologie und vielen anderen Bereichen der Chemie anerkannt
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
kl.	klein/e/r/s
Konz.	Konzentration
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
μm^3	Kubikmikrometer (entspricht 1 fl)
M.	Musculus
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin (mittl. Hb-Gehalt der Erythrozyten)
MCV	Mean Corpuscular Volume (mittl. Erythrozytenvolumen)
MCHC	Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration (mittl. Anteil des Hb am Erythrozytenvolumen)
mg	Milligramm
mittl.	mittlere/r/s
Min.	Minute
min	Minute
ml	Milliliter
mgr.	mittelgradig
Mm	Maultier männlich
mol	Stoffmenge (SI-Basiseinheit)
MPa	MegaPascal

MRT	mean residence time (mittlere Verweilzeit)
Mw	Maultier weiblich
MW	arithmetischer Mittelwert
n	Statistik: Stichprobenumfang/Anzahl der Proben
n	Chemie: normal (1n: in 1l sind 1 mol des gelösten Stoffes enthalten)
ng	Nanogramm
nm	nicht messbar
ns	nicht signifikant
o.a.	oben angeführt
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Blut
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Blut
p.appl.	post applicationem
PD	Pharmakodynamik
pg	Pikogramm (10 ⁻¹² g)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europeaca (Europäisches Arzneibuch)
PK	Pharmakokinetik
®	eingetragenes Warenzeichen
rpm	rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
S.	Seite
s.c.	subcutan
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SE	standard error (of the mean) (Standardfehler)
SI	Système international d'unités (frz.) (Internationales Einheitensystem)
Tab.	Tabelle
U	unit (Enzymmenge, die pro min. ein µmol Substrat umsetzt)
U.S.	United States (of America)
USA	United States of America
u.a.	unter anderem
VK	Variationskoeffizient
v.a.	vor allem
VO	Verordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
Xyl	Xylazin

THE MULE ALWAYS APPEARS TO ME A MOST SURPRISING ANIMAL.
THAT A HYBRID SHOULD POSSESS MORE REASON, MEMORY, OBSTINACY, SOCIAL
AFFECTION, POWERS OF MUSCULAR ENDURANCE, AND LENGTH OF LIFE, THAN EITHER OF
ITS PARENTS, SEEMS TO INDICATE THAT ART HAS HERE OUTDONE NATURE.

(CHARLES DARWIN, *The Voyage of the Beagle*, 1835)

1 Einleitung

Seit Jahrtausenden wird das Maultier durch den Menschen gezüchtet und ist eng mit der Kulturgeschichte der Menschheit verbunden. Es wurde noch vor dem Pferd vor allem im alten Orient, später dann auch in den Mittelmeerländern und im Römischen Reich als Haus-, Reit- und Arbeitstier genutzt und fand unter anderem bereits in Homers ‚Ilias‘ und in der ‚Odyssee‘ Erwähnung, da im antiken Griechenland die Nutzung des Maultieres weit verbreitet war. Der Überlieferung nach wurde der Begräbniszug Alexanders des Grossen von 100 schneeweißen Maultieren begleitet, welche bis heute in vielen Ländern als besonders wertvoll gelten. Weltweit werden heutzutage knapp 15 Millionen Maultiere verzeichnet, davon leben etwa 250.000 Maultiere in Europa (FAO, 2004; NOREISCH und BARTMANN, 2005).

Maultiere entstehen aus der Verpaarung von Eselhengst und Pferdestute und vereinen die Vorteile des Pferdes wie Kraft und Körperbau mit den günstigen Eigenschaften des Esels wie Robustheit, Genügsamkeit und Besonnenheit; zusätzlich sind sie sehr langlebig. Aufgrund dieser Eigenschaften und weil seine gezielt durch den Menschen vorgenommene Zucht nicht ganz einfach war, galt das Maultier lange Zeit als edelstes und meistgeschätztes Haustier überhaupt und blieb oft der Oberschicht vorbehalten. Im alten Rom galt es als Auszeichnung, wenn Tierärzte nicht als Rossärzte, sondern als Maultierärzte, *mulomedici*, bezeichnet wurden (MEIER, 1989; VON DEN DRIESCH und PETERS, 2003).

Im Mittelalter fand die Maultierzucht in allen Erdteilen Anhänger und war besonders bedeutend in geographisch und klimatisch schwierigeren Gebieten wie z.B. in Berg- und Wüstengebieten. Dabei wurden gezielt Maultier-Typen je nach geplantem Verwendungszweck gezüchtet. Im mittelalterlichen Europa wurde das Maultier hauptsächlich als Arbeitstier für die Landwirtschaft, im Handels- und Handwerksgewerbe aber auch in der Armee genutzt; so soll Napoleon auf einem Maultier die Alpen überquert haben (VON GUGELBERG und BÄHLER, 1994).

In der amerikanischen Geschichte spielt das Maultier sowohl bei der Eroberung und Besiedelung des Westens als auch im Bergbau, in der Landwirtschaft, im Militär und auf

den Zucker- und Baumwollplantagen der Südstaaten eine bedeutende Rolle (REICHMANN, 2001).

Militärische Nutzung erfuhr das Maultier in Mittelalter und Neuzeit, z.B. in den Maurenkriegen und bei der Eroberung Südamerikas, aber auch in Indien während der Kolonialzeit. Selbst in den beiden Weltkriegen wurden Maultiere in den Gebirgsregionen der Sowjetunion militärisch eingesetzt. Bis heute bleibt das Maultier unter anderem als militärisches Tragtier im Gebirge hochaktuell. Die deutsche Bundeswehr setzt Maultiere nach wie vor zur Versorgung von Gebirgsjägern im alpinen Gelände ein (NOREISCH und BARTMANN, 2005). Auch nach dem schweren Erdbeben in Nordpakistan und dem angrenzenden Kaschmir im Herbst 2005 wurden hunderte von Maultieren der pakistanischen Armee mobilisiert, um die betroffene Bevölkerung in dem nur schwer zugänglichen Gebiet zu versorgen (BITTNER et al., 2005; MORRIS, 2005).

Vor allem in Afrika, in Südamerika, in Asien und in den ariden Mittelmeerländern werden Maultiere auch zivil als Arbeitstiere genutzt und gelten insbesondere in Gebirgsregionen als unverzichtbar (MEIER, 1989; REICHMANN, 2001). In den Anden Venezuelas werden Maultiere im Dienst der Alphabetisierung genutzt, um Bücher in entlegene, kaum zugängliche Dorfgemeinschaften zu transportieren (INGHAM, 2007).

Trotz der ca. 3.000 Jahre, die das Maultier im Dienste des Menschen steht, ist es akademisch kaum erforscht und gilt nach wie vor als ‚wissenschaftliches Rätsel‘ (BURNHAM, 2002). In der vorliegenden Studie sollte deshalb an Tieren aus dem größten Maultierbestand Deutschlands im Einsatz- und Ausbildungszentrum für Gebirgstragtierwesen 230 in Bad Reichenhall am Beispiel des bekanntesten und seit Jahrzehnten in der Pferdepraxis bewährten α_2 -Agonisten Xylazin die These geprüft werden, dass das Maultier sich nicht nur anatomisch, sondern auch hinsichtlich pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Parameter klinisch relevant vom Pferd unterscheidet. Auch die klinische Wirkung der Sedierung mit Xylazin sollte im Vergleich zu anderen Equiden überprüft werden, um insgesamt gesehen eine angepasste Dosierung für Xylazin beim Maultier zu entwickeln.

2 Literaturübersicht

2.1 Vegetatives Nervensystem

Bekanntlicherweise wird das Nervensystem des tierischen und menschlichen Organismus in das willentlich steuerbare cerebrospinale und das unwillkürliche autonome oder vegetative Nervensystem unterteilt. Letzteres arbeitet automatisch und reflektorisch und wird in einen peripheren und einen zentralen Teil untergliedert, wobei der zentrale Teil die im Hirnstamm lokalisierten, dem peripheren Teil übergeordneten vegetativen Zentren wie z.B. Kreislauf- und Atemzentrum umfasst. Das periphere vegetative Nervensystem ist aus den drei verschiedenen Strukturen Sympathikus, Parasympathikus und Darmnervensystem aufgebaut. Das in der Darmwand lokalisierte Darmnervensystem ist in der Lage, auch ohne sympathisch oder parasympathisch vermittelte Signale autonom zu funktionieren, während Sympathikus und Parasympathikus sich anatomisch und funktionell stark ähneln, sich aber in den von ihnen vermittelten Funktionen meistens antagonistisch ergänzen.

Die Wirkungen des Parasympathikus werden je nach beteiligtem Rezeptor in muskarinartige und nikotinartige Wirkungen unterschieden und über den Transmitter Acetylcholin vermittelt. Die Wirkungen des Sympathikus werden von der jeweiligen Anzahl der adrenergen Rezeptorsubtypen in den Erfolgsorganen bestimmt (LÖSCHER, 2002a).

2.1.1 Adrenerge Rezeptoren

Adrenerge Rezeptoren sind Rezeptoren, die von den Transmitterstoffen des sympathischen Nervensystems, **Noradrenalin** und **Adrenalin**, erregt werden (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; LÖSCHER, 2002a) und die in der Cytoplasmamembran der Zielzellen in Richtung Extrazellularraum lokalisiert sind.

AHLQUIST nahm 1948 erstmals eine Unterteilung in α - und β -Adrenozeptoren vor, da Agonisten an ihnen unterschiedlich, und zwar zumeist entgegengesetzt, wirken. Bis dato war man der Meinung, adrenerge Rezeptoren würden ausschließlich entweder exzitatorische oder inhibitorische Effekte vermitteln (KHAN et al., 1999). Sowohl α - als auch β -Rezeptoren werden aufgrund unterschiedlicher pharmakologischer Eigenschaften in Subtypen differenziert.

2.1.2 α -Adrenozeptoren

Die Subklassifizierung der α -Adrenozeptoren in α_1 - und α_2 -Rezeptoren basiert auf den unterschiedlichen Effekten, die sie vermitteln. Differenziert werden die beiden Subtypen anhand ihrer unterschiedlichen relativen Affinitäten zu einer Reihe von α_2 -Adrenozeptor-Agonisten bzw. -Antagonisten. Somit sind α_1 -Rezeptoren diejenigen, welche vornehmlich durch Phenylephrin stimuliert und durch Prazosin gehemmt werden, hingegen werden α_2 -Rezeptoren bevorzugt von Guanabenz, Azepexol oder Clonidin aktiviert und erfahren eine Hemmung durch Rauwolscine oder Yohimbin (LANGER, 1980; LAMMINTAUSTA, 1986; RUSKOAHO, 1986). Alle Subtypen sind sowohl zentral als auch peripher vertreten. Während jedoch α_1 -Rezeptoren ausschließlich postsynaptisch lokalisiert sind, können α_2 -Rezeptoren sowohl präsynaptisch, postsynaptisch als auch extrasynaptisch liegen (KHAN et al., 1999; LÖSCHER, 2002a).

α_2 -Adrenozeptoren

Lokalisation und Aufbau α_2 -Adrenozeptoren befinden sich an vielen Lokalisationen im menschlichen und tierischen Organismus, nachgewiesen wurden sie bereits im kardiovaskulären, respiratorischen, renalen, endokrinen, gastrointestinalen und hämatologischen Organsystem sowie im zentralen Nervensystem (GROSS, 2001). Sie gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Transmembran-Rezeptoren (KHAN et al., 1999; GROSS, 2001), der größten Gruppe von Zelloberflächen-Rezeptoren (ALBERTS et al., 2002). Strukturell besteht ein solcher Transmembranrezeptor aus einer einzigen Polypeptid-Kette mit abwechselnd hydrophoben und hydrophilen Anteilen, die sich siebenmal durch die Lipid-Doppelschicht der Zellwand windet. Die sieben hydrophoben, in die Zellwand eingebetteten transmembranen Domänen werden jeweils aus 20-25 Aminosäuren gebildet und liegen in α -helikaler Struktur vor. Die hydrophoben Domänen werden durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre, unterschiedlich lange Schlaufen aus hydrophilen Aminosäuren verbunden (KHAN et al., 1999; ALBERTS et al., 2002). Über eine transmembranär verlaufende Signalkaskade werden die von einem α_2 -Agonisten vermittelten Signale in zelluläre Reaktionen transduziert. Dazu werden im Wesentlichen ein Rezeptor-Protein, ein guaninnukleotidbindendes Regulator-Protein (G-Protein) und ein Effektor-Mechanismus benötigt (KHAN et al., 1999; GROSS, 2001).

Wirkungsweise von α_2 -Agonisten am Rezeptor Mit der Bindung eines α_2 -Agonisten an den Adrenozeptor findet an letzterem eine Konformationsänderung statt, welche die Bindung

an ein G-Protein ermöglicht. Es gibt eine Vielzahl von G-Proteinen, wobei man hauptsächlich zwischen stimulierenden und inhibitorischen G-Proteinen differenziert. Sie alle ermöglichen eine schnelle Stimulation eines Effektorsystems. Die Konformationsänderung an der intrazellulären Schleife des Rezeptors entscheidet, welches G-Protein gebunden wird. In der folgenden Kaskade wird am α_2 -Adrenozeptor durch das G-Protein meist direkt ein Ionenkanal beeinflusst, so dass eine Änderung der Transmembranspannung und der neuronalen Erregbarkeit resultiert. Möglich ist aber auch die von G-Proteinen über die Interaktion mit einem Enzym bewirkte Bildung eines *second-messengers*, wobei letzterer wiederum erregende oder hemmende Effekte auf verschiedene Systeme ausübt. So werden durch *second-messenger* über die Aktivierung von Proteinkinasen die Phosphorylierung und damit die Änderung des Funktionszustandes von Proteinen oder die Freisetzung von Calcium-Ionen bewirkt (MUTSCHLER et al., 2001; FREY, 2002). Vermutlich sind die hydrophoben Domänen verantwortlich für Spezifität und Selektivität der Liganden-Erkennung, da sie Bindungsstellen für kleine Liganden besitzen (GROSS, 2001). Dies erscheint zwar auf den ersten Blick paradox, da die transmembrane Region an sich unpolar ist und zur Ionen-Bindung zwischen Rezeptor und Ligand gegensätzlich geladene Ionenpaare benötigt werden. Da jedoch die Seitenketten der entsprechenden Aminosäuren geladen sind und eine zum Extrazellulärraum offene Tasche bilden, in der polare Liganden binden können, ist eine Ligandenbindung dennoch möglich. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der dritten und vierten transmembranen Domäne zu, außerdem spielen noch die sechste und siebte Domäne eine Rolle (KHAN et al., 1999). Folglich stehen diese vier Domänen in der dreidimensionalen Molekülstruktur wahrscheinlich in engem Kontakt. Die Struktur des Liganden bestimmt somit, ob er agonistische oder antagonistische Effekte auf den Rezeptor ausübt; eine Mutation der ausschlaggebenden Aminosäuren beeinflusst das Bindungsverhalten und damit die physiologische Effekte (KHAN et al., 1999). Die Interaktionen der intrazellulären Schlaufen des Rezeptorproteins über Signal-Transduktionsstellen mit den jeweiligen G-Proteinen ermöglichen somit eine schnelle Aktivierung des Effektorsystems (KHAN et al., 1999; GROSS, 2001). Beispielsweise ist bekannt, dass durch den Einsatz des selektiven α_2 -Agonisten Dexmedetomidin die benötigte Menge an Anästhetika stark reduziert wird. Vermutlich wird dieser Effekt durch einen zentralen α_2 -Isorezeptor vermittelt, außerdem sind an der Reaktion ein *Bordetella pertussis*-sensitives G-Protein und ein 4-Aminopyridin-empfindlicher Kalium-Kanal beteiligt (GROSS, 2001). An der analgetischen Wirkung eines α_2 -Agonisten sind ein *Bordetella pertussis*-sensitives G-Protein und ein spannungsabhängiger Calcium-Kanal beteiligt (GROSS, 2001). HUMPHREY (1997) zeigt auf, dass zwar die Aktivierung von α_2 -Rezep-

toren üblicherweise mit der Inhibierung der Adenylatzyklase gleichgesetzt wird, diese aber nicht immer als Signaltransduktionsmechanismus fungiert. LAMMINTAUSTA (1986) vermutet einen unterschiedlichen Wirkmechanismus in den verschiedenen Zelltypen. So regulieren α_2 -Rezeptoren in Neuronen und in der glatten Muskulatur spannungsabhängige Calciumkanäle; in anderen Zellen jedoch wirken sie über den Abbau von cAMP.

Isotypen Eine weitere Unterteilung von α_2 -Rezeptoren in die Isotypen α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} und teilweise α_{2D} wurde von mehreren Autoren beschrieben (MACDONALD und SCHEININ, 1995; KHAN et al., 1999; GROSS, 2001), HUMPHREY (1997) differenziert α_2 -Rezeptoren lediglich in die Isotypen α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} . Dabei unterscheidet sich die Verteilung der Isotypen im Hirnstamm zwischen den verschiedenen Tierarten (SINCLAIR, 2003). Nach KHAN et al. (1999) gleichen sich drei Isotypen α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} bezüglich ihrer Aminosäuresequenz im Bereich der membrandurchspannenden Abschnitte zu 72-75%, während die diesbezügliche Homologie zwischen den verschiedenen Adrenozeptoren nur noch 42-45% beträgt und sich α_2 - und muskarinerge Rezeptoren in diesem Bereich noch zu 35% übereinstimmen.

Bei dem α_{2D} -Isotypen handelt es sich um ein Spezies-Ortholog zu dem α_{2A} -Isotypen (TÖRNEKE et al., 2003). So findet sich im Hirnstamm von Hunden und Katzen hauptsächlich der α_{2A} -Isotyp, während beim Nager und beim Wiederkäuer der α_{2D} -Isotyp vorherrscht (TÖRNEKE et al., 2003). Dies könnte eine Erklärung für die erhöhte sedative Wirkung von α_2 -Agonisten beim Wiederkäuer sein (SINCLAIR, 2003), während von TÖRNEKE et al. (2003) vermutet wird, dass tierartliche Unterschiede im Effektormechanismus hauptsächlich durch unterschiedliche Reaktionen der G-Proteine bzw. während der nachfolgenden Schritte der Signalkaskade bestimmt werden.

Es gibt drei verschiedene Gene, die α_2 -Rezeptoren codieren (TÖRNEKE et al., 2003). Bei einer Nomenklatur nach der Lage der codierenden Gene auf den menschlichen Chromosomen 10, 4 und 2 wurden drei der Isotypen auch als α_{2C10} , α_{2C4} und α_{2C2} bezeichnet, wobei diese nach KHAN et al. (1999) dann α_{2A} , α_{2C} und α_{2B} entsprechen. Dabei codieren die Gene auf Chromosom 10 des Menschen α_2 -Adrenozeptoren der menschlichen Thrombozyten und die Gene auf Chromosom 4 α_2 -Adrenozeptoren der humanen Niere (KHAN et al., 1999).

An der Übermittlung veterinärmedizinisch-klinisch erkennbarer Effekte beteiligt sind vor allem der α_{2A} -Subtyp, der im Hirnstamm die Zustände Bewusstsein, Erregung und Wachsamkeit vermittelt sowie der α_{2B} -Subtyp, der die peripheren vasokonstriktorischen Effekte

vermittelt (SINCLAIR, 2003). GROSS (2001) sieht in den Unterschieden zwischen den α_2 -Isotypen bezüglich ihrer Aminosäuresequenz und ihrer Lage auf verschiedenen Chromosomen nicht zwingend eine funktionelle Bedeutung. KHAN et al. (1999) konnte zeigen, dass sowohl α_2 -Agonisten als auch -Antagonisten an die drei Isotypen α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} mit gleicher Affinität binden. SCHWARTZ und CLARK kamen in einer 1998 durchgeführten Studie zu dem Ergebnis, dass sich die α_2 -Rezeptoragonisten Detomidin, Medetomidin und Xylazin hinsichtlich ihrer Affinität zu den vier pharmakologisch definierten α_2 -Isotypen nicht unterscheiden. Somit kann eine klinische Relevanz des jeweils vorliegenden α_2 -Isotypen für die unterschiedlichen Wirkungsausprägungen verschiedener α_2 -Agonisten bei ein und derselben Tierart bisher nicht bestätigt werden (MACDONALD und SCHEININ, 1995).

Die klinisch vermittelte Wirkung eines α_2 -Agonisten wird folglich durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren bestimmt. Diese sind einerseits Dichte und Lokalisation der α_2 -Adrenozeptoren sowie im Tierartvergleich auch Typ des α_2 -Adrenozeptors im behandelten Tier (HALL, 1996). Andererseits spielt auch das Verhältnis der α_2 - zur α_1 -Selektivität des Agonisten eine Rolle (SCHWARTZ und CLARK, 1998; KHAN et al., 1999; GROSS, 2001; SINCLAIR, 2003). So konnte von HELLYER et al. (2003) gezeigt werden, dass sich die Verteilungsmuster der zentralen α_2 -Rezeptoren signifikant zwischen Pferd und Hund unterscheiden und daher als eine Ursache der tierartlich unterschiedliche Wirkung eines α_2 -Agonisten darstellen. Im tierischen und im menschlichen Organismus wirken α_2 -Agonisten dadurch, dass sie sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem an α_2 -Rezeptoren gebunden werden und diese stimulieren (DAUNT und STEFFEY, 2002).

2.1.3 Zentrale α_2 -Adrenozeptoren

Zentrale α_2 -Rezeptoren sind an der Regulation des Blutdrucks und der Herzfrequenz beteiligt. Außerdem werden über sie die Schmerzwahrnehmung und die als *Sedierung* bezeichnete Dämpfung des Wachzustandes vermittelt (ADAMS, 2001). α_2 -Adrenozeptoren des Zentralnervensystems haben zusätzlich zu den peripheren α_2 -Adrenozeptoren eine hemmende Wirkung auf gastrointestinale Funktionen, was als Nebenwirkung bei der Interpretation von Kontrastmittelpassagen beachtet werden sollte (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992).

2.1.4 Periphere α_2 -Adrenozeptoren

Präsynaptische α_2 -Adrenozeptoren sind an fast allen noradrenergen Nervenendigungen nachgewiesen worden und gelten als Prototyp der α_2 -Adrenozeptoren. Ihre Wirkung wird im Wesentlichen über eine Reduktion der Noradrenalinfreisetzung in den synaptischen Spalt vermittelt. Dabei tritt ein von Calcium-Ionen abhängiger, negativen Feedback-Mechanismus in Aktion (ALBERTS et al., 2002).

Postsynaptische α_2 -Adrenozeptoren wirken über eine direkte Hemmung der Neuronenaktivität und sind zusammen mit α_1 -Adrenozeptoren an der glatten Muskulatur der Gefäße vorhanden. Ihre Aktivierung bewirkt eine Kontraktion der glatten Gefäßwandmuskulatur, welche die unmittelbar nach der Gabe eines α_2 -Agonisten auftretende Hypertension bewirkt, deren Stärke und Dauer abhängig von verschiedenen Faktoren ist. Diese sind beispielsweise die Spezifität des Agonisten sowie Dosis, Spezies und Art der Applikation (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; HALL et al., 2001).

Im Urogenitaltrakt befinden sich postsynaptische α_2 -Adrenozeptoren unter anderem in der glatten Muskulatur des Uterus, wobei deren Aktivierung je nach beeinflussenden Faktoren verschiedene Auswirkungen auf die Muskulatur hat. Abhängig von Spezies, Art und Dosis des Agonisten, Zyklusstand und Funktionszustand des Uterus können α_2 -Agonisten eine Stimulation der Uterusmuskulatur bewirken.

In der Niere hemmt die Aktivierung der dortigen α_2 -Adrenozeptoren die Freisetzung von Renin (RUSKOAHO, 1986), in der glatten Muskulatur der Harnblase gelegene α_2 -Adrenozeptoren vermitteln eine kontraktile Wirkung auf den M. sphincter, so dass die Miktion gefördert wird.

Die postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren im Verdauungstrakt bewirken nach ihrer Aktivierung eine Hemmung der Darmtätigkeit. Die Stimulation der α_2 -Adrenozeptoren der Epithelzellen des Gastrointestinaltraktes wirkt hemmend auf die Sekretion (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992). Auch auf den β -Zellen des Pankreas befinden sich α_2 -Adrenozeptoren; durch ihre Stimulation wird die Freisetzung von Insulin gehemmt (SCHMIDT, 1990).

2.2 α_2 -Agonisten

In der Veterinärmedizin werden α_2 -Agonisten hauptsächlich aufgrund ihrer sedativen und analgetischen Eigenschaften eingesetzt (ADAMS, 2001). In Deutschland sind derzeit Xylazin, Romifidin, Detomidin und Medetomidin für die Anwendung in der Veterinärmedizin, da-

von Xylazin, Romifidin und Detomidin für die Anwendung beim Pferd zugelassen.

α_2 -Agonisten werden sowohl alleine als nach Abwägung des Risikos auch in Kombination mit anderen Substanzen wie Opioiden oder Ketamin verwendet (SCHATZMANN, 1995; LENDL, 2006).

Die Wirkung von α_2 -Agonisten beruht hauptsächlich auf der Verhinderung der Speicherung und Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin im zentralen Nervensystem, wodurch der Sympathikotonus vermindert und der Vagotonus erhöht wird (VON ENGELHARDT und BREVES, 2005). Die Hauptwirkungen und die Nebeneffekte sind bei allen oben aufgeführten α_2 -Agonisten in etwa gleich; Unterschiede bestehen klinisch lediglich in der Wirkungsdauer und in Ausmaß und Bedeutung einiger Nebenwirkungen. Diese lassen sich zu einem Teil durch die unterschiedliche Spezifität der Agonisten für α_1 - und α_2 -Rezeptoren erklären (HALL et al., 2001). Abgesehen davon, dass ein und derselbe α_2 -Agonist bei verschiedenen Spezies in seiner Wirkung stark variiert, variieren jedoch auch die Wirkungen verschiedener α_2 -Agonisten bei ein und derselben Spezies (HALL et al., 2001). Beispielsweise ist das Rind etwa um das zehnfache empfindlicher gegenüber Xylazin als das Pferd oder der Hund, jedoch genauso empfindlich gegenüber Medetomidin wie der Hund und gleich oder weniger empfindlich gegenüber Detomidin als das Pferd (HALL et al., 2001).

2.2.1 Xylazin

Das Thiazinderivat Xylazin wurde erstmals von BEHNER et al. (1962) aus einem Senföl und einem Aminopropanolol synthetisiert und am 5. Juli 1962 durch die Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen zum Patent angemeldet. Während der Versuchsphase wurde es unter dem Namen Bayer 1470 bzw. in Form seines Hydrochlorids unter dem Namen Bay Va 1470 geführt (ABDATA, 2005e).

Xylazin wird seit dem Jahr 1968 in der Veterinärmedizin als Sedativum für Tiere eingesetzt (SAGNER et al., 1968; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992), auch wenn die Mechanismen seiner komplexen Wirkungsweisen und Nebeneffekte damals noch unbekannt waren (HALL et al., 2001). Xylazin wurde von SAGNER et al. (1968) als ‚relaxierendes und stark sedierendes Analgetikum‘ besonders für die Anwendung anstelle einer Vollnarkose oder Lokalanästhesie bzw. statt der Gabe von Opiaten empfohlen. Heutzutage wird Xylazin in die Gruppe der α_2 -Sympathomimetika eingeordnet.

Seit seiner Markteinführung findet Xylazin bei nahezu allen Spezies – sowohl bei Haussäu- gern als auch bei Zoo- und Wildtieren – Anwendung zur Sedierung, Analgesie und Muskelrelaxation (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; GONZÁLEZ GÓMEZ, 2005). So wurde

seine Anwendung u.a. beim Rind (AHLERS et al., 1968; ROSENBERGER et al., 1968; FESSL, 1970; BAUMEISTER, 1973; ROSENBERGER, 1990; THOMPSON et al., 1991), Pferd (KELLER, 1969; FESSL, 1970; KELLER, 1971; KERR et al., 1972a; KERR et al., 1972b; BURNS und McMULLAN, 1972; PIPPI und LUMB, 1979; NOWAK, 1983), kleinen Wiederkäuer (FESSL, 1970; GRANT und UPTON, 2004), Hund (YATES, 1973; RÄIHÄ et al., 1989; RECTOR et al., 1996), Katze (MÜLLER et al., 1969; AMEND, 1973; YATES, 1973), bei Heim-, Zoo- und Wildtieren (HATLAPA und WIESNER, 1982; GÖLTENBOTH und KLÖS, 1995) wie z.B. Dromedar (KHAMIS et al., 1973), Büffel (MOTTELIB und EL-GINDI, 1975; TIWARI et al., 1998) oder Puma (ABRAM und LEVINGER, 1973; FOUAD und SHOKRY, 1973) und beim Vogel (LEVINGER et al., 1973) beschrieben. Auffällig ist jedoch die bei den einzelnen Tierarten stark unterschiedliche Ausprägung seiner Wirkungsqualität und vor allem seiner Wirkungsstärke (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992).

Tierartliche Unterschiede

Xylazin zeigt eine wesentlich größere Variabilität seiner Effekte im Tierartvergleich als andere α_2 -Agonisten (TÖRNEKE et al., 2003).

Das Schwein ist nahezu unempfindlich gegenüber Xylazin und anderen α_2 -adrenergen Agonisten (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992); die bei ihm wirksame Dosis liegt bereits im toxischen Bereich, weshalb die Anwendung von α_2 -Agonisten bei dieser Tierart generell kontraindiziert ist (LÖSCHER et al., 2002).

Wiederkäuer hingegen sind sehr empfindlich gegenüber α_2 -Agonisten und legen sich unter Umständen unter der Wirkung von einem Zehntel der Xylazin-Dosis hin, die beim Pferd lediglich zu einer Ataxie führt (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992).

Bei der Katze wird Xylazin aufgrund der prompten und zuverlässigen Stimulation des Brechzentrums noch vor Eintritt der Sedierung in der Dosierung 0,44 mg/kg i.m. (MORGAN, 1988; KRAMER, 2006) als Emetikum eingesetzt. In anderer Indikation wird Xylazin nur beim Fleischfresser appliziert, wenn dieser vorher gefastet hat, da auch beim Hund häufig eine Emesis folgt. Rinder sollten vor der Gabe von Xylazin ebenfalls mehrere Stunden gefastet haben, um Aufgasungen zu vermeiden (ROSENBERGER, 1990).

Chemische Daten

Chemisch ist Xylazin mit der Summenformel $C_{12}H_{16}N_2S$ und der CAS-Nummer 7361-61-7 beschreibbar und auch unter dem IUPAC-Namen *2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin* (BEHNER et al., 1962; ABDATA, 2005e; U.S. NATIONAL LIBRARY OF ME-

DIGINE, 2007) bzw. dem WHO-Namen *5,6-Dihydro-2-(2,6-xylidino)-4H-1,3-thiazin* (ABDATA, 2005e; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2007) bekannt. Seine Strukturformel ist in Abb. 2.1 dargestellt.

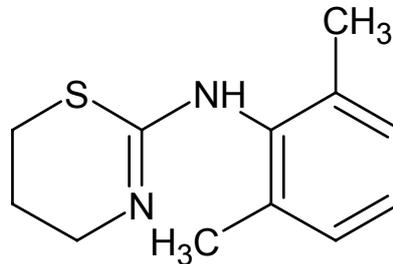


Abbildung 2.1: Strukturformel von Xylazin

Die Base ist ein farbloses, fast geschmacksloses Pulver und unter Salzbildung leicht löslich in verdünnten Säuren, löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Aceton, Chloroform oder Acetonitril (BUDAVARI et al., 1996), wenig löslich in Petrolether und praktisch unlöslich in Wasser oder Alkalien. Der Schmelzpunkt liegt bei 136-139° C bzw. 140-142° C, das Molekulargewicht beträgt 220,3 (ABDATA, 2005e).

Klinische Anwendung findet Xylazin in Form seines Hydrochlorids, welches durch seine CAS-Nummer 23076-35-9 eindeutig identifizierbar ist. Chemisch gesehen handelt es sich dabei um *N-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-amin-hydrochlorid* mit der Summenformel $C_{12}H_{17}ClN_2S$, im Europäischen Arzneibuch wird es unter ‚Xylazinhydrochlorid für Tiere‘ geführt. Die farblosen, bitterschmeckenden Kristalle lösen sich gut in Wasser, weniger gut in Chloroform und nur schwer in Aceton (ABDATA, 2005e).

Seit 1968 produziert die Firma Bayer Rompun® als Narkotikum für die Veterinärmedizin. Xylazinhydrochlorid ist heutzutage als klare, 2%ige Injektionslösung oder als wasserlösliche Trockensubstanz im Handel (BAYER AG, 2007).

Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt generell geltende Grundprinzipien der Wirkung eines Arzneimittels auf den Organismus (BOCK und KLOTZ, 2000). Im allgemeinen sind Arzneimittelwirkungen dosisabhängig und können durch Dosis-Wirkungs-Kurven bzw. Dosis-Konzentrations-Effekt-Relationen dargestellt werden. Bei pharmakologischen Betrachtungen wird die zeitabhängige, klinisch feststellbare Wirkung der pharmakologischen Substanz eines Wirkstoffes in Beziehung zu seiner zeitabhängigen Konzentration gesetzt (LAUVEN

und RÖPER, 1995; BOCK und KLOTZ, 2000).

Für das Pferd wurde zwar in klinischen Studien die zeitabhängige sedative Wirkung von Xylazin anhand ausgewählter klinischer Parameter untersucht (KERR et al., 1972b; McCASHIN und GABEL, 1975; WAGNER et al., 1991; BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; BUENO et al., 1999), jedoch sind bislang für das Pferd keine Studien bekannt, in denen neben der pharmakodynamischen Betrachtung zeitgleich die Plasmaspiegelkonzentration untersucht wurde.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Wirkung des Organismus auf das Pharmakon und damit den zeitabhängigen Verlauf der Konzentration des Pharmakons im Körper (LAUVEN und RÖPER, 1995; FICHTL et al., 2005). Sie bestimmt im Wesentlichen die Wirkungsstärke und die Wirkungsdauer eines Arzneimittels im Organismus und lässt sich unterteilen in die 5 Stadien *Liberation* des Wirkstoffes aus der galenischen Formulierung, *Resorption* des Stoffes vom Applikationsort sowie *Verteilung*, *Metabolisierung* und *Ausscheidung* (BOCK und KLOTZ, 2000). Die Verteilung im Organismus erfolgt hauptsächlich durch das Blut (FICHTL et al., 2005).

Xylazin zeichnet sich durch eine nach intravenöser Applikation sehr schnelle Elimination mit intensiver und rascher Metabolisierung aus (DUHM et al., 1969). Der Wirkungseintritt von Xylazin ist nach i.v.-Applikation nach 2-5 Minuten und nach i.m. nach 10-15 Minuten zu erwarten, hält allerdings je nach Spezies unterschiedlich lange an. Xylazin erreicht nach i.v.-Applikation beim Pferd nach etwa 3-5 Minuten sein Wirkungsmaximum (SCHATZMANN, 1995). Die Plasmahalbwertszeit beim Pferd beträgt nach unterschiedlichen Literaturangaben 45-50 Minuten (GARCIA-VILLAR et al., 1981; SCHATZMANN, 1995) beziehungsweise 60-75 Minuten (DYER et al., 1987). Im Vergleich zum Pferd wesentlich kürzer ist die Plasmahalbwertszeit beim Rind mit 35 Minuten, beim Schaf mit 25 Minuten und beim Hund mit 30-35 Minuten. Nach i.m.-Applikation liegt die Bioverfügbarkeit von Xylazin bei 20-90% (LÖSCHER, 2002b).

Kompartiment-Modelle Eine vereinfachte Beschreibung der durch physiologisch ablaufende biochemische und physikalische Vorgänge im Organismus bestimmten Pharmakokinetik eines Arzneimittels erhält man über einfache oder zusammengesetzte Exponentialfunktionen in Kompartiment-Modellen. Gerade für i.v.-applizierte Anästhetika erhält man

damit eine gute Interpretation der tatsächlichen Blutspiegelverläufe (LAUVEN und RÖPER, 1995). Die am Häufigsten verwendeten Modelle sind folgende:

- offenes Einkompartiment-Modell
- offenes Zweikompartiment-Modell
- offenes mamilläres Dreikompartimentmodell

Bereits GARCIA-VILLAR et al. (1981) und DYER et al. (1987) zeigten, dass die Pharmakokinetik nach Bolus-i.v.-Applikation von Xylazin bei Pferden und Ponys mit dem offenen Zweikompartiment-Modell darstellbar ist (siehe Abb. 2.2), da dieses dem biphasischen Blutspiegelkurvenverlauf von Xylazin nach intravenöser Applikation (siehe Abb. 7.3) gerecht wird.

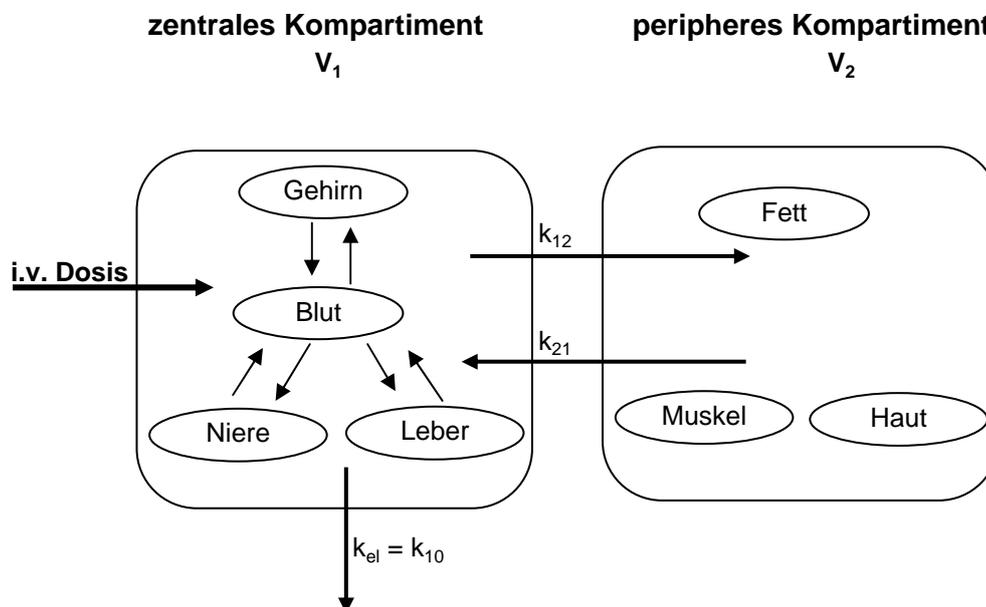


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des 2-Kompartiment-Modells

Im Zweikompartiment-Modell wird der Organismus in einen zentralen ($V_1 = V_c$) und einen peripheren Verteilungsraum (V_2) unterteilt (BOCK und KLOTZ, 2000), wobei das zentrale Kompartiment dem Blutvolumen und einem Teil der stark durchbluteten Organe Gehirn, Niere und Leber entspricht, während das periphere Kompartiment unter anderem durch die Muskulatur, die Haut und vor allem durch das Fettgewebe repräsentiert wird. Diese Trennung ist durch die starken Perfusionsunterschiede in den beiden Verteilungsräumen begründet (LAUVEN und RÖPER, 1995; BOCK und KLOTZ, 2000).

Die Verteilungsvorgänge des Arzneimittels zwischen den beiden Kompartimenten werden durch die Geschwindigkeitskonstanten k_{12} und k_{21} beschrieben; der Eliminationsvorgang

aus dem zentralen Kompartiment lässt sich durch die Konstante k_{el} ausdrücken, welche auch als k_{10} bezeichnet wird.

Die Verteilungsvorgänge vom zentralen Kompartiment in die verschiedenen Gewebe sind durch einen anfänglich sehr steilen Konzentrationsabfall charakterisiert. Anschließend folgt ein flacherer Kurvenabfall, welcher den Eliminationsprozess darstellt. Da sich die beiden Prozesse zum Teil überlagern, kann die Plasmakonzentration C von Xylazin zum Zeitpunkt t am Besten durch die zusammengesetzte e-Funktion

$$C_t = A \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + B \cdot e^{-\lambda_z \cdot t}$$

beschrieben werden, wobei A und B die relativen y-Achsenabschnitte angeben und λ_1 und λ_z die Steigung der beiden Kurvenanteile darstellen. Letztere sind jeweils durch eine eigene Halbwertszeit charakterisierbar:

Für die **Verteilungsphase** gilt:

$$t_{1/2 \cdot \lambda_1} = 0,693 / \lambda_1 \quad (\text{auch als } t_{1/2\alpha} \text{ bezeichnet})$$

Für die **Eliminationsphase** gilt:

$$t_{1/2 \cdot \lambda_z} = 0,693 / \lambda_z \quad (\text{auch als } t_{1/2\beta} \text{ bezeichnet})$$

Nach der intravenösen Injektion diffundiert Xylazin in der Verteilungsphase aufgrund des hohen Konzentrationsgradienten sehr schnell vom zentralen in das periphere Kompartiment (DUHM et al., 1969). In der Eliminationsphase wird die Blutspiegelkonzentration von Xylazin durch Metabolisierungs- und Eliminierungsprozesse verringert, jedoch setzt parallel dazu ein Rückstrom aus dem peripheren Kompartiment ein, weswegen die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ wesentlich größer als die Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ ist.

Pharmakokinetische Berechnungen anhand von Konzentrationskurven Für viele Pharmaka besteht eine Beziehung zwischen ihrer Konzentration im Plasma und ihrer Wirkung, weshalb die Plasmakonzentration eine wichtige pharmakokinetische Größe ist (FICHTL, 2005). Aus wiederholten Bestimmungen der Plasmaspiegelkonzentration nach Verabreichung eines Medikamentes können deshalb pharmakokinetische Berechnungen durchgeführt werden (LAUVEN und RÖPER, 1995).

Bei linearer Kinetik (= Kinetik 1. Ordnung) eines Arzneistoffes ist die Eliminationsgeschwindigkeit direkt proportional der Plasmaspiegelkonzentration, d.h. man erhält bei halblogarithmischer Darstellung der Daten in einem Diagramm, bei dem der Logarithmus der Konzentration gegen die Zeit aufgetragen wird eine Gerade, deren Steigung durch die Eliminationskonstante k_{el} beschrieben wird (LAUVEN und RÖPER, 1995; BOCK und KLOTZ, 2000)

Über die Konzentrations-Zeit-Messungen lassen sich bei linearer Kinetik die globalen Parameter der Kinetik, nämlich Bioverfügbarkeit, Clearance Cl_{tot} , Halbwertszeit t_{50} und Verteilungsvolumen V_d finden (LAUVEN und RÖPER, 1995; FICHTL, 2005).

Bioverfügbarkeit Die Bioverfügbarkeit F eines Arzneimittels kennzeichnet den Anteil einer Arzneimitteldosis, der nach Resorptions- und First-Pass-Effekten systemisch verfügbar ist und damit im Organismus zur Wirkung führen kann. In aller Regel wird angenommen, dass ein intravenös verabreichtes Pharmakon zu 100% bioverfügbar ist (TOUTAIN und BOUSQUET-MÉLOU, 2004d; FICHTL, 2005).

Die AUC (Fläche unter der Plasmaspiegelkurve) ermöglicht eine Quantifizierung der Bioverfügbarkeit, da die AUC unabhängig von der Applikationsart gemäß dem ‚Prinzip der korrespondierenden Flächen‘ (nach DOST 1970) proportional der Menge an Wirksubstanz ist, die ins systemische Blut gelangt (FICHTL, 2005).

Totale Clearance Die Clearance ist ein sowohl dosis- als auch konzentrationsunabhängiges Maß für die Geschwindigkeit der Eliminationsprozesse und damit für die Effizienz, mit der eine Substanz vom Organismus metabolisiert und ausgeschieden wird (LAUVEN und RÖPER, 1995; FICHTL, 2005). Da die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) proportional der Gesamtmenge des applizierten Pharmakons ist, kann man die totale Clearance aus dem Verhältnis zwischen der Dosis, in der das Arzneimittel appliziert wurde und der AUC nach folgender Formel berechnen:

$$Cl_{tot} = \frac{D_{i.v.}}{AUC}$$

Ist die Eliminationskonstante k_{el} bekannt, besteht eine weitere Möglichkeit der Berechnung der Clearance mithilfe des Verteilungsvolumens V_d :

$$Cl_{tot} = k_{el} \cdot V_d$$

Alle am Eliminationsprozess beteiligten Organe weisen jeweils eine organabhängige Clearance auf. Addiert ergibt sich die totale Clearance aus dem Organismus. De facto unterscheidet man hauptsächlich zwischen der renalen und der extrarenalen Clearance wobei erstere

direkt über die Urinproduktion, letztere nur über pharmakokinetische Analysen messbar ist (LAUVEN und RÖPER, 1995; FICHTL, 2005).

Verteilungsvolumen Das Verteilungsvolumen V_d (auch Distributionsvolumen oder scheinbares Verteilungsvolumen) ist eine rechnerische Größe und gibt, ausgehend von einer sofortigen Distribution, einen virtuellen Raum an, in welchem sich das Arzneimittel verteilt. Seine Größe ist stark abhängig vom Zeitpunkt der Quotientenbildung (LAUVEN und RÖPER, 1995; FICHTL, 2005).

Durch Extrapolation der Eliminationskurve zum Zeitpunkt der Applikation $t=0$ wird die Anfangskonzentration C_0 errechnet. Zusammen mit der verabreichten Dosis D eines Pharmakons wird das anfängliche Verteilungsvolumen direkt nach Bolus-i.v.-Applikation (V_c) nach dem folgenden Zusammenhang berechnet (LAUVEN und RÖPER, 1995; TOUTAIN und BOUSQUET-MÉLOU, 2004c):

$$V_c = \frac{D}{C_0}$$

Sind totale Clearance und Eliminationskonstante bekannt, kann die Berechnung auch nach der folgenden Formel erfolgen:

$$V_d = \frac{Cl_{tot}}{k_{el}}$$

Den Zeitpunkt, an dem Medikamentenausscheidung und zugeführte Medikamentenmenge im Gleichgewicht stehen, bezeichnet man als Verteilungsvolumen im *steady state*, V_{ss} . Dieses Verteilungsgleichgewicht ist unabhängig von der Clearance und wird ungefähr nach der 4-5fachen terminalen Halbwertszeit erreicht. Im klinischen Gebrauch ist V_{ss} das wichtigste Verteilungsvolumen, um auf benötigte Initialdosen schließen zu können (TOUTAIN und BOUSQUET-MÉLOU, 2004c).

$$V_{ss} = \frac{\text{Dosis}_{i.v.} \cdot \text{AUMC}}{(\text{AUC})^2}$$

Das Verteilungsvolumen während der Eliminationsphase wird als V_β , V_z oder V_{area} bezeichnet, unterscheidet sich aber meistens nicht mehr relevant vom V_{ss} (TOUTAIN und BOUSQUET-MÉLOU, 2004c; FICHTL, 2005).

Halbwertszeit Die terminale Plasma-Halbwertszeit (auch Eliminations-Halbwertszeit) ist definiert als die Zeit, die nach i.v.-Applikation und Erreichen des Pseudo-Verteilungsgleichgewichts benötigt wird, um durch Eliminationsprozesse den Plasmaspiegel des verabreichten Arzneimittels um die Hälfte zu reduzieren (TOUTAIN und BOUSQUET-MÉLOU, 2004b). Die Halbwertszeit ist von Verteilungsvolumen und Clearance in nachste-

hender Relation abhängig

$$t_{1/2} = \ln 2 \cdot \frac{V}{Cl}$$

Somit ist sie umso länger, desto größer das Verteilungsvolumen ist und umso kürzer, desto größer die Clearance ist. Bei 2 und mehr Exponentialfunktionen zur Bestimmung des Zeitverlaufs der Plasmaspiegelkurve gilt

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} + \dots$$

Hierbei gilt als die dominierende Halbwertszeit dann diejenige, die am meisten zur AUC beiträgt. Nach etwa 4-5 Halbwertszeiten ist die Elimination eines Pharmakons so gut wie abgeschlossen (FICHTL, 2005).

Klinische Anwendung von Xylazin

Xylazin hat in der Veterinärmedizin seinen festen Platz als Sedativum, als Teilsubstanz einer sedativ-analgetischen Prämedikation vor Inhalationsnarkosen und in Kombination mit Opioiden oder Ketamin als Bestandteil einer Injektionsanästhesie (NOWAK, 1983; HOLLAND, 1990; KOLLOWA, 1991; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; FILZEK, 1999; FREEMAN et al., 2000; ADAMS, 2001; HALL et al., 2001; GROSS, 2001; DAUNT und STEFFEY, 2002; HEES, 2002; JAUGSTETTER et al., 2002; MOSING et al., 2007). Xylazin verstärkt die zentral dämpfende, atem- und herzdepressive sowie blutdrucksenkende Wirkung anderer Analgetika, Sedativa oder Narkotika, deshalb muss bei Kombinationen mit diesen die Dosierung angepasst werden.

Desweiteren kann durch postanästhetische Sedierung mit Xylazin oder einem anderen α_2 -Agonisten das Aufstehverhalten von Pferden nach Inhalationsnarkosen erheblich verbessert werden (GLITZ et al., 2001; BIENERT et al., 2003, siehe auch Abschnitt 2.3).

Die Verabreichung von Xylazin kann intravenös oder intramuskulär (MCCASHIN und GABEL, 1975) und mit nicht immer zuverlässiger Wirkung auch subkutan erfolgen (KELLER, 1969; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992). Außerdem wurden eine epidurale Anwendung beschrieben (LEBLANC und EBERHART, 1990; DOHERTY et al., 1997, siehe auch Abschnitt 2.3); der epidurale Applikationsweg ist in der Humanmedizin beispielsweise gängig bei der Anwendung von α_2 -Agonisten zur Analgesie, da dadurch Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können (HALL et al., 2001).

Nach seiner Applikation erzeugt Xylazin dosisabhängig einen milden bis starken sedativ-hypnotischen Zustand, der mit einer allgemeinen Muskelrelaxation und einer tierartlich und individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Reduktion des Schmerzempfindens im Sinne einer Analgesie bzw. Anästhesie verbunden ist (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; BAYER VITAL GMBH, 2005). Dadurch kann bei einer Allgemein-Anästhesie oft die Menge des verwendeten Anästhetikums um ein Drittel bis um die Hälfte reduziert werden (BURNS und McMULLAN, 1972; KERR et al., 1972a; KERR et al., 1972b).

Je nach Tierart wird Xylazin in unterschiedlichen Dosen von 0,1-1-10 mg/kg i.m. oder i.v. eingesetzt, dabei hält seine analgetische Wirkung für 15 bis 30 Minuten, seine sedierende Wirkung für 0,5-4 h an (LÖSCHER et al., 2002). Einige Dosierungsempfehlungen für Xylazin bei Pferd, Rind und Esel sind der Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Tabelle 2.1: Dosierungsempfehlungen für Xylazin

Tierart	Dosierungsempfehlung (Sedierung)		Autor
Pferd	0,4-1,1 mg/kg langsam i.v.	0,8-2,2 mg/kg i.m.	DIETZ und HUSKAMP (2006)
	0,5-1,1 mg/kg langsam i.v.	2-3 mg/kg i.m.	SCHATZMANN (1995)
Esel	1,0 mg/kg i.v.		SCHATZMANN (1995)
Rind	0,05-0,3 mg/kg langsam i.v.	0,05-0,3 mg/kg i.m.	ROSENBERGER (1990)

In Kombination mit 4 ml 10%iger Ketaminlösung ergeben 500 mg Xylazin-Trockensubstanz die sogenannte ‚Hellabrunner Mischung‘ (HATLAPA und WIESNER, 1982; STRAUSS, 1995; WIESNER, 1998), welche ein bewährtes Mittel zur Distanzimmobilisation von Zoo- und Wildtieren ist.

2.2.2 Wirkungen von Xylazin auf den Organismus

Die häufigsten Wirkungen von Xylazin und anderen α_2 -Adrenozeptoren im menschlichen und tierischen Organismus sind in Tab. 2.2 dargestellt.

Sedierung

Unter Sedierung (lat. *sedatio*) versteht man einen als Beruhigung, Dämpfung oder auch als zentralnervöse Depression bezeichneten Zustand. Eine Sedierung wird bei Mensch und Tier durch die Gabe zentralnervös wirksamer Arzneimittel wie Hypnotika oder α_2 -Agonisten erreicht (WIESNER und RIBBECK, 2000).

Nach systemischer Applikation bewirken α_2 -Agonisten neben der Abnahme der Aktivität der Neurone des Locus coeruleus eine Verminderung des Noradrenalin-, Serotonin- und Dopaminspiegels (MACDONALD et al., 1989). Dabei werden Spannungs- und Erregungszustände

Tabelle 2.2: Wirkungen der Stimulation von α_2 -Adrenozeptoren im Organismus, adaptiert nach HALL et al. (2001)

Organsystem	Effekt
ZNS	Sedierung, Analgesie, Hypotension, Bradykardie
kardiovaskuläres System	periphere Vasokonstriktion bewirkt initiale Hypertension, danach durch zentrale Bradykardie und vasomotorische Depression Hypotension
Darm	Relaxation und herabgesetzte Motilität
Magensaftsekretion	reduziert
Uterus	erhöhter Tonus
Hormone	reduzierte Freisetzung von Insulin, Renin und ADH
Augen	Mydriasis, verminderter Augeninnendruck
Thrombozyten	Aggregation

gelöst, indem durch die verminderte Aktivität des aufsteigenden noradrenergen Systems eine Hemmung der Neurone des Locus coeruleus mit daraus resultierender Dämpfung der zentralen Erregbarkeit hervorgerufen wird. Zusätzlich spielen allerdings auch serotonerge und dopaminerge Mechanismen eine Rolle. Serotonerge Bahnen der Raphekerne des Hirnstammes innervieren Teile des limbischen Systems und der Formatio reticularis, welche den Schlaf-Wach-Zustand regulieren. Dopaminerge Bahnen regulieren unter anderem endokrine Funktionen des Hypophysenvorderlappens sowie extrapyramidale, motorische Abläufe (SCHMIDT, 1990).

Die Sedierung dient der adäquaten Ruhigstellung eines Patienten für Manipulationen und chirurgische Eingriffe, ist jedoch durch externe Stimulationen zu durchbrechen (PIPPI und LUMB, 1979; SCHATZMANN, 1995; WIESNER und RIBBECK, 2000; GROSS, 2001). Ein durch Stress, Angst, Aufregung oder Schmerzen gesteigerter endogener Katecholaminspiegel interagiert mit der durch den α_2 -Agonisten blockierten Freisetzung des Neurotransmitters Norpinephrin und verhindert eine tiefere Sedierung (SINCLAIR, 2003), so dass vor der Applikation eines α_2 -Agonisten eine ausreichende Beruhigung des Patienten sichergestellt sein sollte.

Beim Pferd resultiert die intravenöse Applikation von Xylazin und anderen α_2 -Agonisten in ausreichender Dosierung kurze Zeit nach intravenöser Applikation in einem typischen klinischen Bild mit einer charakteristischen Tiefhaltung des Kopfes (BURNS und McMULLAN, 1972; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992), wobei die Lippen sogar den Boden berühren können. Zusätzlich beobachtet man meist eine schlaff geöffnete Maulspalte mit Herabhängen und Zittern der Unterlippe (SAGNER et al., 1968; KELLER, 1969; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992) sowie nicht immer auch ein Herabhängen der Augenlider mit Vorfall der

Nickhaut (CLARKE und HALL, 1969; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989). Je nach Dosis schwanken Pferde mit Beginn der Wirkung oft sehr stark oder stehen breitbeinig, schillern, knicken in der Vorderhand ein oder stehen mit überkreuzten Gliedmaßen (CLARKE und HALL, 1969; SAGNER et al., 1968; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989; KELLER, 1969). Die Reaktion auf optische und akustische Reize ist in der Regel herabgesetzt (KELLER, 1969; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989). Es kann bei Hengsten und Wallachen zu einem geringfügigen Vorfall oder zum Ausschachten des Penis kommen (SAGNER et al., 1968; KELLER, 1969; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; GROSS, 2001). Oft ist einige Zeit nach der Applikation ein sehr starkes Schwitzen vor allem im Bereich der Stirnhaare und Mähne, des seitlichen Halses, des Kehlganges und des Schenkelspaltes, aber auch in der Afterumgebung zu beobachten (KELLER, 1969; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989).

Im oberen Dosisbereich führt Xylazin fast immer zu einer ausgeprägten Ataxie (KERR et al., 1972a; JÖCHLE und HAMM, 1986; BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; ENGLAND und CLARKE, 1996; FREEMAN und ENGLAND, 2000). Laut einiger Autoren (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; SCHATZMANN, 1995) legen sich erwachsene Pferde jedoch selbst bei mehrfacher Überdosierung (5 mg/kg Körpergewicht) nicht hin, während SAGNER et al. (1968) bereits zwei Minuten nach der intravenösen Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht Xylazin an Warmblutpferden ein Niedergehen mit klonisch-tonischen Krämpfen über eine Dauer von 10-20 Sekunden beobachteten.

Analgesie

Xylazin ist die einzige nicht-opioide Substanz, die von ihrer analgetischen Potenz her dem Morphin vergleichbar ist, wobei der analgetische Wirkmechanismus noch ungeklärt ist (LÖSCHER, 2002b). Fest steht jedoch, dass eine Stimulation zentraler α_2 -Adrenozeptoren an der analgetischen Wirkung beteiligt ist (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992).

SAGNER et al. (1968) stellten eine starke Wirkung von Bay Va 1470 gegen experimentell erzeugte Schmerzen bei allen im Laborexperiment verwendeten Tierarten (Maus, Ratte, Kaninchen, Katze, Hund und Affe) fest. Dabei beobachteten sie eine von der Spezies und von der experimentellen Technik abhängige im Vergleich zur alleinigen Gabe von Morphin stärkere, verminderte oder ebenso starke Analgesie bei alleiniger Gabe von Xylazin. Die größte Wirkungsstärke, welche dann auch die von Morphin übertrifft, wurde beim Kaninchen ermittelt. Beim Pferd wurde in einer Dosierung von 1,0-2,0 mg Xylazin/kg KGW i.m. eine Abschwächung der Reaktion auf Nadelstiche erreicht (SAGNER et al., 1968).

Trotzdem wird beim Großtier durch die alleinige Anwendung von Xylazin keine ausreichende Analgesie in den distalen Extremitätenbereichen erzielt (DIETZ und HUSKAMP, 2006). Im Gegenteil zeigt sich im klinischen Alltag bei der Anwendung von α_2 -Agonisten vor allem beim Pferd sogar eine Hyperästhesie der Haut der Hinterbeine (POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989; DIETZ und HUSKAMP, 2006), die zum sogenannten ‚Durchbrechen der Sedierung‘ führen. Dabei ist immer damit zu rechnen, dass auch Tiere, die sich dem Anschein nach im Zustand der tiefen Sedierung befinden, auf Berührungsreize mit spontanen, gut gezielten und gefährlichen Abwehrbewegungen reagieren können (HOLLAND, 1990; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; HALL et al., 2001; DIETZ und HUSKAMP, 2006; LENDL, 2006; LEVIONNOIS, 2007a).

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Die Wirkungen von Xylazin auf das kardiovaskuläre System können individuell und tierartlich sehr unterschiedlich sein und zeigen sich besonders dramatisch bei kranken, labilen oder kardiovaskulär bereits beeinträchtigten Patienten (SINCLAIR, 2003).

Diverse Autoren beschrieben bereits die depressive Wirkung von Xylazin auf die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und den Blutdruck (SAGNER et al., 1968; CLARKE und HALL, 1969; KELLER, 1969; FESSL, 1970; BURNS und McMULLAN, 1972; KERR et al., 1972a; KERR et al., 1972b; MUIR et al., 1977; ROHR und SCHATZMANN, 1982; WAGNER et al., 1991; RUTKOWSKI et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; SCHATZMANN, 1995; KERR et al., 1996; LENDL, 2006).

Bei den meisten Tierarten bewirkt Xylazin initial eine kurze Hypertension, welche vermutlich durch die Aktivierung peripherer im Blutgefäßsystem gelegener α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren hervorgerufen wird (RUSKOAHO, 1986). Darauf folgt eine lang anhaltende Hypotension, die einerseits reflektorisch erfolgt, andererseits auch über die Aktivierung zentraler α_2 -Adrenozeptoren vermittelt wird (CLARKE und HALL, 1969; BURNS und McMULLAN, 1972; KERR et al., 1972a; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; LÖSCHER et al., 2002).

Am Herzen bewirkt Xylazin über die Hypertonie eine reflektorische Bradykardie, die vor allem nach intravenöser Applikation von Xylazin meist innerhalb kürzester Zeit eintritt, dann eine maximale Ausprägung erfährt und nach gradueller Abschwächung unterschiedlich lange bestehen bleibt (KERR et al., 1972a).

Beim Pferd induziert Xylazin zu Beginn der Sedierung Erregungsleitungsstörungen am Herzen; meist in Form eines AV-Blockes 2. Grades (KERR et al., 1972a). Bradykardie und Über-

leitungsstörungen in Form von partiellen AV-Blöcken scheinen eine indirekte Folge der peripheren vasopressorischen Effekte zu sein, da letztere eine vagale Stimulation hervorrufen und dadurch eine reflektorische Verlangsamung der Herzfrequenz bewirken. Außerdem scheint Xylazin das Myokard gegenüber Katecholaminen zu sensibilisieren, wodurch der Entstehung von Arrhythmien Vorschub geleistet wird (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992). Es konnte gezeigt werden, dass durch die intravenöse Injektion von Atropinsulfat (5-10 mg nach KELLER 1969 bzw. 0,011 mg/kg KGW nach KERR et al. 1972b) vor der Applikation von Xylazin beziehungsweise während des Auftretens der Arrhythmien diese vermieden werden können (KELLER, 1969; KERR et al., 1972b; LÖSCHER et al., 2002). Die Anwendung von α_2 -Agonisten zusammen mit Atropin hat sich in der Pferdepraxis jedoch als unnötig herausgestellt (SCHATZMANN, 1995).

Wirkungen auf das respiratorische System

Xylazin hat schon an der unteren Dosierungsgrenze einen signifikanten Einfluss auf die Atmung des Pferdes (REITEMEYER et al., 1986) und anderer Tierarten. Beim Rind wurden ein unregelmäßiges Atemmuster und auch häufiger eine biphasische, doppelschlägige, Exspiration nach Applikation von Xylazin beobachtet. Beim Schaf führt Xylazin zur Bronchokonstriktion (CELLY et al., 1997; RANHEIM et al., 2000; KÄSTNER, 2006).

Die Atemfrequenz kann durch Xylazin sowohl durch eine sofortige als auch durch eine verzögerte Reaktion vermindert werden, in einigen Fällen wurde auch eine transiente Erhöhung beobachtet (WITTKKE et al., 1971).

Während der Sedierung mit Xylazin oder einem anderen α_2 -Agonisten wurde nach intravenöser Applikation beim Pferd ein geringer Abfall des Sauerstoffpartialdruckes pO_2 , verbunden mit einem geringen Anstieg des pCO_2 beobachtet (DIETZ und HUSKAMP, 2006; LENDL, 2006).

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Xylazin besitzt bei fast allen Tierarten und auch beim Menschen (SAGNER et al., 1968) eine sekretionshemmende Wirkung auf die Speicheldrüsen, welche etwa zur Hälfte der von Atropin entspricht, bei Rind und Schaf jedoch löst Xylazin Salivation aus (LÖSCHER et al., 2002). SAGNER et al. (1968) vermuten, dass dafür auch eine Hemmung des Schluckreflexes mit verantwortlich ist.

Bei der Ratte hemmt Xylazin die Magensaftsekretion (SAGNER et al., 1968).

Xylazin reduziert die Darmperistaltik und ruft dadurch beim Pferd sehr selten leichte Kolierscheinungen hervor. Bei Wiederkäuern, insbesondere beim Rind, kann es zur Pansenlähmung mit -tympanie führen. Beim Hund und vor allem bei der Katze führt Xylazin wie bereits erwähnt zum Erbrechen (MÜLLER et al., 1969; ABRAM und LEVINGER, 1973; AMEND, 1973; KRAMER, 2006).

Urogenitaltrakt und Endokrinum

Xylazin besitzt eine ausgesprochene uterotone Wirkung, die bei Detomidin und Medetomidin weniger stark ausgeprägt ist (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992). Über eine direkte Stimulation der im Uterus gelegenen α_2 -Rezeptoren kann Xylazin im letzten Drittel der Trächtigkeit beim Wiederkäuer zu einer Frühgeburt führen. Vor allem beim Rind wurden Frühgeburten und Nachgeburtsverhaltungen beobachtet (ROSENBERGER et al., 1968). Außerdem bewirkt Xylazin einen Abfall des FSH (HALL et al., 2001).

Der Xylazin-induzierten Abfall des ADH-Spiegels einerseits sowie die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems andererseits resultiert bei allen Tierarten in einer ansteigenden Produktion verdünnten Urins, die sich klinisch durch eine ausgeprägte Polyurie (BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 2000; DIETZ und HUSKAMP, 2006) manifestiert. Beim Pferd ist ein gesteigerter Harnabsatz vor allem mit dem Abklingen der sedativen Wirkung zu beobachten (LENDL, 2006). Die diuretischen Effekte können beim Pferd bis zu fünf Stunden nach der Applikation eines α_2 -Agonisten anhalten (DIETZ und HUSKAMP, 2006).

Bei Rind und Katze führt Xylazin zu einem Abfall des Insulinspiegels mit daraus resultierender Hyperglykämie (ROSENBERGER et al., 1968; KRAMER, 2006). Beim Rind wurde nach Xylazingabe eine vorübergehende Steigerung des Blut-Glukose-Spiegels auf das zwei- bis sechsfache des Ausgangswertes beobachtet (ROSENBERGER et al., 1968).

Weitere Nebenwirkungen

Beim Pferd tritt sehr häufig Transpiration nach einem typischen Muster vor allem nach Abklingen der Sedierung auf (KRONEBERG et al., 1967). Außerdem wurden nach Xylazinapplikation die für die Applikation von α_2 -Agonisten generell oft beschriebenen Effekte der Mydriasis, der Blepharoptosis und der durch Ausfallen der Thermoregulation bedingten Hypothermie beobachtet (VIRTANEN und MACDONALD, 1985). Nach i.m.- oder s.c.-Applikation von Xylazin wurden Gewebeschädigungen beschrieben (KRONEBERG et al., 1967).

Metabolismus und Elimination

α_2 -Agonisten werden überwiegend in der Leber metabolisiert und über den Urin eliminiert (SCHATZMANN, 1995). Bei pharmakokinetischen Ausscheidungsversuchen mit radioaktiv markiertem Xylazin an Ratten wurden sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe innerhalb des Dosisbereiches von 0,02-10 mg/kg unabhängig von Dosis und Applikationsart etwa 70% renal und 30% fäkal ausgeschieden. Nach 48 Stunden befanden sich noch etwa 2% der verabreichten Menge im Tier (DUHM et al., 1969). Nach intravenöser Gabe zeigte sich innerhalb von Minuten eine Verteilung der Aktivität auf fast alle Körperorgane, bevorzugt aber Niere und Zentralnervensystem. In den darauf folgenden 24 Stunden wurde eine Umverteilung mit besonders hohen Konzentrationen in Pankreas, Schilddrüse, Leber und Kopfdrüsen bei nach wenigen Stunden in der Muskulatur kaum noch vorhandener Konzentration beobachtet. Etwa 90% der harnpflichtigen Metaboliten wurden applikationsart- und dosierungsunabhängig mit einer biologischen Halbwertszeit von 2-3 Stunden ausgeschieden; nach 10-15 Stunden ist die Elimination so gut wie beendet. Es besteht kein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf, da die fäkal eliminierten Metaboliten überwiegend über Leber und Galle in das Darmlumen gelangen.

Bei Ratten wurden etwa 20 verschiedene Metaboliten von Xylazin in Urin und Galle gefunden, darunter als Endstufen anorganisches Sulfat und Kohlendioxid. Etwa 8% der applizierten Substanz wurden nach 24 Stunden unverändert im Harn wiedergefunden (DUHM et al., 1969).

Durch massenspektroskopischen und chromatographischen Vergleich mit synthetischen Standards identifizierten MUTLIB et al. (1992) Metaboliten von Xylazin in hydrolysiertem Pferdeurin. Als Hauptmetabolit identifizierten sie *N*-(2,6-Dimethylphenyl)thioharnstoff, für den sie auch einen Entstehungsweg vorschlugen. Weitere wichtige Metaboliten sind *2*-(4'-Hydroxy-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin, *2*-(3'-Hydroxy-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin und *2*-(2',6'-Dimethylphenylamino)-4-oxo-5,6-dihydro-1,3-thiazin sowie *2*-(2',6'-Dimethylphenylamino)-4-oxo-5,6-dehydro-1,3-thiazin. Diese Metaboliten entstehen ebenfalls bei Inkubation von Xylazin mit Mikrosomen aus der Rattenleber. SPYRIDAKI et al. (2004) identifizierten zusätzlich noch 2 weitere Metaboliten des Xylazins im Pferdeurin, nämlich *2*-(2',6'-Dimethylphenylamino)-4-hydroxy-5,6-dihydro-1,3-thiazin (4-Hydroxy-Xylazin) und *2,6*-Dimethylanilin (2,6-Xylidin oder auch 1-Amino-2,6-dimethylbenzen, ADB), welches auch von PÜTTER und SAGNER (1973) als Intermediärprodukt des Abbaus von Xylazin sowohl konjugiert als auch unkonjugiert im Urin von Kühen nachgewiesen wurde und von ihnen als Hauptweg der Biotransformation vorgeschlagen

wurde. Der Metabolit 2,6-Xylidin entsteht ebenfalls bei der extrahepatischen Metabolisierung einiger Lokalanästhetika wie Xylocain (Lidocain) und wirkt nasal bei Ratten karzinogen (TJÄLVE und LARSSON, 2006). Eine Übersicht der bisher nachgewiesenen Metaboliten von Xylazin im Pferdeurin ist in Abb. 2.3 dargestellt.

Aus der Menge an verschiedenen Metaboliten und aus den Zeitpunkten nach der Applikation, zu denen Xylazin im Gegensatz zu seinen Metaboliten nicht mehr nachweisbar ist, wird deutlich, dass Xylazin im Organismus einer raschen Biotransformation unterliegt und in überwiegender Menge in Form seiner Metaboliten, und zwar hauptsächlich über den Urin, ausgeschieden wird. Die schnelle Elimination erklärt einerseits die relativ kurze Wirkungsdauer bei der klinischen Anwendung (PÜTTER und SAGNER, 1973), andererseits wird deutlich, dass Xylazin selbst und nicht einer seiner Metaboliten die klinisch wirksame Substanz ist.

Toxizität

Die Symptome einer Intoxikation mit Xylazin sind Atemdepression bis zur Atemlähmung, Hypotonie, Hypothermie, kardiale Arrhythmien, Hyperglykämie, Kollaps, Krämpfe, Darmatonie und beim Wiederkäuer Pansenlähmung mit Tympanie. Es wurde über Todesfälle nach Überdosierung von Xylazin berichtet (CLARKE und HALL, 1969). Ein Teil der Symptome lässt sich durch die Gabe von α_2 -Adrenolytika wie Atipamezol, Yohimbin und Tolazolin oder durch Doxapram antagonisieren. Xylazin besitzt keine chronische Toxizität (KRONEBERG et al., 1967).

Antagonisten

Antagonisten des Xylazins sind u.a. die α_2 -Rezeptorantagonisten Atipamezol (Handelsname Antisedan[®] bzw. Revertor[®] Injektionslösung für Hunde), Tolazolin und Yohimbin sowie 4-Aminopyridin (4-AP) und Doxapram (SCHATZMANN, 1995; SINCLAIR, 2003).

Besonders hervorzuheben ist Atipamezol, das parallel zu Medetomidin als spezifischer α_2 -Adrenozeptor-Antagonist zum Zweck der Umkehr der Wirkungen von α_2 -Agonisten entwickelt wurde. Es findet notfallmedizinische Anwendung zur Behandlung hypersensibler Individuen und bei Überdosierung eines α_2 -Agonisten, da es besonders spezifisch bei Atemdepression wirkt. Für die Antagonisierung der kardiopulmonalen Effekte von Xylazin (und Medetomidin) werden meist höhere Dosen benötigt als zur alleinigen Antagonisierung der Sedierung (THOMPSON et al., 1991).

Kontraindikationen

Die Anwendung von Xylazin beim Schwein (siehe 2.2.1), bei Jungtieren unter 6 Wochen Lebensalter, bei Tieren mit respiratorischen Dysfunktionen und anderen Atemwegserkrankungen, bei Tieren mit kardialen Dysfunktionen und Herzproblemen aller Art, bei Schädel-Hirn-Traumata oder Epilepsien ist nicht angezeigt (BURNS und McMULLAN, 1972; BAYER VITAL GMBH, 2006).

Nicht empfohlen wird die Kombination von Xylazin mit Reserpin sowie die Anwendung von Xylazin bei einem vorliegenden *Diabetes mellitus* (EBERT et al., 2002).

Aufgrund der xylazininduzierten beträchtlichen Zunahme der Harnproduktion sollte die Anwendung von Xylazin bei Hypovolämie, Dehydratation oder Harnwegsinfektionen berücksichtigt werden (EBERT et al., 2002).

Die Wirkung von Xylazin auf die quergestreifte Muskulatur kann einerseits bei der Oesophagusobstruktion therapeutisch genutzt werden, andererseits muss genau dieser Effekt nach der Anwendung des Wirkstoffes berücksichtigt werden. So sollten Tiere nach der Anwendung von Xylazin ausreichend lange fasten (DIETZ und HUSKAMP, 2006).

Nachweis von Xylazin im Plasma

Zur Bestimmung von Xylazin aus Körperflüssigkeiten wie Plasma oder Urin wurden in der Vergangenheit Spektrometrie und Dünnschichtchromatographie angewendet. Diese Methoden erwiesen sich jedoch als sehr langsam und nicht ausreichend sensitiv. Aufgrund seines ionischen Charakters und seiner geringen Flüchtigkeit war lange Zeit eine direkte Quantifizierung von Xylazin mittels Gaschromatographie nicht möglich (ALVINERIE und TOUTAIN, 1981). ALVINERIE und TOUTAIN (1981) entwickelten eine aufgrund ihrer Schnelligkeit, Sensitivität und Spezifität für pharmakokinetische Studien geeignete Methode, Xylazin mittels HPLC (engl. *high-performance liquid chromatography*) quantitativ aus dem Plasma nachzuweisen. Diese Methode wurde bereits vielfach modifiziert (AKBARI et al., 1988; KEUKENS und AERTS, 1989; MOORE und OLIVER, 1989; BOLZE und BOULIEU, 1998; NIEDORF et al., 2003) und fand abgeändert auch in der vorliegenden Untersuchung Anwendung.

Chromatographie Der Begriff Chromatographie beschreibt allgemein ein physikalisch-chemisches Verfahren zur Trennung eines Stoffgemisches in seine Komponenten durch unterschiedliche Verteilung seiner Einzelbestandteile zwischen einer stationären und einer mobilen Phase (WIESNER und RIBBECK, 2000).

Das Prinzip der Chromatographie (griech. *chroma* = Farbe und griech. *graphein* = schreiben) wurde erstmals 1901 von dem russischen Botaniker MICHAEL S. TSWETT beschrieben. Er trennte gefärbte pflanzliche Extrakte mittels eines mit fein verteiltem Calciumcarbonat gefüllten Glasröhrchens in verschiedene Chlorophylle und Xantophylle, welche sich als verschiedene, farbige Banden darstellten und die Namensgebung des Verfahrens inspirierten (ACED und MÖCKEL, 1991).

Nach wie vor ist das Grundprinzip der Chromatographie ein Trennprozess durch Transport des zu trennenden Stoffgemisches mittels einer beweglichen Phase über eine stationäre Phase in einer Trennsäule oder einer Ebene. Dabei findet eine unterschiedliche Verteilung der Komponenten zwischen den beiden Phasen statt, die aufgrund von unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten zu einer Auftrennung des Stoffgemisches führt (MEYER, 1992).

Die stationäre Phase kann flächenförmig, säulenförmig, flüssig oder fest sein, die mobile Phase ist entweder flüssig oder gasförmig. Je nach eingesetzten Phasen und deren Wechselwirkungen mit den zu trennenden Stoffen unterscheidet man zwischen

- Adsorptions-Chromatographie
- Verteilungschromatographie
- Gas-Chromatographie
- Ionenaustausch-Chromatographie
- Umkehrphasen-Chromatographie
- Gel-Chromatographie
- Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie

Praktische und unverzichtbare Anwendung finden diese Methoden präparativ in der Produktion zur Isolierung bzw. Reinigung von Substanzen und in der chemischen Analytik, um Stoffgemische in möglichst einzelne Inhaltsstoffe zur Identifizierung oder mengenmäßigen Bestimmung (WIESNER und RIBBECK, 2000).

Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie Die Methode der Flüssig-Chromatographie wurde erstmals von MARTIN und SYNGE (1941) beschrieben. Die HPLC als flüssigkeitschromatographisches Verfahren ist eine Variante der Säulen-Chromatographie und dient der analytischen Trennung oder präparativen Aufbereitung von Substanzen unter hohem

Druck (bis 400 bar) und niedrigen Flussraten (0,1-5 ml pro Minute) des Eluenten über Edelstahlsäulen, die mit feinkörniger (3-5 μm Durchmesser) stationärer Phase gefüllt sind. Die Detektion der getrennten Substanzen erfolgt mittels photometrischer, fluoreszenzphotometrischer oder elektrochemischer Detektoren oder Brechungsindexdetektoren. Der Vorteil der HPLC liegt in der besonders hochauflösenden und raschen Trennung von Pico- und Femtogramm-Mengen, was ihre zunehmend breitere Anwendung begründet (WIESNER und RIBBECK, 2000).

Chromatogramm Die eluierten Substanzen werden von der strömenden mobilen Phase in den Detektor transportiert und durch den Schreiber als Gauß'sche Glockenkurven registriert. Die erhaltenen Signale werden als *Peaks* bezeichnet, liefern qualitative und quantitative Informationen und ergeben in ihrer Gesamtheit das Chromatogramm (MEYER, 1992).

2.2.3 Weitere α_2 -Agonisten

Nach wie vor sind Xylazin, Detomidin, Medetomidin und Romifidin die hauptsächlich in der Veterinärmedizin verwendeten α_2 -Agonisten, während Clonidin in erster Linie in der Humanmedizin verwendet wird, obwohl seine Anwendung beim Tier ebenfalls bereits untersucht wurde (HALL et al., 2001).

Clonidin

Etwa zeitgleich wurde in den 60er Jahren das dem Xylazin chemisch und pharmakologisch sehr ähnliche Clonidin (siehe Abb. 2.4), das Imidazolinderivat *2-[(2,6-Dichlorophenyl)imino]-imidazolidin* (IUPAC), entwickelt. Da Clonidin die Blut-Hirn-Schranke penetriert und durch seine Wirkung auf die α_2 -Rezeptoren im Vasomotorenzentrum des Stammhirns (LÖSCHER, 2002a) direkt den Blutdruck senkt, wird es in der Humanmedizin in erster Linie als Antihypertensivum eingesetzt. Es findet aber auch Anwendung zur Therapie bei chronischem Schmerz bzw. zur Schmerztherapie nach bauchchirurgischen und orthopädischen Eingriffen, zur Intervallbehandlung in der Migräneprophylaxe, bei Angstzuständen, Alkohol- und Opiatentzugerscheinungen, beim Glaukom und als Zusatz bei Allgemeinanästhesien zur Reduktion der zu verabreichenden Menge an Narkotika (KHAN et al., 1999; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; ABDATA, 2005a; PORZIG und HÄUSLER, 2000). Aus humanmedizinischer Sicht gilt die xylazinähnliche sedative Wirkung des Clonidins als unerwünschte Nebenwirkung (VIRTANEN, 1986; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; LÖSCHER, 2002b; PORZIG und HÄUSLER, 2000).

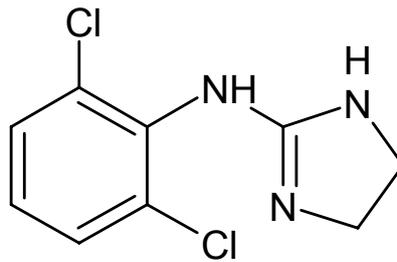


Abbildung 2.4: Strukturformel von Clonidin

Clonidin besitzt die Summenformel $C_9H_9Cl_2FN_3$, die CAS-Nummer 4205-90-7 und eine Molmasse von 230,09. Sein Schmelzpunkt liegt bei $130^\circ C$ (ABDATA, 2005a).

WINTZER et al. (1985) applizierten in einer Studie Pferden und Ponys Clonidin in der Dosierung 10 und 20 $\mu g/kg$ Körpergewicht und erreichten damit eine dem Xylazin (1 mg/kg KGW) vergleichbare Sedierung, die nach 60 Minuten abgeklungen war. Eine Anwendung von Clonidin als Sedativum in der Veterinärmedizin konnte sich jedoch nicht etablieren.

Romifidin

Das Sedativum Romifidin ist eine Weiterentwicklung von Xylazin, gehört zu den Imino-Imidazolen und wurde unter dem Versuchsnamen STH 2130 in erster Linie für die intravenöse Anwendung als Sedativum und Präanesthetikum beim Pferd entwickelt. Romifidin ist ein relativ spezifischer α_2 -Agonist mit geringerer Affinität zu α_1 -Rezeptoren als Xylazin (POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989; HAMMER, 2004).

Chemisch ist Romifidin mit der Summenformel $C_9H_9BrFN_3$ und der CAS-Nummer 65896-16-4 beschreibbar und auch unter dem IUPAC-Namen *2-(2-Brom-6-fluoranilino)-4,5-dihydroimidazol* bzw. dem WHO-Namen *2-(2-Bromo-6-fluoroanilino)-2-imidazolin* bekannt; die Molmasse beträgt 258,09 (ABDATA, 2005d). Seine Strukturformel ist in Abb. 2.5 dargestellt.

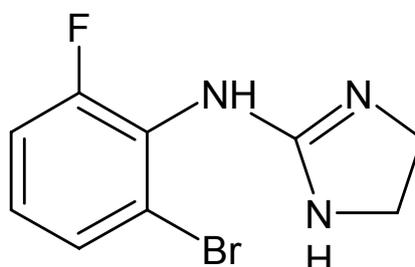


Abbildung 2.5: Strukturformel von Romifidin

Klinische Anwendung findet Romifidin in Form seines Hydrochlorids, welches durch seine CAS-Nummer 65896-14-2 eindeutig identifizierbar ist, mit der Summenformel $C_9H_{10}BrClFN_3$ und einem Molekulargewicht von 294,55 (ABDATA, 2005d). Romifidinhydrochlorid ist als Sedivet® ad us. vet. Injektionslösung zur Anwendung als Sedativum (beim Pferd) der Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica im Handel (ABDATA, 2005d).

Detomidin

Detomidin wurde in den 80er Jahren speziell für Grosstiere entwickelt und ist ein sehr potenter Agonist an prä- und postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren mit hoher Selektivität für α_2 -Rezeptoren (VIRTANEN, 1986; SHORT, 1991; CELLY et al., 1997). VIRTANEN und MACDONALD (1985) beschreiben Detomidin als etwa 40fach potenter und deutlich spezifischer als Xylazin. In Deutschland ist es zur Sedierung und Prämedikation bei Equiden und Rindern zugelassen (ABDATA, 2005b).

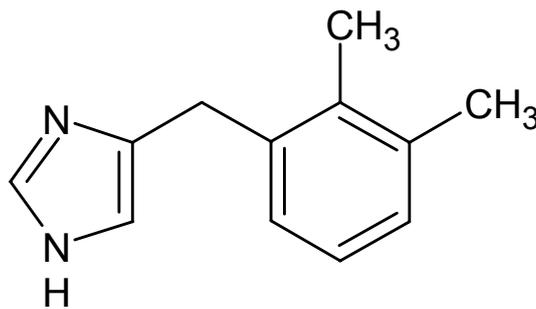


Abbildung 2.6: Strukturformel von Detomidin

Detomidin oder *4-(2,3-Dimethylbenzyl)imidazol* (IUPAC) besitzt die in Abb. 2.6 gezeigte Strukturformel und die CAS-Nummer 76631-46-4. Die Summenformel lautet $C_{12}H_{14}N_2$, die Molmasse beträgt 186,25 und der Schmelzpunkt aus Aceton 114-116° C (ABDATA, 2005b). Detomidin ist in Form seines Hydrochlorids in Deutschland unter dem Handelsnamen Domosedan® zur Sedierung und Prämedikation bei Rindern und Pferden zugelassen (ABDATA, 2005b). Es gilt in der Pferdepraxis als außerordentlich wertvolles Hilfsmittel für die Ruhigstellung aggressiver oder unruhiger Pferde beziehungsweise für die Analgesie und Ruhigstellung vor invasiver Diagnostik und kleineren chirurgischen Eingriffen mit Lokalanästhesie (RICKETTS, 1986).

Medetomidin

Medetomidin ist der neueste α_2 -Adrenozeptor-Agonist und wurde vor allem zum Einsatz bei Hund (RÄIHÄ et al., 1989; SALONEN, 1989; KUUSELA et al., 2000; SINCLAIR, 2003) und Katze (RANHEIM et al., 2000) beschrieben, aber auch bei anderen Tierarten wie z.B. dem Schaf untersucht (MUGE et al., 1994; RANHEIM et al., 2000). Es wirkt über sein d-Enantiomer Dexmedetomidin (JÖCHLE, 1989; KUUSELA et al., 2000; SINCLAIR, 2003) und ist bezüglich seiner analgetischen Wirkung und den Nebenwirkungen Xylazin und Detomidin sehr ähnlich. Jedoch ist die Selektivität von Medetomidin gegenüber α_2 - zu α_1 -Rezeptoren etwa sechs- bis zehnfach höher als die von Xylazin, Clonidin und Detomidin (JÖCHLE, 1989). Somit ist Medetomidin etwa um das Zwanzigfache potenter als Xylazin, da es sowohl zentral als auch peripher eine erhöhte Selektivität für α_2 -Rezeptoren besitzt (EBERT et al., 2002; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992).

VÄHÄ-VAHE (1989) beschrieb Medetomidin als potentes sedatives und analgetisches Agens für den klinischen Gebrauch bei Hund und Katze. Eine mittlere Dosis von 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.m. beim Hund und 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.m. bei der Katze sind dieser Studie nach bei alleiniger Anwendung ausreichend für Untersuchungen und klinische Manipulationen bei Hund und Katze sowie für einfache Operationen beim Hund.

Es besitzt eine höhere Lipophilie als Xylazin (SINCLAIR, 2003), wodurch es rascher ins Gehirn diffundiert und die zentralen Wirkungen schneller eintreten können.

Gleichzeitig zu Medetomidin wurde der spezifische α_2 -Adrenozeptor-Agonist Atipamezol entwickelt, welcher die durch Medetomidin und andere α_2 -Adrenozeptor-Agonisten hervorgerufenen Wirkungen antagonisieren kann. Verschiedene Autoren beschrieben Atipamezol als potenten und selektiven Agonisten sowohl an zentralen als auch an peripheren α_2 -Rezeptoren (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992). Klinische Anwendung erfährt Medetomidin in der Regel beim Hund, weniger häufig auch bei der Katze (SINCLAIR, 2003).

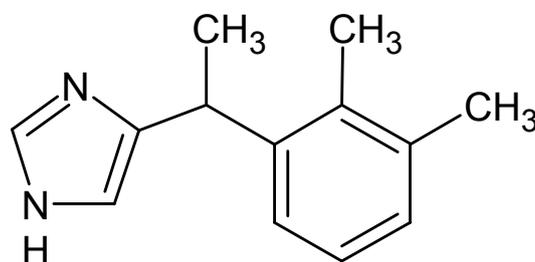


Abbildung 2.7: Strukturformel von Medetomidin

Medetomidin oder *RS-4-[1-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol* (IUPAC) besitzt die CAS-Nummer 86347-14-0, die Summenformel $C_{13}H_{16}N_2$ und die Molmasse 200,28 (ABDATA, 2005c).

Medetomidin ist in Deutschland derzeit nur für die Anwendung bei Hund und Katze zugelassen (ABDATA, 2005c). Medetomidin in einer äquipotenten Dosierung wie Xylazin, oder Detomidin, ruft beim Pferd eine vergleichsweise stärkere und länger anhaltende Ataxie (GROSS, 2001) bzw. ein Niederstürzen (BRYANT et al., 1991) hervor. Aus diesem Grund empfehlen ENGLAND und CLARKE (1996) Medetomidin nicht und BRYANT et al. (1991) nur eingeschränkt für den Gebrauch in der Pferdepraxis.

2.3 Anwendung und klinische Wirkung der α_2 -Agonisten beim Pferd

Der große Vorteil der Anwendung von α_2 -Agonisten beim Pferd liegt in der in Intensität und Dauer von der Dosis abhängigen Sedierung. Dadurch ist eine schnelle und kurze, dem Eingriff in der Tiefe der Immobilisation angepasste Ruhigstellung möglich (LEVIONNOIS, 2007a). Als äquipotent gelten Dosen von 80 μ g Romifidin zu 10 μ g Detomidin zu 1 mg Xylazin pro kg Körpergewicht des Pferdes (DIETZ und HUSKAMP, 2006).

Die kardiovaskulären Effekte der α_2 -Agonisten äußern sich auch beim Pferd vorwiegend in Form von peripherer Vasokonstriktion (ENGLAND et al., 1992; MOSING et al., 2007), welche zu einer vorübergehenden Hypertension und zu einer, selbst in niedriger Dosierung, meist ausgeprägten Bradykardie führt (KERR et al., 1972a; BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; ENGLAND und CLARKE, 1996).

Der Herzschlag verlangsamt sich schnell, meistens innerhalb der ersten Minute nach intravenöser Applikation (ENGLAND und CLARKE, 1996). Eine vergleichende Studie der drei α_2 -Agonisten Detomidin, Medetomidin und Xylazin von MOSING et al. (2007) bestätigt andere Studien (ENGLAND et al., 1992; ENGLAND und CLARKE, 1996; YAMASHITA et al., 2000; GEHLEN et al., 2006) darin, dass von allen dreien Detomidin das kardiovaskuläre System am stärksten beeinflusst, wohingegen Xylazin die kardiovaskulären Parameter am wenigsten und für die kürzeste Dauer verändert. Clonidin zeigte in einer Studie von WINTZER et al. (1985) eine noch geringere Auswirkung als Xylazin auf den Rückgang der Herzfrequenz.

Die Verminderung des Herzschlages kann mit Überleitungsstörungen am Herzen einhergehen. Diese sind meistens atrioventrikuläre (AV), seltener auch sinoatriale Herzblöcke, die

gleichzeitig oder nacheinander auftreten können (MCCASHIN und GABEL, 1975; ENGLAND und CLARKE, 1996). Beim Pferd sind nach Applikation eines α_2 -Agonisten die Veränderungen am Herzen innerhalb der ersten Minuten post injectionem am stärksten ausgeprägt. Danach steigt die Herzfrequenz allmählich wieder an und der Herzblock verschwindet (HALL et al., 2001).

Bei Fohlen in einem Lebensalter von unter 4-6 Wochen kann die Anwendung von α_2 -Agonisten nicht empfohlen werden. In der Neonatalperiode des Pferdes wird die Höhe des Herzzeitvolumens hauptsächlich durch die Herzfrequenz bestimmt, so dass eine durch die Verabreichung von α_2 -Agonisten hervorgerufene Bradykardie massiv die Herzauswurfleistung beeinträchtigt. Aufgrund der geringen Kompensationsmechanismen des juvenilen Kreislaufsystems erhöht eine akute Volumenüberlastung die Gefahr eines Lungenödems (OTTO, 1992).

Als periphere Effekte bei der Anwendung von α_2 -Agonisten beim Pferd wurde auch eine Reduktion der Darmperistaltik aufgeführt (ENGLAND et al., 1992). Aufgrund der Reduktion der normalen Darmmotilität und der Schlundmuskulatur müssen Pferde nach einer Sedierung solange fasten, bis sämtliche Symptome der Sedierung verschwunden sind, da sonst Koliken und Schlundverstopfungen resultieren (DIETZ und HUSKAMP, 2006).

Analgesie

Die Wirksamkeit von Xylazin beim Pferd gegenüber viszeralem Schmerzen übertrifft diejenige starker Analgetika vom Morphintyp und eignet sich daher hervorragend für die Sedierung von Patienten mit Kolik (LOWE und HILFIGER, 1986; HOLLAND, 1990; DAUNT und STEFFEY, 2002; EDNER et al., 2007). Dabei gilt es allerdings im Folgenden zu berücksichtigen, dass durch die analgetische und bradykarde Wirkungen des α_2 -Agonisten eine Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten maskiert werden kann.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die kaudale epidurale Anwendung von Xylazin gegenüber der Anwendung von Lidocain beim Pferd einige Vorteile bietet (LEBLANC und EBERHART, 1990). So werden im Vergleich zu Lidocain bei der kaudalen Epiduralanästhesie mit Xylazin kleinere Injektionsvolumina benötigt. Die Verabreichung von 0,17 bis 0,22 mg Xylazin/kg KGW im Vergleich zu 0,45 mg Lidocain/kg KGW erfordert durch die längere Wirkungsdauer von Xylazin im Vergleich zu Lidocain keine Nachdosierung. Außerdem sind unter Xylazin-Einfluss Ataxien in der Hinterhand weniger ausgeprägt. Der genaue Mechanismus der Wirkung ist unklar, jedoch werden vermutlich selektiv die sensorischen Neurone

im Rückenmark inhibiert, da keine nennenswerten systemischen Wirkungen von Xylazin zu verzeichnen sind (LEBLANC und EBERHART, 1990). Besonders bewährt hat sich die epidurale Anwendung von Xylazin bei der Behandlung des Rektum-Prolapses. Sie ermöglicht aber auch diverse chirurgische Eingriffe im rektovaginalen Bereich (LEBLANC und CARON, 1990).

sedativ-analgetische Prämedikation vor Allgemeinnarkosen und Injektionsanästhesie

Nach einer Narkoseeinleitung durch die intravenöse Verabreichung von 1 mg Xylazin pro kg KGW i.v., gefolgt von 2 mg Ketamin/kg KGW i.v. zum Ablegen (YOUNG et al., 1993) oder durch die intravenöse Verabreichung von 1,1 mg Xylazin pro kg KGW mit 0,04 mg Diazepam pro kg KGW und 2,2 mg Ketamin pro kg KGW (KERR et al., 1996) kann bei Pferden eine Allgemeinanästhesie vorgenommen werden. Diese kann in Form einer Inhalationsnarkose oder einer totalen intravenösen Anästhesie vorgenommen werden. Xylazin verhindert hierbei die sonst durch das dissoziative Anästhetikum Ketamin hervorgerufenen klonisch-tonischen Krämpfe (BENSON und THURMON, 1990), während Ketamin durch seine aktivierende Wirkung auf den Sympathikus die durch Xylazin hervorgerufenen, depressiv-vagotonen Effekte abmildert (KERR et al., 1996).

Die Applikation von Xylazin und Ketamin wird beim Pferd auch zur Kurzzeit-Anästhesie vorgenommen. Dabei wird nach intravenöser Verabreichung von 1,1 mg Xylazin/kg KGW, gefolgt von 2,2 mg Ketamin/kg KGW eine hervorragende Analgesie, verbunden mit einer leichten Anästhesie, erzielt (MUIR et al., 1977).

Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)

Neben der intravenösen Narkoseeinleitung mit Xylazin und Ketamin kann auch die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie über ein intravenöses Regime erfolgen. Von GREENE et al. (1986) wurde beim Pony eine intravenöse Dauertropfinfusion einer Mischung aus Xylazin, Guaifenesin und Ketamin zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei minimaler kardiodepressiver Wirkung beschrieben. YOUNG et al. (1993) zeigten, dass auch beim Pferd eine Infusionslösung aus Xylazin, Guaifenesin und Ketamin eine zuverlässige Allgemeinanästhesie bewirkt. Dabei kann die Infusionsgeschwindigkeit der benötigten Anästhesietiefe entsprechend angepasst werden. Ein Vorteil in der Verwendung von Xylazin liegt darin, dass die Menge an Guaifenesin, einem zentralen Muskelrelaxans, reduziert werden kann (HUBBELL et al., 1980), da Xylazin ebenfalls muskelrelaxierend wirkt. Dabei wird für diesen sogenannten ‚Triple Drip‘ die Verwendung von 500 ml Guaifenesin 5%, 1 g Keta-

min und 250 mg Xylazin empfohlen (BENSON und THURMON, 1990; SCHATZMANN, 1995). Gerade unter Feldbedingungen hat sich diese Kombination für elektive Eingriffe beim Pferd bewährt (BENSON und THURMON, 1990; YOUNG et al., 1993; SCHATZMANN, 1995).

postanästhetische Sedierung

Werden Pferde vor Inhalationsnarkosen mit einem α_2 -Agonisten sedativ prämediziert, so ist dessen Wirkung in der postoperativen Phase nicht mehr vorhanden (SCHATZMANN, 1995). Gerade nach Inhalationsnarkosen mit dem schnell abflutenden Inhalationsanästhetikum Isofluran besteht die Gefahr von postoperativen Problemen durch eine zu kurze Aufwachphase, da zu früh eintretende Aufstehversuche zu schweren Verletzungen führen können, die möglicherweise zum Verlust des Pferdes führen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine postanästhetische intravenöse Sedierung nach Inhalationsanästhesie mit einem α_2 -Agonisten das Aufstehverhalten von Pferden deutlich verbessert. Durch die postanästhetische Verabreichung von 0,02 mg Romifidin pro kg KGW oder 0,2 mg Xylazin pro kg KGW (BIENERT et al., 2003) wird beim Pferd die Anzahl der Aufstehversuche gesenkt und das Aufstehen erfolgt koordinierter (GLITZ et al., 2001; BIENERT et al., 2003).

Vergleich der α_2 -Adrenozeptor-Agonisten beim Pferd

Die α_2 -Agonisten Clonidin, Xylazin, Detomidin, Medetomidin und Romifidin rufen beim Pferd neben der Sedierung primär Ataxie und eine Absenkung kardiovaskulärer Funktionen hervor (KERR et al., 1972a; JÖCHLE und HAMM, 1986; BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; ENGLAND und CLARKE, 1996; FREEMAN und ENGLAND, 2000; HALL et al., 2001). Die derzeit in Deutschland für die Anwendung bei Equiden zugelassenen α_2 -Agonisten Xylazin, Detomidin und Romifidin unterscheiden sich im Wesentlichen in ihrer Wirkzeit, im Grad der von ihnen hervorgerufenen Ataxie und im Grad der Schmerzausschaltung (ENGLAND et al., 1992; SCHATZMANN, 1995; MOENS et al., 2003; IONITA et al., 2007). IONITA et al. (2007) postulieren als Ursache für diese Unterschiede eine unterschiedliche Affinität der α_2 -Agonisten zu den α_2 -Rezeptor-Subtypen, was jedoch im Gegensatz zu Ergebnissen einer Studie von SCHWARTZ und CLARK (1998) steht, welche besagen, dass sich die α_2 -Rezeptoragonisten Detomidin, Medetomidin und Xylazin hinsichtlich ihrer Affinität zu den vier pharmakologisch definierten α_2 -Isotypen nicht unterscheiden.

In äquipotenten Dosierungen im mittleren Dosisbereich (80 μ g/kg Romifidin zu 1 mg/kg Xylazin und 20 μ g/kg Detomidin nach ENGLAND und CLARKE (1996); MOENS et al. (2003)) hat Xylazin beim Pferd mit 30 Minuten die kürzeste Wirkungsdauer (LOWE und HILFIGER,

1986; SCHATZMANN, 1995; ENGLAND und CLARKE, 1996; KERR et al., 1996; MOENS et al., 2003), während Detomidin und Romifidin mindestens doppelt so lange wirken (ENGLAND und CLARKE, 1996; IONITA et al., 2007).

Außerdem unterscheiden sich die drei Sedativa hinsichtlich der von ihnen hervorgerufenen Ataxie. Romifidin wirkt am wenigsten ataktisch, Xylazin mittelgradig, Detomidin ruft eine starke Ataxie hervor (ENGLAND et al., 1992). Abgesehen von Ataxie und Wirkungsdauer unterscheiden sich die drei Sedativa hinsichtlich ihrer weiteren Wirkungen jedoch kaum. Es gibt Hinweise, dass Romifidin und Detomidin stärker antinozizeptiv wirken als Xylazin, der analgetische Effekt von Detomidin klingt jedoch relativ schnell ab, während der sedative Effekt vergleichsweise lange besteht (LOWE und HILFIGER, 1986).

Weiterhin ist die Kopftiefhaltung unter Xylazineinfluss weniger stark ausgeprägt als bei Detomidin (LOWE und HILFIGER, 1986), eine Tatsache, die eher für die Verwendung von Xylazin zur Gebissbehandlung beim Pferd spricht. Bei männlichen Pferden ist der Penisprolaps nach Xylazingabe bedeutend ausgeprägter als bei Detomidin (LOWE und HILFIGER, 1986).

Zur Sedierung des Pferdes wird Xylazin in einer Dosierung von 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht intravenös (BAKER und ALLEN, 2002), Detomidin in einer Dosierung von 20-40µg/kg Körpergewicht intramuskulär oder intravenös bzw. 10 mg/kg i.v. (BAKER und ALLEN, 2002) und Romifidin in einer Dosierung von 40-80µg/kg Körpergewicht intravenös empfohlen (LOWE und HILFIGER, 1986; BARTMANN et al., 2002).

2.4 Morphologische und funktionelle Unterschiede zwischen den Equiden

Der Gattung *Equus* aus der Familie der Equidae (Ordnung: Perissodactyla) gehören sechs Arten mit 15 Unterarten sowie die beiden Haustierformen Hauspferd, *Equus caballus* und Hausesel, *Equus asinus*, an. Im einzelnen sind dies Wildpferd *Equus przewalskii*, Wildesel, *Equus africanus*, Halbesel, *Equus hemionus*, Steppenzebra, *Equus quagga*, Bergzebra, *Equus zebra* und Grevy-Zebra, *Equus grevyi* (KLINGEL, 1987). Kreuzungen der Arten sind möglich, deren Nachkommen sind jedoch meist steril (WIESNER und RIBBECK, 2000; DISTL, 2001).

2.4.1 Pferd

Das Hauspferd *Equus caballus* unterscheidet sich von den anderen Equiden im Wesentlichen morphologisch durch Kastanien an allen 4 Extremitäten, einen von der Wurzel an

behaarten Schweif, kurze Ohrmuscheln und das Vermögen, sich durch Wiehern zu äußern. Aus dem Wildpferd entstanden im Lauf der Zeit durch die Domestikation viele Pferderassen, die sich durch ihr Äußeres und auch durch ihren Verwendungszweck erheblich unterscheiden.

Der ursprünglich aus dem Etschtal in Südtirol stammende, heute in Bayern weit verbreitete Haflinger wird unter den verschiedenen Pferderassen als eine der wenigen neben seiner Nutzung als Zug- und Reitpferd auch als Tragtier verwendet (DISTL, 2001).

Der Fuchs mit hellem Langhaar wurde nach Bayern eingeführt, um zwischen den Weltkriegen den rasch wachsenden Bedarf des Militärs an Lasttieren zu decken und bewährt sich auch heute noch bei der Gebirgstruppe der deutschen Bundeswehr als Tragtier in schwierigem, alpinem Gelände (NOREISCH und BARTMANN, 2005).

2.4.2 Esel

Die domestizierte Spezies Esel (*Equus asinus*) zeichnet sich durch einen schweren Kopf, lange Ohren, Stehmähne und einen Quastenschwanz aus. Widerriststreifen und Aalstrich bilden bei den Abzeichen das für den Esel typische Esel- oder Schulterkreuz. Esel werden nach wie vor in vielen Gebieten der Erde als Arbeitstier eingesetzt. Als geländegängiges Transportmittel sind sie dem Kraftfahrzeug und dem Pferd deutlich überlegen. Die weltweite Eselpopulation wird auf einen Bestand von 50 Millionen geschätzt (FAO, 2004; MATTHEWS und DIJK, 2004). In Europa sind Esel vor allem in den Mittelmeerländern weit verbreitet (DISTL, 2001).

Hausesel sind durch ihre Abstammung vom Wildesel außerdem ausgezeichnet an ein arides Klima angepasst und können in Gegenden gehalten werden, in denen Pferde nicht überleben. Ein Grund dafür ist ihre Fähigkeit, selbst nach einer Dehydratation von 20% ihr Blutvolumen und adäquate Kreislaufverhältnisse noch aufrechtzuerhalten (YOUSEF et al., 1970). Nach reduzierter Verfügbarkeit von Tränke können sie bei Wasserangebot im Vergleich zu Pferden schneller wieder rehydrieren. Außerdem sind Esel in der Lage, sehr viel höhere Schwankungen der Umgebungstemperatur stressfreier zu tolerieren als Pferde.

Durch die vom Pferd abweichenden physiologischen Verhältnisse im Wasserhaushalt wird die Verteilung von Medikamenten, auch von Anästhetika, beeinflusst. Einige Medikamente werden von Eseln schneller metabolisiert, was ihre im Vergleich zum Pferd viel kürzere Wirkungsdauer erklärt (MATTHEWS und TAYLOR, 2000).

2.4.3 Maultier und Maulesel

Das Maultier (engl. *mule*) entsteht durch die Kreuzung eines Eselhengstes mit einer Pferdестute und ist morphologisch pferdeähnlicher, während der durch die Anpaarung zwischen Pferdehengst und Eselstute entstehende Maulesel (engl. *hinny*) kleiner als das Maultier und morphologisch eselähnlicher gestaltet ist (HUTCHINS, 1983; MCDONNELL, 1998).

Beide durch die genannten Kreuzungen resultierenden Hybriden sind fast immer unfruchtbar, da das Hauspferd 64 (=2n), der Esel hingegen nur 62 (=2n) Chromosomenpaare besitzt. Somit besteht der diploide Chromosomensatz der daraus resultierenden Hybriden aus 63 (=2n) Chromosomenpaaren (ELDRIDGE und BLAZAK, 1976). Männliche Maultiere sind bedingt durch eine Azoospermie immer steril (HUTCHINS, 1983; BENIRSCHKE und RYDER, 1985; JONES und JOHNSEN, 1985; DISTL, 2001). Der Sexualzyklus des weiblichen Maultieres ist im Vergleich zu dem des weiblichen Pferdes unregelmäßiger, obwohl der Genitaltrakt vollständig angelegt ist (BARTMANN et al., 2007).

In seltenen Fällen wurde bei weiblichen Maultieren die Aufzucht eines Fohlens beschrieben (JONES und JOHNSEN, 1985; CHANDLEY, 1988; VON GUGELBERG und BÄHLER, 1994), ein wissenschaftlicher Nachweis der genetischen Abstammung wurde jedoch nur einmal dokumentiert (BENIRSCHKE und RYDER, 1985; RYDER et al., 1985).

Die Maultierzucht durch den Menschen ist bereits seit über 3.000 Jahren belegt (VON GUGELBERG und BÄHLER, 1994; VON DEN DRIESCH und PETERS, 2003). Die Gesamtpopulation von Maultieren weltweit wird auf 15 Millionen geschätzt (FAO, 2004).

Das Maultier ist größer als der Maulesel und dadurch auch wesentlich belastbarer. Es kann als äußerst trittsicheres Tragtier Lasten über 100 kg tragen und findet heutzutage unter anderem in Deutschland und in der Schweiz militärische Verwendung (NOREISCH und BARTMANN, 2005), wird aber auch zunehmend als Freizeittier genutzt. Maultiere können Hitze und Kälte besser ertragen als Pferde und zeichnen sich besonders durch ihrer Langlebigkeit, ihre Besonnenheit in Gefahrensituationen und ihre außerordentliche Robustheit aus (VON GUGELBERG und BÄHLER, 1994; REICHMANN, 2001).

2.5 Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Pferd, Esel und Maultier

Es ist bekannt, dass Esel und Maultiere nicht die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Pferde zeigen (LEVIONNOIS, 2007a; COAKLEY et al., 1999).

Nach wie vor gibt es kaum Daten oder Vergleichsstudien bezüglich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Medikamenten bei Esel und Maultier, weshalb für diese Equiden meist die für das Pferd empfohlenen Arzneimitteldosierungen Anwendung finden (COAKLEY et al., 1999).

Unterschiede bezüglich der Verteilung und des Metabolismus im Vergleich zum Pferd wurden für verschiedene Antibiotika (HORSPPOOL und MCKELLAR, 1990; HORSPPOOL et al., 1994) und Antiphlogistika (MEALEY et al., 1997) nachgewiesen. In einer Studie von COAKLEY et al. (1999) wurden pharmakokinetische Parameter für Flunixin-Meglumin vergleichend zwischen Pferd, Esel und Maultier untersucht. Dabei wurden signifikante Unterschiede der Mittleren Verweilzeit (MRT) zwischen Pferd und Maultier gegenüber dem Esel ermittelt.

Anästhetika Eine Übersicht der bei Eseln und Maultieren eingesetzten Anästhetika wird von MATTHEWS et al. (1997) vorgelegt. Diejenige Anästhesie mit Ketamin und Xylazin, die beim Pferd bewährt ist, wurde bei Maultieren und Eseln als nicht zufriedenstellend bezeichnet (MATTHEWS et al., 1994). Es wurden bei gleicher Dosierung unterschiedliche Erholungszeiten für Maultier, Mammutesel und Pferd beschrieben (MATTHEWS et al. 1992a; 1992b). Die Pharmakokinetik von Guaifenesin und Ketamin unterscheidet sich nachweislich bei Esel und Maultier von der des Pferdes (MATTHEWS et al. 1994; 1997). Die Clearance von Ketamin ist beim Esel, gefolgt vom Maultier, im Vergleich zum Pferd beschleunigt. Esel metabolisieren Guaifenesin zwar schneller als Pferde, benötigen aber zum Ablegen eine geringere Dosis als Pferde.

Für die Sedierung von Esel und Maultier empfiehlt SCHATZMANN (1995) eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht Xylazin intravenös. Klinisch hat die für Pferde gewöhnliche Dosis Xylazin beim Maultier jedoch eine nicht so ausgeprägte Sedierung zur Folge (MATTHEWS et al., 1994). Laut LEVIONNOIS (2007a) wird die Kinetik der meisten sedativen Wirkstoffe nicht beeinträchtigt, jedoch empfiehlt sich eine um 30-40% erhöhte Dosis des jeweiligen α_2 -Agonisten, um eine dem Pferd vergleichbare Wirkung zu erzielen. Es liegen aber für den Wirkstoff Xylazin keine entsprechenden experimentellen Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Esel und Maultier vor.

3 Material und Methoden

Die Untersuchungen zur Eliminationskinetik von Xylazin nach einmaliger intravenöser Applikation teilten sich in einen Vor- und einen Hauptversuch sowie insgesamt in einen klinischen und einen analytischen Teil.

Der Vorversuch an 2 Tieren, die nicht für den Hauptversuch verwendet wurden, diente klinisch der Untersuchung der Praktikabilität des Versuchsaufbaus und der endgültigen Etablierung des Scores zur Beurteilung der Sedationstiefe. Die entnommenen Plasmaproben des Vorversuches dienten der Etablierung der Probenaufbereitungs- und Analysemethoden und der Überprüfung der gewählten Blutentnahmezeitpunkte.

Im Hauptversuch wurden 18 Tiere in 3 Gruppen untersucht und die gewonnenen Plasmaproben mit der im Vorversuch entwickelten HPLC-Methodik im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München analysiert und quantifiziert.

3.1 Versuchsaufbau

Neben den pharmakokinetischen Parametern sollten auch die pharmakodynamischen Daten von Xylazin im tierartlichen Vergleich unter Praxisbedingungen ermittelt werden. Da sie als tierärztliche Behandlung verhältnismäßig gut zu standardisieren und damit zu vergleichen ist, bot sich die Durchführung einer Gebissuntersuchung und -korrektur bei den Probanden an. Zusätzlich wurde allen Tieren ein Mikrochip in die linke Halsseite implantiert.

Die Blutprobenentnahme für die pharmakokinetischen Untersuchungen fand im Rahmen der klinischen Behandlung zu festgelegten Entnahmezeiten statt. Zeitgleich wurden klinische Messdaten für die Bewertung der Pharmakodynamik erhoben. Individuell wurde beurteilt, ob die Sedationstiefe in der gewählten Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht i.v. ausreichend für die vollständige Durchführung der Gebisskorrektur bei dem jeweiligen Probanden war.

Den für die Pharmakodynamik von Xylazin repräsentativen Einzelparametern wurden Score-Punkte zugeordnet und entsprechend der jeweiligen Messzeitpunkte addiert. Basierend auf der Summe der Punkte der einzelnen Parameter wurde unter Berücksichtigung des individuellen Sedationsgrades der einzelnen Probanden ein Bewertungsschema zur Beurteilung der Sedationstiefe ausgearbeitet, welches einen tierartigen Vergleich der Pharmakodynamik von Xylazin ermöglicht und den Sedationsgrad der Probanden zum korrespondierenden Messzeitpunkt wiedergibt.

Unabhängig von der pharmakodynamischen Bewertung wurde die Pharmakokinetik von Xylazin anhand der durch die analysierten und quantifizierten Plasmaproben erhaltenen Plasmaspiegelverläufe berechnet und ausgewertet.

3.2 Klinischer Teil

Der klinische Teil der Studie wurde im Einsatz- und Ausbildungszentrum für Gebirgstragtierwesen EAZ 230 der Deutschen Bundeswehr in Bad Reichenhall durchgeführt.

3.2.1 Substanz und Dosierung

Eine ausreichende Menge an Rompun® 2% der Chargennummer *KP04ET5* (verwendbar bis 09/2008) wurde von der Firma Bayer Vital GmbH zur Verfügung gestellt. Die für alle Tiere verwendete Dosierung 0,6mg Xylazin pro kg Körpergewicht ist die geringste vom Hersteller empfohlene Dosierung¹ für die intravenöse Sedierung des Pferdes bei erhaltenem Standvermögen für nicht sehr schmerzhaft Eingriffe (BAYER VITAL GMBH, 2006). Diese Dosis ist beim Pferd für eine durchschnittliche Gebisskorrektur in der Regel ausreichend.

3.2.2 Auswahlkriterien der Probanden und allgemeine Daten

Da in dieser Studie die tierartlich unterschiedliche Wirkung von Xylazin beim Maultier auch im Vergleich zum Pferd untersucht werden sollte, wurden als Probanden 6 männliche Haflinger (Hm), 6 weibliche (Mw) und 6 männliche Maultiere (Mm) ausgewählt. Da in dem Bestand ausschließlich Haflingerwallache gehalten wurden, war die Bildung einer vierten Gruppe mit weiblichen Haflingern nicht möglich. Die allgemeinen Daten der Probanden

¹(0,6-1,0 mg Xylazin/kg KGW entsprechend 3-5 ml Rompun® 2% pro 100kg KGW intravenös, BAYER VITAL GMBH 2006)

sind in Tabelle 3.2 aufgelistet. Unter Berücksichtigung von Tierart, Geschlecht, Alter und Gewicht wurden für die Studie nur Tiere ausgewählt, die eine gering- bis mittelgradige Gebisskorrektur benötigten. Dabei betrug das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe Hm 483 kg, in der Gruppe Mw 510 kg und in der Gruppe Mm 453 kg. Der Altersdurchschnitt lag in den Gruppen Hm und Mm bei 12 Jahren. In der Gruppe Mw lag der Altersdurchschnitt bei 22 Jahren. Berücksichtigt man die beiden Maultierstuten aus dem Vorversuch, so liegt bei den weiblichen Maultieren dieser Studie das durchschnittliche Gewicht bei 475 kg, das durchschnittliche Alter bei 21 Jahren.

Alle Probanden wurden seit mindestens 2 Jahren unter den gleichen Haltungs-, Arbeits- und Fütterungsbedingungen in den Stallungen des Einsatz- und Ausbildungszentrums für Gebirgstragtierwesen EAZ 230 in Bad Reichenhall gehalten, waren klinisch allgemein gesund und wurden regelmäßig als Tragtiere eingesetzt.

Die Tiere wiesen alle einen physiologischen Ernährungs- und Pflegezustand auf und wurden regelmäßig entwurmt. Außerdem waren alle Probanden gegen Influenza, EHV, Tollwut und Tetanus geimpft.

Die Haltung erfolgte überwiegend in Gruppenhaltung in entsprechend den Leitlinien Pferdehaltung (BMELV, 1995; TVT, 2005) ausgestatteten Freiläufen (NOREISCH und BARTMANN, 2005). Die verbleibende Zeit wurden die Tiere aufgestellt oder gearbeitet.

Alle Probanden erhielten Futter in Form einer entsprechend den Listen der deutschen Landwirtschaftsgesellschaft berechneten Heu-Hafer-Ration (DLG, 2007) beziehungsweise Heuergänzungsfutter supplementiert durch vitaminisiertes Mineralfutter (KAMPHUES et al., 1999).

Bei allen Probanden wurden zur Überprüfung der Organengesundheit mit besonderer Berücksichtigung der Leber- und Nierenfunktion die in Tab. 3.1 aufgelisteten Blutparameter aus Serum und Plasma bestimmt. Damit konnte sichergestellt werden, dass die Probanden zum Zeitpunkt der Probenentnahme auch labordiagnostisch allgemein gesund waren und Beeinträchtigungen der Kinetik von Xylazin durch Stoffwechselstörungen und Organschädigungen somit ausgeschlossen werden können.

Tabelle 3.1: Im Vor- und Hauptversuch überprüfte Blutparameter

Kleines Blutbild		Organfunktion	
Erythrozyten	MCV	Creatinin	Bilirubin
Hämoglobin	MCHC	Harnstoff	GPT
Hämatokrit	Leukozyten	Harnsäure	γ-GT
MCH	Thrombozyten	CK	GLDH
		GOT/ASAT	AP
		Gesamteiweiß	

Tabelle 3.2: Allgemeine Daten der Probanden

Gruppe	Tiernummer	Gewicht ¹	Alter ²	Geschlecht	Tierart
Vorversuch	1	320kg	16	weiblich	Maultier
	2	420kg	19	weiblich	Maultier
Gruppe Mw	I	640kg	21	weiblich	Maultier
	II	560kg	22	weiblich	Maultier
	III	540kg	24	weiblich	Maultier
	IV	480kg	26	weiblich	Maultier
	V	380kg	17	weiblich	Maultier
	VI	460kg	23	weiblich	Maultier
Gruppe Mm	VII	440kg	15	männlich	Maultier
	VIII	420kg	14	männlich	Maultier
	IX	440kg	17	männlich	Maultier
	X	600kg	6	männlich	Maultier
	XI	400kg	5	männlich	Maultier
	XII	420kg	14	männlich	Maultier
Gruppe Hm	A	520kg	10	männlich	Haflinger
	B	500kg	20	männlich	Haflinger
	C	520kg	10	männlich	Haflinger
	D	420kg	12	männlich	Haflinger
	E	460kg	12	männlich	Haflinger
	F	480kg	6	männlich	Haflinger

3.2.3 Vorbereitung der Probanden

Die am Vortag gewogenen Tiere wurden am Morgen des jeweiligen Behandlungstages aus ihren Stallungen einzeln in einen separaten Untersuchungsraum geführt. Nach einer kurzen Eingewöhnungszeit erfolgte innerhalb von 15 Minuten eine klinische Allgemeinuntersuchung und die Basisbewertung der in Abschnitt 3.2.7 aufgeführten Parameter, während die Tiere von einer Hilfsperson mit Halfter und Führzügel gehalten wurden.

¹gerundet

²in Jahren

Anschließend wurde die Haut über der linken Vena jugularis externa mit einem Einwegrasierer (Wilkinson Sword GmbH, Solingen) rasiert und mit einem alkoholischen Hautdesinfektionsmittel (Octeniderm[®], Schülke und Mayr, Norderstedt) desinfiziert.

Schließlich wurde ein Venenverweilkatheder (Braunüle MT[®] Luer Lock steril, Größe 4/G 12, Stichlänge 8cm, Braun Melsungen AG, Melsungen) mit kopfwärts gerichteter Spitze in die linke V. jugularis externa gelegt und mit dem dazugehörigen Luer-Verschluss-Stopfen verschlossen. Die Braunüle wurde mit einem nicht resorbierbarem Faden an der Haut über der V. jugularis externa fixiert. Die Entnahme der Proben für die Nullwerte wurde wie in 3.2.6 beschrieben durchgeführt.

3.2.4 Dosierung und Applikation von Xylazin

Rompun[®] 2% wurde in der Dosierung 0,6 mg Xylazin pro kg Körpergewicht des Probanden in eine sterile 20 ml-Einwegspritze aufgezogen und über den Venenverweilkatheter langsam innerhalb von 10 Sekunden appliziert. Anschließend wurde durch mehrfache Aspiration von Blut gespült, um ein Verbleiben von Resten der Substanz in Katheter oder Spitze weitestgehend auszuschließen.

3.2.5 Klinische Behandlung

Direkt nach der Xylazin-Applikation wurde vor Beginn der Zahnsanierung allen Tieren nach chirurgischer Vorbereitung und Applikation eines Lokalanästhetikums (5 ml Lidocain[®] 2%, BelaPharm GmbH und CoKG, Vechta) ein Mikrochip in die linke Halsseite im Bereich des M. splenius capitis implantiert.

Danach wurde den Probanden etwa 5 Minuten nach der Xylazin-Applikation ein Maulgatter eingesetzt und unter optischer Kontrolle unter Ausleuchtung durch Schleifen der Haken (Exsuperantien) und Kanten und - wenn angezeigt - Schleifen der Schneidezähne die erforderlichen Gebisskorrekturen durchgeführt. Diese dauerten in allen Fällen maximal 10 Minuten, so dass 15 Minuten nach Versuchsbeginn die klinische Behandlung abgeschlossen war.

3.2.6 Vorgehensweise bei der Entnahme der Plasmaproben und gewählte Entnahmezeitpunkte

Die einzelnen Probenentnahmezeitpunkte sind in Tabelle 3.3 aufgeführt. Pro Messzeitpunkt wurden aus dem Venenverweilkatheter ca. 10 ml Blut in ein bereits mit Tiernummer und Entnahmezeitpunkt beschriftetes, direkt vor der Entnahme eröffnetes EDTA-Plasmaröhrchen

(BD Vacutainer, K2E 18 mg, PLUS, 10 ml, 16x100 mm) entnommen, wobei darauf geachtet wurde, vor der Entnahme der jeweiligen Probe die Braunüle durch das Herauslaufenlassen von etwas Blut freizuspülen und das Probenröhrchen schräg in einem Winkel von ca. 45° zum Blutstrahl zu halten, um eine ausreichende Vermischung des Blutes mit dem Antikoagulanzen sicher zu stellen.

Tabelle 3.3: Entnahmezeitpunkte der Plasmaproben

Nullwert	
(Minuten post applicationem)	
1. Stunde	2, 5, 10, 15, 30, 45, 60;
2. Stunde	75, 90, 105, 120;
3. Stunde	180;
4. Stunde	240;
8. Stunde	480;
bei einigen Tieren zusätzlich noch nach 24h	

3.2.7 Erhebung der Daten für den klinischen Score

Die Erhebung der klinischen Parameter erfolgte jeweils zu den Zeitpunkten der Plasmaprobenentnahmen in der im Folgenden angegebenen Reihenfolge, wobei jedoch nur bis zur Entnahme der 60-Minuten-Probe eine Bewertung aller Kriterien sinnvoll war. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Tiere aus dem Behandlungsraum in den benachbarten Stallbereich geführt und in mit Papierschnitzeln eingestreuten Boxen aufgestellt.

- Standvermögen
- Verhalten
- Kopfhaltung (anhand charakteristischer Knochenpunkte)
- Ohrtonus/Ohrenspiel
- Hängegrad, Zittern und Öffnungsgrad der Unterlippe
- Herzfrequenz (Auskultation mit Phonendoskop)
mit Beurteilung von Intensität, Rhythmus, Abgesetztheit/Regel- und Gleichmäßigkeit der Herztöne sowie Überprüfung auf etwaige Herzgeräusche
- Sensibilität am Ohrrand
- Körpertemperatur (rektal) mit Digitalthermometer

- Atemfrequenz und -typ /Regel- und Gleichmäßigkeit, Atemqualität, Atemgeräusche
- individuelle Reaktion auf akustischen Reiz
- individuelle Reaktion auf optischen Reiz
- Transpiration
- Schmerzreiz (Kneifen in die Pectoralis-Muskulatur)
- bei männlichen Tieren: Grad des Penisprolapses
- Harnabsatz
- Sonstige Auffälligkeiten

Standvermögen

Es wurde beurteilt, wie die Tiere die Gliedmaßen belasteten, beispielsweise alle 4 Gliedmaßen gleichmäßig, oder entlasteten, beispielsweise durch Schildern, Trippeln oder Scharren. Zusätzlich wurden Koordinationsstörungen von leichtem Schwanken in der Hinterhand bis zur Ataxie sowie ein Einknicken oder Überkreuzen von Gliedmaßen dokumentiert.

- Grad 0:** alle 4 Gliedmaßen werden gleichmäßig belastet/entlastet;
auch in Form von Trippeln oder Scharren
- Grad 1:** breitbeiniges oder unsicheres Stehen in der Vorderhand,
leicht schwankendes Schildern
- Grad 2:** schwankende Bewegungen v.a. der Hinterhand, Hinterhand über Kreuz
- Grad 3:** generelle Ataxie mit starken Gleichgewichtsstörungen

Verhalten

Zusätzlich bewertet wurde, ob die Tiere sich generell ruhig oder unruhig verhielten. Ruhiges Verhalten wurde mit 0 Score-Punkten, unruhiges Verhalten mit 2 Score-Punkten bewertet.

Kopfhaltung

Da sich kurze Zeit nach intravenöser Applikation von Xylazin unter anderem eine typische Tiefhaltung des Kopfes zeigt (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992), welche sich mit dem Nachlassen der sedativen Wirkung wieder normalisiert, wurde die Beurteilung der Kopftiefhaltung durch Adspektion von lateral als Kriterium für den Grad der Sedierung herangezogen. Dabei wurde die Kopfhöhe durch eine gedachte Linie unterhalb der Unterlippe

als tiefsten Punkt in Relation zu markanten Knochenpunkten gesetzt und wie folgt abgestuft bewertet:

- Grad 0:** Unterlippe etwa auf Höhe des Buggelenk
- Grad 1:** Unterlippe zwischen Bug- und Ellbogengelenk
- Grad 2:** Unterlippe unter dem Ellbogengelenk, aber deutlich oberhalb des Carpus
- Grad 3:** Unterlippe im Bereich des Carpus
- Grad 4:** Unterlippe deutlich unterhalb des Carpus

Ohrtonus/Ohrenspiel

Beim Pferd wird die Anteilnahme an der Umgebung in erster Linie durch Bewertung des Augen- und Ohrenspiels und anhand der Kopfbewegungen beurteilt (GLITZ und DEEGEN, 2002). In dieser Studie wurden Augen- und Kopfbewegungen durch die Reaktionen auf einen optischen und einen akustischen Reiz untersucht. Die Haltung und Bewegung der Ohren ohne spezielles Setzen eines Reizes wurde wie folgt beurteilt:

- Grad 0:** normale Anteilnahme an der Umgebung
- Grad 1:** reduzierte Anteilnahme an der Umgebung, aber deutliches Ohrenspiel
- Grad 2:** stark reduzierte Anteilnahme an der Umgebung, leichtes Seitwärtshängen der Ohren
- Grad 3:** stark reduzierte Anteilnahme an der Umgebung bis Apathie, deutliches Hängenlassen der Ohren mit stark reduziertem Tonus

Hängegrad der Unterlippe

Da das Erschlaffen, Hängenlassen und Zittern der Unterlippe bei Equiden ebenfalls Zeichen einer Sedierung sind, wurden die diverse Ausprägungsgrade wie folgt dokumentiert:

- Grad 0:** Unterlippe vollständig geschlossen, kein Zittern
- Grad 1:** Unterlippe geschlossen, aber zitternd
- Grad 2:** Unterlippe leicht hängend und evtl. zitternd
- Grad 3:** Unterlippe deutlich hängend (Maulspalte über 1cm geöffnet) und evtl. zitternd
- Grad 4:** Unterlippe schlaff herabhängend und evtl. zitternd

Herzfrequenz

Die Auskultation des Herzens erfolgte auf der linken Thoraxseite in Höhe des 5. Interkostalraumes etwa eine Handbreit oberhalb des Ellbogenhöckers (DEEGEN und GLITZ, 2002)

über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden, für die Beurteilung der Ausgangswerte jedoch immer über mindestens 1 Minute. Außerdem beurteilt wurde Intensität, Rhythmus (Regel- und Gleichmäßigkeit), Abgesetztheit der Herztöne und eventuelle, durch die Sedierung entstandene Herzgeräusche.

Sensibilität am Ohrrand

Durch leichtes Streichen über den empfindlichen Ohrrand ließ sich bei allen Probanden eine Reaktion erzielen. Dieser Reiz wurde ausgeübt, wenn die untersuchende Person nach der Herzauskultation auf Höhe der Vordergliedmaße stand, um eine Verfälschung der Reaktion durch optische Wahrnehmung der Armbewegung zu verhindern. Die Reaktion der Probanden wurde ebenfalls in verschiedene Grade eingeteilt.

- Grad 0:** Basisreaktion bzw. gesteigerte Reaktion
z.B. Wegdrehen des Kopfes oder Ohres oder Schütteln des Kopfes
- Grad 1:** ggr. reduzierte Reaktion
z.B. weniger stark ausgeprägte oder langsamere Reaktion
- Grad 2:** mgr. reduzierte Reaktion
z.B. nur noch leichtes Wegdrehen des Ohres
- Grad 3:** keine Reaktion

Körperinnentemperatur

Die Körperinnentemperatur wurde rektal mit einem Digitalthermometer (DIGItemp™, Servoprax® GmbH, Wesel) über den gesamten Studienverlauf gemessen.

Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde durch laterokaudale Adspektion des sich hebenden Rippenbogens während der Messung der Körpertemperatur über einen Zeitraum von 30 Sekunden gezählt (GLITZ und DEEGEN, 2002). Außerdem wurden der Atemtyp, die Atemqualität und die Regel- und Gleichmäßigkeit der Atmung bewertet (DEEGEN und GLITZ, 2002) und es wurde auf sedationsbedingt entstehende Atemgeräusche geachtet.

Reaktion auf einen akustischen Reiz

Durch Klappern mit einer zur Hälfte mit Pferde-Belohnungspellets gefüllten Blechdose versteckt hinter dem Rücken der ca. 1 m vor dem Kopf des Probanden stehenden untersuchenden Person wurde ein akustischer Reiz gesetzt. Da die Reaktion auf diesen Reiz individuell

unterschiedlich ausfällt, wurde von jedem Probanden eine ‚Basisreaktion‘ vor der Applikation des Medikamentes ermittelt und der Grad der Abschwächung derselben festgehalten.

- Grad 0:** individuelle Basisreaktion
z.B. rasches Drehen von Augen und Ohren und
evtl. Kopf/Nüstern in Richtung des Geräusches, Schnobbern
- Grad 1:** ggr. gedämpfte Reaktion
z.B. nur noch Drehen von Augen und Ohren,
langsame Bewegung des Kopfes
- Grad 2:** mgr. gedämpfte Reaktion
z.B. leichte Ohrbewegung
- Grad 3:** keinerlei Reaktion

Reaktion auf einen optischen Reiz

Als optischer Reiz diente das kurze Hin- und Herschwenken einer zwischen beiden Händen gespannten Stofftasche etwa 1 m vor dem Kopf des Probanden. Diese Reaktion wurde ebenfalls im Grad der Abschwächung mit der individuell ermittelten Basisreaktion verglichen.

- Grad 0:** individuelle Basisreaktion
z.B. rasches Drehen von Augen und Ohren und
evtl. Kopf/Nüstern in Richtung der Tasche, Schnobbern
bzw. Erschrecken während der Sedierung
- Grad 1:** ggr. gedämpfte Reaktion
z.B. nur noch Drehen von Augen und Ohren,
langsame Bewegung des Kopfes
- Grad 2:** mgr. gedämpfte Reaktion
z.B. leichte Augenbewegung
- Grad 3:** keinerlei Reaktion

Transpiration

Protokolliert wurde, an welchen Körperstellen die Tiere in welcher Ausprägung schwitzten. Dabei wurde unterschieden zwischen gar keiner, gering-, mittel- und hochgradiger Transpiration.

- Grad 0:** keine Transpiration
- Grad 1:** ggr. Transpiration
z.B. zwischen den Vorderbeinen oder am Ohrgrund

- Grad 2:** ggr. verstärkte Transpiration
an mehreren Stellen z.B. an der Stirn, am Ohrgrund,
zwischen den Vorderbeinen oder im Schenkelspalt
- Grad 3:** mgr. Transpiration
an mehreren Stellen deutliche dunkle Flecken oder Abperlen von Schweiß
z.B. an der Stirn, am Ohrgrund, am Mähnenansatz,
zwischen den Vorderbeinen, im Schenkelspalt, in der Afterregion
- Grad 4:** hgr. Transpiration
an vielen Stellen deutliche große dunkle Flecken,
Schweiß perlt vom Körper ab z.B. an der Stirn, am Ohrgrund,
am Mähnenansatz, zwischen den Vorderbeinen, in der Flankengegend,
im Schenkelspalt, in der Afterregion

Schmerzreiz

Da die Personen am Tier nicht gefährdet werden sollten und Maultiere ohne Vorwarnung sehr gezielt treten können (MATTHEWS und TAYLOR, 1992c; MATTHEWS und TAYLOR, 2000; BURNHAM, 2002) wurde darauf verzichtet, zur Überprüfung der Analgesie einen Reizgenerator einzusetzen oder Nadelstiche an Flanken oder Kronsaum zu setzen, wie dies in ähnlichen Studien beim Pferd (TOBIAS, 2004; SAGNER et al., 1968) und beim Esel (MOSTAFA et al., 1995) beschrieben wurde.

Als Alternative diente in dieser Studie ein kräftiges Kneifen mit Daumen und Zeigefinger in die Pectoralis-Muskulatur als Schmerzreiz. Da das Schmerzempfinden und Schmerzäußerungen generell sehr individuell ausfallen, wurden die unter der Sedierung auftretenden Reaktionen in Bezug zu einer am unседierten Tier ausgeübten Basisreaktion abgestuft.

- Grad 0:** Basisreaktion bzw. gesteigerte Reaktion oder generell keine Reaktion
z.B. kurzes, schnelles Anlegen der Ohren, Zucken,
unwillige Kopfbewegung
- Grad 1:** ggr. reduzierte Reaktion
z.B. verlangsamte oder weniger stark ausgeprägte Reaktion
- Grad 2:** stark reduzierte Reaktion
z.B. lediglich leichte Ohrbewegung
- Grad 3:** keine Reaktion mehr (wenn vorher und nachher eine gezeigt wurde)

Grad des Penisprolapses

Bei den männlichen Tieren wurde der Grad des Penisprolapses dokumentiert.

- Grad 0:** kein Prolaps
- Grad 1:** ggr. Prolaps von wenigen cm
- Grad 2:** mgr. Prolaps von mind. 10 cm bis 15 cm
- Grad 3:** hgr. Prolaps von mind. 15 cm

Harnabsatz

Das Absetzen von Harn wurde mit der jeweiligen Zeit post applicationem von Xylazin dokumentiert.

Sonstige Auffälligkeiten

Weitere Beobachtungen, die nicht in die Kategorien der bereits genannten Parameter fielen, wurden ebenfalls im Protokoll vermerkt. Diese waren beispielsweise ein deutliches Herabhängen der Augenlider.

Beurteilung der Sedationstiefe nach einem selbst entwickelten Bewertungsscore

Die klinisch erkennbare Sedationstiefe wurde durch folgende sieben Parameter beschrieben: Kopfhaltung, Ohrtonus, Hängegrad der Unterlippe, Reaktionen auf einen akustischen und einen optischen Reiz, Sensibilität am Ohrrand, Standvermögen und Verhalten. Für jeden Probanden wurden die zu den Zeitpunkten 2, 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Applikation von Xylazin bewerteten Ausprägungsgrade der einzelnen klinischen Parameter in Punkte umgewandelt (Grad 0 = 0 Punkte; Grad 1-4 = 1-4 Punkte). Unruhiges Verhalten wurde mit 2 Punkten, ruhiges Verhalten mit 0 Punkten bewertet. Für jeden Messzeitpunkt wurden die Punktzahlen der sieben klinischen Parameter addiert. Je nach Punktzahl ergibt sich daraus eine der folgenden Sedationsstufen:

Tabelle 3.4: Bewertung der Sedation mithilfe von Score-Punkten

Score-Punkte	Sedationstiefe
>20-25	ausgezeichnet
>15-20	sehr gut
>10-15	gut
>5-10	mäßig
0-5	unzureichend

3.2.8 Versuchsverlauf

Die Tiere erhielten drei Stunden nach der Applikation von Xylazin wieder Futter und durften sich für den verbleibenden Versuchstag in einer Box frei bewegen.

Der Venenverweilkatheter verblieb bis zur Entnahme der 480 min-Blutprobe und wurde anschließend an diese gezogen. Danach wurden die Probanden über Nacht wieder in ihre Stallungen verbracht.

Die Entnahme des 24-Stunden-Wertes erfolgte nach Desinfektion der Haut über der Einstichstelle mit hautdesinfizienzgetränkten Mullkompressen (ES Kompressen compact, 10x10cm, Paul Hartmann AG, Heidenheim) durch Punktion einer V. jugularis externa mit einem Unterdruck-Entnahmesystem (BD Vacutainer Systems, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK, siehe Abb. 3.1).



Abbildung 3.1: Unterdruck-Entnahmesystem, mit dem der 24h-Wert entnommen wurde

3.3 Verarbeitung und Aufbewahrung der Blutproben

Nach der Entnahme wurden die Proben innerhalb von 60 Minuten für 5 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert (Rotanta/S, Hettich Zentrifugen, Tuttlingen). Der Plasmaüberstand wurde in Transportröhrchen (3,5 ml, 55x12 mm, Sarstedt AG und Co., Nümbrecht) pipettiert und anschließend bei -20° Celsius bis zum Transport tiefgekühlt.

3.4 Transport der Plasmaproben

Der Transport der mittels Kühlakkus in einem Styropor-Transportbehälter weiterhin gekühlten Proben in das Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen

Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München fand mit dem PKW innerhalb von 2 Stunden statt. Im Institut wurden die Proben wiederum bei -20° Celsius gelagert. Somit konnte sichergestellt werden, dass die Proben über den ganzen Zeitraum hinweg bei einer Mindestkühltemperatur von -15° Celsius aufbewahrt wurden.

3.5 Analytik

Die Analyse der Plasmaproben erfolgte im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München durch HPLC mit UV-Detektion.

3.5.1 Methodenentwicklung

Wahl des internen Standards

Ein interner Standard ist eine nicht in der Probe enthaltene Substanz, die möglichst ähnliche chemisch-physikalischen Eigenschaften wie der zu identifizierende Analyt aufweist. Sie wird jeder Probe und jedem Kalibrierstandard zugesetzt (ABL. L 221, 2002).

Aufgrund der bereits eingehend geschilderten Ähnlichkeiten zu Xylazin (siehe Abschnitt 2.2.3) wurde Clonidin als interner Standard gewählt.

Herstellung der Standardlösungen

Zur quantitativen Bestimmung von Xylazin und dem internen Standard Clonidin wurden Eichlösungen hergestellt. Xylazin (mind. 99%) und Clonidin-Hydrochlorid (Sigma Aldrich Chemie GmbH[®]) lagen in pulverisierter Form vor. Es wurde mit einer Hochpräzisionswaage (Mettler Waagen GmbH[®]) jeweils Substanz mit der entsprechenden Menge Methanol versetzt, um eine Stammlösung mit der Konzentration 1 mg/ml zu erhalten.

Aus den Stammlösungen, die im Tiefkühlschrank bei -28° C gelagert wurden, wurden an den jeweiligen Labortagen durch ein- oder mehrfache 1:10 Verdünnungen mit destilliertem Methanol Arbeitslösungen hergestellt.

Chromatographie

Die HPLC-Anlage setzte sich aus einem Programmable Solvent Module 126 und einem Programmable Detector Module 166 des Beckman Systems Gold[®] zusammen. Sie wurde per Computer mit der Software 32Karat[™] (Beckman) gesteuert. Als Trennsäule wurde eine LiChroSorb[®] RP-select B (5 µl) Säule der Firma Merck, Darmstadt eingebaut. Die mit einer Hamiltonspritze (Kloehn Co., Inc., Whittier, Calif., USA) eingespritzte Menge an resuspendierter Probe betrug 100 µl, die beiden Pumpen A und B konnten isokratisch betrieben werden.

Flüssigkeitschromatograph:

Beckman System Gold®

Programmable Solvent Module 126

Programmable Detector Module 166

Säule:

LiChroSorb® RP-select B (5 µl) Hibar® RT 250-4 (Merck, Darmstadt)

Eluenten:

A = Meyers-Puffer (77,5%)

B = Acetonitril (22,5%)

Flussrate: 1 ml/min

UV-Lampe:

225nm

eingeeengte Proben:

Injektionsvolumen: 100 µl

Injektionsart: mit einer 100 µl-Hamiltonspritze (Kloehn Co., Inc., Whittier, Calif., USA) über einen Handinjektor (Modell 7725 BeckmanCoulter) in eine Rheodyne Probenschleife 100 µl

Einstellung der Retentionszeiten:

Clonidin: $4,2 \pm 0,2$ Minuten

Xylazin: $8 \pm 0,2$ Minuten

Arbeitsdruck des Systems:

19MPa

Raumtemperatur:

24° C (Klimaanlage)

Nach Injektion der letzten Probe am Ende des Labortages wurde das Rheodyne durch mehrfache Injektionen von Methanol und Aqua dest. und die gesamte Anlage mittels A = Aqua dest. bei 22,5% und B = Acetonitril bei 77,5% Pumpleistung für 60 Minuten gespült.

Über die gesamte Messdauer wurde die Trennsäule in regelmäßigen Abständen, nach Ausspülen des Phosphatpuffers aus dem System, revers mit A = Aqua dest. und B = Methanol bei jeweils 50% Pumpleistung gespült.

Nach dem Einschalten oder nach Pausen erfolgte die Reequilibration mit 22,5% Acetonitril und 77,5% Meyers-Puffer für mindestens 10 Minuten.

Verwendete Substanzen

Alle zur Analytik benötigten Geräte und Substanzen standen im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Verfügung. Der Tab. 7.8 im Anhang sind alle für die Untersuchungen verwendeten Substanzen zu entnehmen.

Herstellung von Meyers-Puffer

Ein auch als Meyers-Puffer bekannter Phosphat-Puffer wurde wie im Flussdiagramm Abb. 7.1 im Anhang hergestellt. Dazu wurden 2,72 g Kaliumdihydrogenphosphat und 0,012 g EDTA in einer Glasflasche vorgelegt und mit 1l Aqua dest. aufgefüllt. Mit 1-2 Tropfen Phosphorsäure wurde der pH-Wert auf 4-5 (pH Indikator-Streifen, Merck, Darmstadt) eingestellt. Anschließend wurde der Puffer mit einer Wasserstrahlpumpe filtriert (Filterpapier: Ultipor N66, Ø50 mm, removal rating 0,45 µm, Pall Corporation, NY, USA) und für 5 Minuten im Ultraschallwasserbad (Bandelin SONOREX RK 100, Schalltec GmbH, Mörfelden-Waldorf) entgast, bevor er als Eluent in der HPLC-Anlage verwendet wurde.

Probenaufbereitung

Basierend auf den bereits von PÜTTER und SAGNER (1973) beschriebenen Extraktions-schritten für Xylazin aus Wasser und biologischen Flüssigkeiten wurde eine auf die durchgeführten Studie angepasste Probenaufbereitung entwickelt. Das Grundprinzip beruht darauf, dass sich die basische Substanz Xylazin einerseits bei schwach alkalischem pH extrahieren lässt, andererseits aufgrund des basischen Charakters aus einem organischen Lösungsmittel leicht in saure wässrige Lösungen zu überführen ist. Die Vorgehensweise der Probenaufbereitung war wie folgt: in einem Schüttelröhrchen wurde 1ml der im Wasserbad aufgetauten Plasmaprobe mit 500 ng internem Standard versetzt und homogenisiert (Tubes-Shaker, Renner GmbH, Dannstadt), unter dem Abzug mit 1 ml 2-normaler Natronlauge alkalisiert, homogenisiert und mit 5 ml Ether versetzt. Die Schüttelröhrchen wurden mit den dazugehörigen Schliffstopfen verschlossen und die Xylazingehalte des Plasmas durch

Ausschütteln (etwa 1 Minute) in die organische Phase überführt. Zentrifugation (5 Minuten, Minifuge RF, Fa. Heraeus, Hanau bei 6° C Temp., 2 rpm speed) und anschließendes Einfrieren bei -20° C (30 Min.) diente der Trennung von Plasma und organischer Phase, da die Plasmafraktion gefriert, die organische Phase jedoch nicht. Somit kann die sich über der Plasmafraktion sammelnde organische Phase durch Dekantieren in ein neues Reagenzglas sauber vom Restplasma getrennt werden. Anschließend wurde die organische Phase im Vakuumverdampfersystem eingengt (für 15 Minuten, Zentrifuge: SpeedVac® Plus, SC210A, Fa. Savant (Medium Drying Rate); Vakuumkühler: Freezemobile 12SL, VirtisSentry™, Fa. Virtis) und mit Parafilm® ‚M‘ (Pechiney, Plastic Packaging, Chicago, IL, USA) verschlossen. Unmittelbar vor dem Einspritzen in die HPLC-Anlage wurden die Proben in 200 µl eines Phosphatpuffers (Meyers-Puffer) sauer rückextrahiert. Ein Flussdiagramm der genauen Einzelschritte der Probenaufbereitung ist der Tab. 7.2 im Anhang zu entnehmen.

In jeder Probencharge wurde zur Kontrolle jeweils ein Kalibrationsstandard in unterschiedlicher Konzentrationshöhe verarbeitet. Diese Standards mit dem Endvolumen von 1 ml wurden hergestellt, indem die entsprechende Menge an verdünnter Xylazin-Stammlösung zu Leerplasmaproben dotiert wurde. Die weiteren Schritte wie Zugabe von 500 ng internem Standard erfolgten analog zu denen der zu untersuchenden Plasmaproben.

Vorversuche zur Etablierung der Analysemethoden

Variationen der Probenaufbereitung

Nicht bewährt hatte sich eine saure Rückextraktion der eingengten Proben in 0,2 normaler Salzsäure und *n*-Hexan mit anschließendem Abnehmen der wässrigen Phase, zu der 2 normale Natronlauge und Ether zugegeben wurden und die anschließend wieder eingengten Proben in Acetonitril aufgenommen wurden (NIEDORF et al., 2003). Hierbei wiesen die resultierenden Chromatogramme viele Störpeaks (vermutlich durch Verunreinigungen) auf. Da die Resuspension der eingengten Proben in Acetonitril häufig Doppelpeaks verursachte, wurde stattdessen Meyers-Puffer verwendet.

Eine Extraktion mit Dichlormethan statt mit Diethylether verursachte einen sehr großen Einspritzpeak und verschob dessen auslaufende Schulter in die Retentionszeit von Clonidin.

Eine zusätzliche Nachextraktion des oben genannten Probenaufschlüsselungsschemas mit 3 ml Ether (beziehungsweise mit Dichlormethan) nach der ersten Abnahme inklusive nochmaligem Ausschütteln und nochmaligem Tiefgefrieren erbrachte keine besseren Wiederfindungsraten, im Gegenteil zeigten sich erhöhte Substanzverluste gerade im niedrigen

Bereich.

Variationen der Laufmittel

Das Verhältnis der Laufmittel Acetonitril und Meyers-Puffer wurde von 32% Acetonitril zu 68% Meyers-Puffer bis auf 22,5% Acetonitril zu 77,5% Meyers-Puffer geändert. Der pH-Wert des Phosphatpuffers wurde von pH 4,0 bis 5,5 variiert; die höchsten Peaks und damit die besten Ergebnisse wurden bei einem pH-Wert von 4,5 erzielt.

Variationen der UV-Wellenlänge

Bekanntlicherweise liegt das UV-Absorptionsspektrum von Xylazin bei einem Maximum von 240 nm (PÜTTER und SAGNER, 1973). Die anfänglichen Messungen bei 215 nm ergaben eine unruhigere Basislinie als die bei 250 nm.

Variationen des Einspritzvolumens

Anfänglich wurden lediglich 50 µl Probe injiziert, bessere Wiederfindungsraten wurden jedoch durch die Injektion von 100 µl Probe erzielt.

3.5.2 Validierung der Methoden

Unter dem Begriff *Validierung* versteht man Nachweis und Dokumentation der Zuverlässigkeit einer verwendeten analytischen Methode, mit angemessener Präzision und Richtigkeit die von ihr erwarteten Daten zu liefern (KROMIDAS, 2007; MEYER, 1992). Sie ist die Dokumentation der Eignung für den Bestimmungszweck und die Grundvoraussetzung für Qualitätssicherung, Vergleichbarkeit und verlässliche Interpretation der Analyse-Ergebnisse (PETERS et al., 2004).

Vor Aufarbeitung und Messung der Plasmaproben wurde deshalb durch die Methodenvvalidierung sichergestellt, dass die entwickelten Analysemethoden geeignet waren, sowohl sichere als auch reproduzierbare Daten für den Wirkstoff Xylazin und den internen Standard Clonidin zu liefern. Zur Herstellung von Standardlösungen verschiedener Konzentrationsstufen von Xylazin und Clonidin wurden Verdünnungsstufen der methanolischen Arbeitslösungen mit Meyers-Puffer auf das erforderliche Injektionsvolumen von 100 µl eingestellt. Anschließend wurde Leerplasma mit verschiedenen Konzentrationen an Xylazin aufgestockt, das heißt dieses wurde wie die Standardlösungen mit Xylazin und Clonidin in bekannter

Konzentration versetzt, um die erforderlichen Vergleichswerte für die anschließenden Untersuchungen der Plasmaproben zu erhalten.

Als Validierungsparameter dienen die nachfolgend aufgelisteten Kriterien:

Spezifität

Eine Methode ist *spezifisch*, wenn sie *den* zu bestimmenden Analyten oder *eine* Substanzklasse ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandenen Komponenten erfasst und somit eindeutig identifiziert (KROMIDAS, 2007; PETERS et al., 2004), das heißt die zu bestimmende Substanz muss chromatographisch mit genügender Auflösung von allen anderen in der Probenmatrix vorhandenen Komponenten zu trennen und mit einem geeigneten Detektor nachzuweisen sein (MEYER, 1992).

Selektivität

Eine Methode ist dann *selektiv*, wenn sie *verschiedene, nebeneinander* zu bestimmende Komponenten oder eine Komponente - auch in Gegenwart von Begleitstoffen wie Metaboliten, Verunreinigungen, Abbauprodukte oder Matrix - ohne gegenseitige Störungen erfasst und sie somit eindeutig identifiziert (MEYER, 1992; PETERS et al., 2004; KROMIDAS, 2007). Gleichzeitig ist sie auch ein Maß für die Güte der Trenntechnik einer HPLC-Methode und beweist eine ausreichende Trennung der zu analysierenden Substanz von allen möglicherweise vorhandenen Störsubstanzen inklusive solchen der Probenmatrix. Sie zeigt sich im Chromatogramm durch sauber getrennte Peaks mit unterschiedlichen Retentionszeiten (KROMIDAS, 2007).

Die Bestimmung der Selektivität der gewählten HPLC-Methode wird durch die Aufarbeitung von mindestens sechs Leerproben aus jeweils verschiedenen Chargen (Leermatrix ohne internen Standard), die Aufarbeitung von mindestens zwei Nullproben (Leermatrix mit internem Standard) und die Aufstockung von Leerproben abgesichert. Dabei dürfen keine Interferenzen, beispielsweise durch störende Peaks, bei Nachweis und Bestimmung des Analyten auftreten (PETERS et al., 2004).

Um die entwickelte HPLC-Methode abzusichern, wurden sowohl Leerwerte der verwendeten Matrices Meyers-Puffer und Methanol gemessen sowie Leerplasmaproben der Tiere aus dem Vorversuch nach dem Probenaufarbeitungsschema vorbereitet und analysiert. Außerdem wurde Meyers-Puffer mit einer Verdünnungsreihe des methanolischen Standards von Xylazin gemessen (siehe Linearität). Für die Kalibrationskurven und in jeder Probencharge

Tabelle 3.5: Überprüfungsbereich der Linearität für Clonidin

Verdünnungsschritt	0	1	2	3	
Konz. Clonidin					
[ng/100 µl]		1500	750	375	187,5

wurde Leerplasma mit verschiedenen Xylazinkonzentrationen und jeweils 500 ng internem Standard/100 µl versetzt.

Linearität

Die Linearität einer analytischen Methode zeigt ihre Fähigkeit, innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches Messsignale zu liefern, die direkt proportional zu der Analytenkonzentration (Menge) in der Probe sind (PETERS et al., 2004). Direkt proportional bedeutet jedoch nicht zwingend eine lineare Abhängigkeit zwischen Messsignal und Analytenkonzentration, weshalb auch die Begriffe ‚Analysefunktion‘ oder ‚Kalibrierfunktion‘ synonym Verwendung finden (KROMIDAS, 2007).

Die Linearität für Clonidin wurde anhand einer Verdünnungsreihe eines methanolischen Standards in Meyers-Puffer im Bereich von 1500 ng Clonidin pro 100 µl bis 187,5 ng Clonidin pro 100 µl an vier Punkten (siehe Tab. 3.5) untersucht.

Die Linearität von Xylazin wurde durch eine Verdünnungsreihe eines methanolischen Standards in Meyers-Puffer an 11 Punkten (siehe Tabelle 3.6) überprüft.

Tabelle 3.6: Überprüfungsbereich der Linearität für Xylazin

Verdünnungsschritt	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Konz. Xylazin												
[ng/100 µl]		2000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,625	7,8	3,9	1,95

Linearität der Kalibrationskurven für Xylazin im Plasma

Für die Prüfung der Linearität in der Untersuchungsmatrix sollten mindestens fünf verschiedene, bekannte Konzentrationen vermessen werden, um den mathematischen Zusammenhang zwischen Masse und Signal nach dem linearen Regressionsmodell genau ermitteln zu können. Dazu stockt man Leermatrixproben an verschiedenen, möglichst gleichmäßig über den Kalibrationsbereich verteilten Konzentrationspunkten auf (NEITZEL, 2002; PETERS et al., 2004).

Für die Messungen der Xylazingehalte der einzelnen Plasmaproben wurden Kalibrationskurven an 7 verschiedenen, nachfolgend aufgelisteten Konzentrationspunkten von Xylazin mit jeweils konstanter Konzentration des internen Standards Clonidin erstellt. Die Kalibrationspunkte lagen im Bereich der zu erwartenden Konzentrationen; die Kalibrationskurve wurde als Gerade durch den Nullpunkt (MEYER, 1992) gelegt.

Tabelle 3.7: Kalibrationspunkte für Xylazin im Plasma

Kalibrationslevel	1	2	3	4	5	6	7
Konzentration Xylazin	20	100	250	500	1000	1500	2000
Konzentration Clonidin	500	500	500	500	500	500	500

Der Arbeitsbereich (engl. *range*) ist der Bereich zwischen der niedrigsten und der höchsten Konzentration des Analyten in der Probe, für den die geforderte Präzision und Genauigkeit bewiesen wurden (KROMIDAS, 2007). Deshalb wurden die Plasmaproben, die Gehalte von über 2000 ng Xylazin pro ml Plasma aufwiesen, wiederholt als Verdünnungsstufe 1:5 beziehungsweise 1:10 gemessen. Dazu wurde die entsprechende Menge an aufgetauter Plasmaprobe mit Meyers-Puffer auf ein Volumen von 1 ml eingestellt und anschließend nach dem bereits beschriebenen Probenaufbereitungsschema aufgeschlüsselt.

Präzision

Die Präzision ist das Maß für die Streuung von Analyseergebnissen um den Mittelwert und beschreibt die Fähigkeit, eine Analyse mit geringer Standardabweichung mehrfach durchführen zu können. Der Umfang der Übereinstimmung der Ergebnisse wiederholter Messungen wird quantitativ durch die Standardabweichung oder den Variationskoeffizienten von Wiederholungsmessungen in einem Probenmaterial beschrieben (ADERJAN et al., 1996).

Der Variationskoeffizient VK errechnet sich nach der Formel

$$VK = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$$

s...Standardabweichung

\bar{x} ...arithmetischer Mittelwert

Die *Methodenpräzision* beschreibt die zufällige Streuung der Analysenergebnisse und wird durch eine mehrfache Durchführung der gesamten Analyse ermittelt. Dabei wird zwischen Präzision unter Wiederholbedingungen (*Wiederholpräzision*, Wiederholbarkeit: ein Labor, ein Gerät, ein Prüfer) und Präzision unter Vergleichsbedingungen (*Vergleichspräzision*, Vergleichbarkeit, Übertragbarkeit, Reproduzierbarkeit: mehrere/andere Labors, mehrere Prüfer,

mehrere Geräte, Analyse wieder durchgeführt nach langer Zeit) unterschieden (KROMIDAS, 2007; MEYER, 1992).

Die Wiederholpräzision wird noch unterschieden in die Präzision in der Serie (Wiederholpräzision s_w (= intraday reproducibility); Intra-Assay) oder Tagespräzision (Zwischenpräzision s_b (= interday reproducibility); Inter-Assay; Präzision von Tag zu Tag (ADERJAN et al., 1996)). Dafür wird ein Standard mehrfach analysiert (KROMIDAS, 2007).

Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit (engl. *sensitivity*) einer Methode zeigt sich durch die Fähigkeit, auch niedrige Konzentrationen einer Substanz analysieren zu können und wird durch die Nachweisgrenze (für die qualitative Analyse) und die Bestimmungsgrenze (für die quantitative Bestimmung) beschrieben. Die Bestimmungsgrenze liegt dabei deutlich höher (MEYER, 1992).

Bestimmungsgrenze Die Bestimmungsgrenze (engl. *limit of quantification = LOQ*) oder Sensitivität der vorliegenden Methoden wurde nach KROMIDAS (2006); KROMIDAS (2007); INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (2005) und GREEN (1996) über eine zehnfache *signal-to-noise ratio* definiert. Dazu wurden die Detektorsignale einer Verdünnungsreihe von Kalibrierstandards ermittelt. Das Detektorsignal der niedrigsten vermessenen Konzentration diente der Berechnung der Bestimmungsgrenze nach folgender Formel:

$$LOQ = \frac{10 \cdot x \cdot N}{H_x}$$

10...signal-to-noise ratio

x...bekannte Konzentration

N...noise (Rauschen der Grundlinie)

H_x ...Höhe des Peaks der bekannten Konzentration

Nachweisgrenze Die Nachweisgrenze (engl. *limit of detection = LOD*) oder Detektionsgrenze ist die niedrigste Analytenkonzentration, die noch ein Signal hervorruft, welches vom Rauschen der Grundlinie abgrenzbar ist. Im Allgemeinen wird diese in der chromatographischen Praxis über eine *signal-to-noise ratio* von 2-3 berechnet (GREEN, 1996; KROMIDAS, 2007; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 2005).

Tabelle 3.8: Messpunkte für die Wiederfindungsraten für Xylazin und Clonidin

	Xylazin				Clonidin
Konz. [ng pro 100]	20	150	500	2000	500
Anzahl der Messungen	3	3	3	3	12

Wiederfindung

Mittels der Wiederfindungsrate (engl. *recovery*) wird überprüft, ob und in welchem Ausmaß bei der Probenaufarbeitung (Extraktionsverfahren, allgemeine Handhabung, Probeninjektion, etc.) ein Teil der zu untersuchenden Substanz verloren geht (KROMIDAS, 2007). Eine hohe Wiederfindungsrate beweist eine hohe Extraktionseffektivität der verwendeten Methoden.

Die Wiederfindung wird im Allgemeinen an verschiedenen, möglichst gleichmäßig über den gesamten Kalibrationsbereich verteilten Konzentrationspunkten gemessen; in der vorliegenden Studie wurden folgende Messpunkte für die Wiederfindungsraten für Xylazin und Clonidin herangezogen:

Die Wiederfindungsrate W bezeichnet das prozentuelle Verhältnis zwischen Istwert, Mittelwert und Sollwert und errechnet sich folgendermaßen:

$$W = \frac{\bar{x}}{X_{\text{Soll}}} \cdot 100$$

\bar{x} ...arithmetischer Mittelwert

X_{Soll} ...Sollwert

3.6 Berechnung der Pharmakokinetik und statistische Auswertung der gemessenen und berechneten Daten

Die pharmakokinetischen Parameter von Xylazin wurden mit der Software PKAnalyst (Version 1.0; MicroMath Scientific Software, Salt Lake City, UT, USA) aus den erhaltenen Messwerten über das offene 2-Kompartiment-Modell für jedes Tier einzeln bis zur Nachweisgrenze berechnet. Die dadurch erhaltenen Daten, die Messwerte der Plasmakonzentration und die klinischen Parameter wurden mit Hilfe der Programme SPSS® für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und GraphPad Prism (Prism 5 für Windows, GraphPad Software,

Inc.) berechnet und graphisch dargestellt. Dabei wurde das Signifikanzniveau sämtlicher statistischer Tests auf eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung (*Kolmogorov-Smirnov-normality-test* mit Signifikanzkorrektur nach *Dallal-Wilkinson-Lilliefors* für den p-Wert) sowie auf Varianzhomogenität geprüft (*Levene-Test*). Bei Varianzgleichheit wurden die normalverteilten Daten mit einem t-Test zweiseitig getestet. Tierartliche Unterschiede normalverteilter Daten wurden mit einem ungepaarten t-Test überprüft. Die einzelnen Tiergruppen wurden bezüglich ihres Gruppenausgangswertes mit einem gepaarten t-Test verglichen. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Rangsummentest nach *Whitney-Mann* gegeneinander beziehungsweise mit dem Rangsummentest nach *Wilcoxon* auf signifikante Abweichungen zum Kontrollwert verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Klinischen Teils

4.1.1 Gewicht der Probanden

Abbildung 4.1.1 zeigt die durchschnittliche Gruppengewichte aller Probanden. Erkennbar ist, dass die Gruppen ein homogenes Durchschnittsgewicht aufwiesen. Dabei betrug das Gewicht für die Haflinger-Gruppe $483,2 \pm 15,85$ kg, für die Gruppe der weiblichen Maultiere $475,0 \pm 36,6$ und für die Gruppe der männlichen Maultiere $453,3 \pm 29,96$ (angegeben sind Gruppendurchschnittsgewichte \bar{x} und Standardfehler SE).

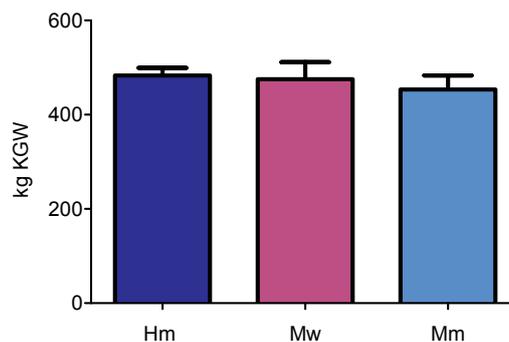


Abbildung 4.1: **Gewicht der Probanden**
Durchschnittsgewichte ($\bar{x} \pm SE$) der Probanden-Gruppen (Mw: Maultier weiblich, n=8 Tiere; Mm: Maultier männlich, n=6 Tiere; Hm: Haflinger männlich, n=6 Tiere).

4.1.2 Blutstatus der Probanden

Die Laborergebnisse der im Rahmen dieser Studie bestimmten Blutparameter für alle Probanden aus Vor- und Hauptversuch sind in den Tabellen 7.1 und 7.2 im Anhang aufgeführt. Im tierartlichen Vergleich bestehen signifikante tierartliche Unterschiede zwischen Maultieren und Haflingern bezüglich der Laborparameter Erythrozytenanzahl, MCH, MCV, MCHC, Leukozytengehalt und Harnsäure (siehe Abb. 4.2 bis Abb. 4.7).

4.1.3 Pharmakodynamik von Xylazin

Die klinisch erkennbaren Auswirkungen der Applikation von Xylazin wurden anhand der in Abschnitt 3.2.7 beschriebenen Parameter im Hauptversuch ermittelt, dokumentiert und ausgewertet. Dadurch, dass die Messzeitpunkte den Zeitpunkten der Blutentnahmen entsprechen, ist ein direkter Vergleich zwischen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Xylazin sowohl intra- als auch interspezifisch möglich. Hinsichtlich der Messwerte für die klinischen Parameter bestand jedoch kein signifikanter (ns) Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Maultieren, weshalb diese beiden Gruppen zu einer Gesamtgruppe zusammengefasst wurden. Bei allen Probanden wurde in der Basisbewertung jedes einzelnen klinischen Parameters der Beurteilungsgrad ‚0‘ erreicht.

Für die Berechnungen des Blutstatus und der pharmakokinetischen Parameter wurden in diese Gruppe zusätzlich die Werte der beiden Maultierstuten aus dem Vorversuch einbezogen.

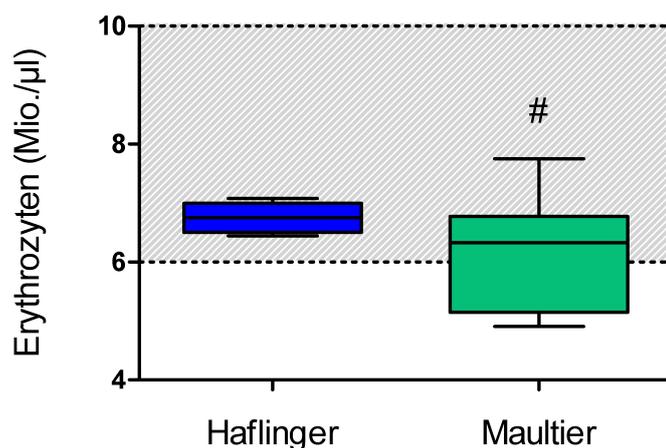


Abbildung 4.2: **Erythrozyten**

Dargestellt sind Median und die 5 und 95%-Perzentile aller Probanden aus Vor- und Hauptversuch (Haflinger: n=6 und Maultiere: n=14) und der Referenzbereich für das Pferd (grau schraffiert). Die Erythrozytengehalte unterscheiden sich im Vergleich Maultier vs. Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$; #).

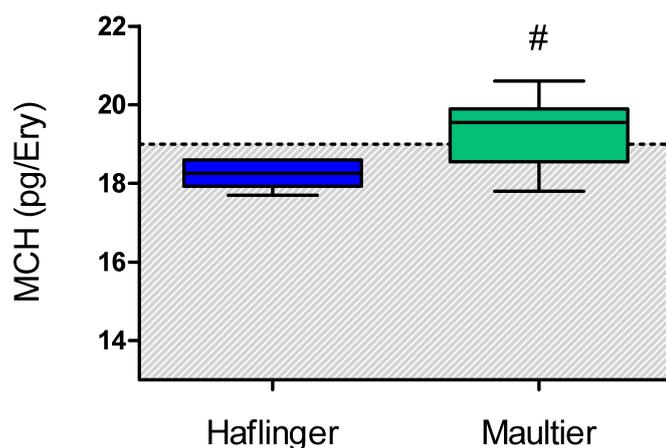


Abbildung 4.3: **MCH (mittl. Hb-Gehalt der Erythrozyten)**

Dargestellt sind Median und die 5 und 95%-Perzentile aller Probanden aus Vor- und Hauptversuch (Haflinger: n=6 und Maultiere: n=14) und der Referenzbereich für das Pferd (grau schraffiert). Das MCH unterscheidet sich im Vergleich Maultier vs. Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$;#).

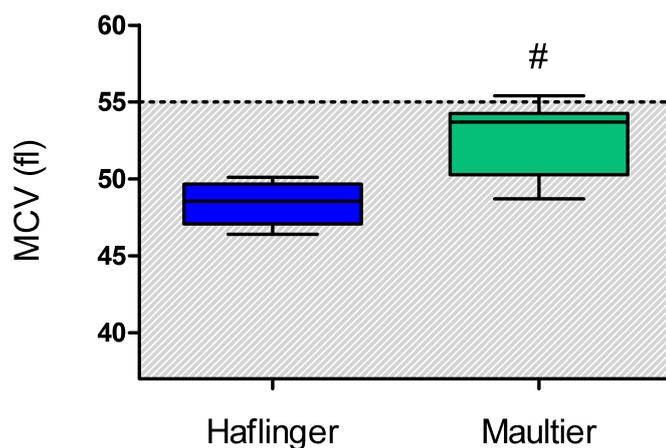


Abbildung 4.4: **MCV (mittl. Erythrozytenvolumen)**

Dargestellt sind Median und die 5 und 95%-Perzentile aller Probanden aus Vor- und Hauptversuch (Haflinger: n=6 und Maultiere: n=14) und der Referenzbereich für das Pferd (grau schraffiert). Das MCV unterscheidet sich im Vergleich Maultier vs. Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$;#).

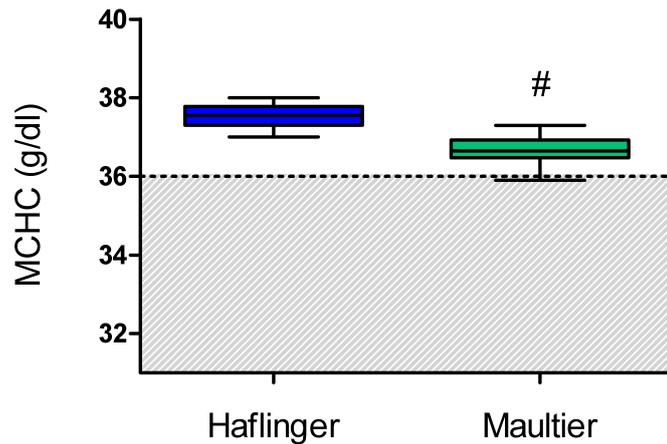


Abbildung 4.5: **MCHC (mittl. Anteil des Hb am Erythrozytenvolumen)**

Dargestellt sind Median und die 5 und 95%-Perzentile aller Probanden aus Vor- und Hauptversuch (Haflinger: n=6 und Maultiere: n=14) und der Referenzbereich für das Pferd (grau schraffiert). Das MCHC unterscheidet sich im Vergleich Maultier vs. Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$;#).

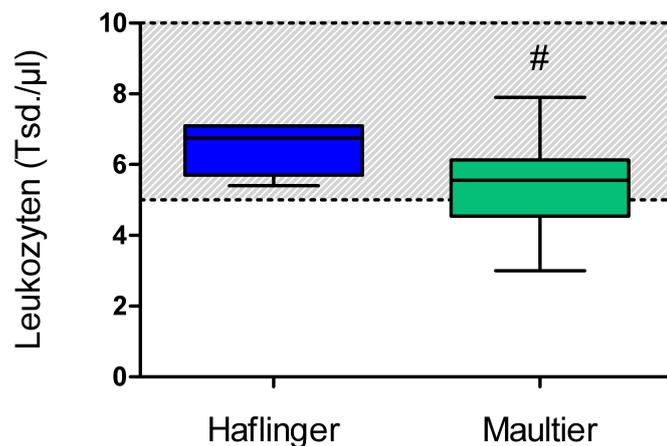


Abbildung 4.6: **Leukozyten**

Dargestellt sind Median und die 5 und 95%-Perzentile aller Probanden aus Vor- und Hauptversuch (Haflinger: n=6 und Maultiere: n=14) und der Referenzbereich für das Pferd (grau schraffiert). Die Leukozytengehalte unterscheiden sich im Vergleich Maultier vs. Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$;#).

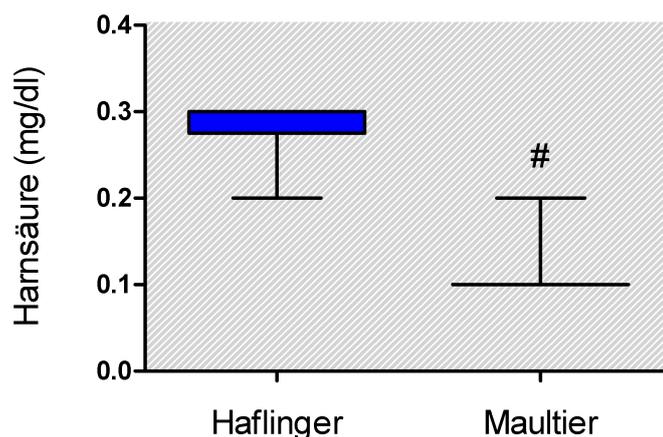


Abbildung 4.7: **Harnsäure**

Dargestellt sind Median und die 5 und 95%-Perzentile aller Probanden aus Vor- und Hauptversuch (Haflinger: n=6 und Maultiere: n=14) und der Referenzbereich für das Pferd (grau schraffiert). Die Harnsäuregehalte unterscheiden sich im Vergleich Maultier vs. Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$;#).

Standvermögen

Bei allen Probanden war unter Xylazin-Einfluss eine Beeinträchtigung des sicheren Standvermögens zu beobachten. Allerdings waren beim Haflinger die Gleichgewichtsstörungen wesentlich stärker und länger manifest als beim Maultier. Zehn Minuten nach der Applikation von Xylazin war dieser Unterschied im Tierartvergleich signifikant, obwohl die Probanden beider Gruppen innerhalb der ersten 15 Minuten signifikante Gleichgewichtsstörungen bezogen auf die Ruheposition aufwiesen (siehe Abb. 4.8).

Verhalten

Nach einer kurzen Eingewöhnungszeit verhielten sich alle Probanden zu Beginn des Versuchs ruhig. Dies äußerte sich durch ein entspanntes Stehenbleiben neben der Person, die sie am Führzügel hielt. Beim Haflinger blieb die Ruhe unter Xylazineinfluss bestehen, während beim Maultier mit Beginn der Zahnbehandlung eine deutliche Unruhe einsetzte, die sich in Form von Abwehrbewegungen mit dem Kopf, Trippeln und Versuchen, den Standort zu wechseln äußerte. Das Maximum der Unruhe wurde zwischen 10 und 15 Minuten nach der Applikation von Xylazin erreicht (siehe Abb. 4.9).

Kopfhaltung

Die Probanden der Haflinger-Gruppe senkten nach der Applikation von Xylazin den Kopf schneller als die der Maultier-Gruppe. Während die Maultiere die Unterlippe, bei Betrachtung

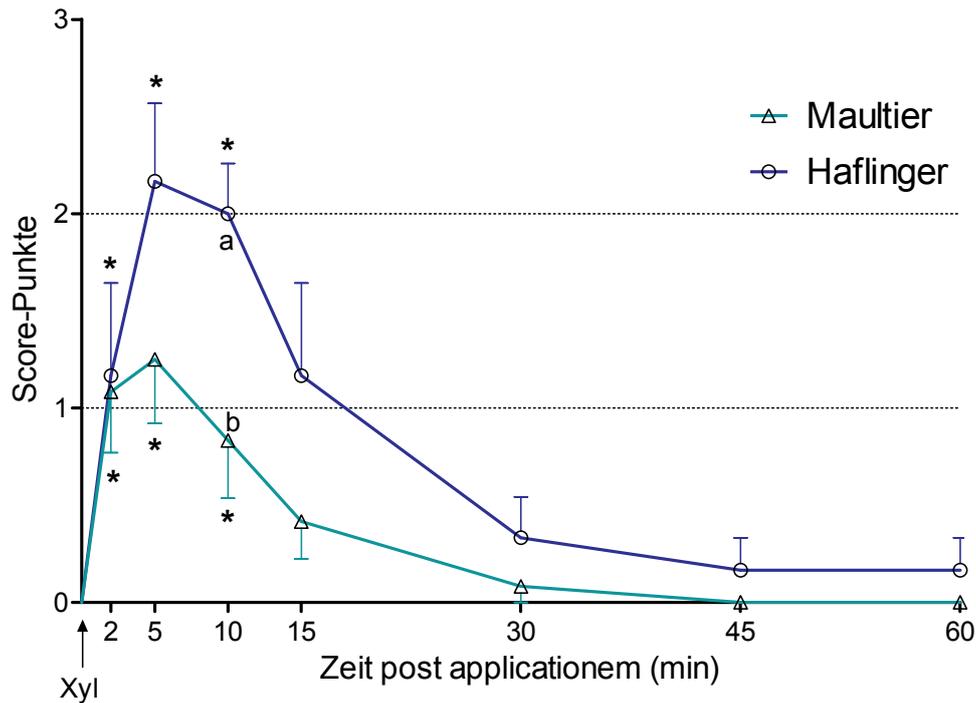


Abbildung 4.8: **Bewertung des Standvermögens im Verlauf**

(Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt) *:0 ($p < 0,05$), a:b ($p < 0,05$).

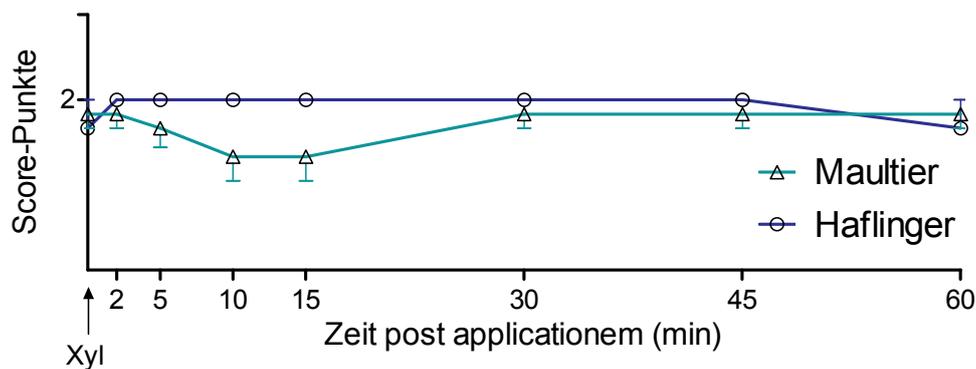


Abbildung 4.9: **Bewertung des Verhaltens im Verlauf**

(Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt)

tung von lateral, in Höhe einer gedachten Linie durch das Ellbogengelenk hielten, war der Kopf bei den Haflingern bereits auf Höhe einer gedachten Linie durch den Carpus abgesun-

ken. So unterscheidet sich die Kopftiefhaltung zum Zeitpunkt 2 Minuten nach der Applikation von Xylazin im Vergleich Maultier versus Haflinger signifikant ($p < 0,05$) um über einen Scorepunkt (siehe Abb. 4.10).

Alle Probanden der Maultier-Gruppen hielten während der Messzeitpunkte 2-15 Minuten post applicationem bezogen auf den Ausgangswert den Kopf signifikant ($p < 0,05, *$) tiefer, die der Haflinger-Gruppe sogar bis zum Messzeitpunkt 30 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt hielten fast alle Maultiere den Kopf bereits wieder in Höhe des Buggelenks (siehe Abb. 4.20).

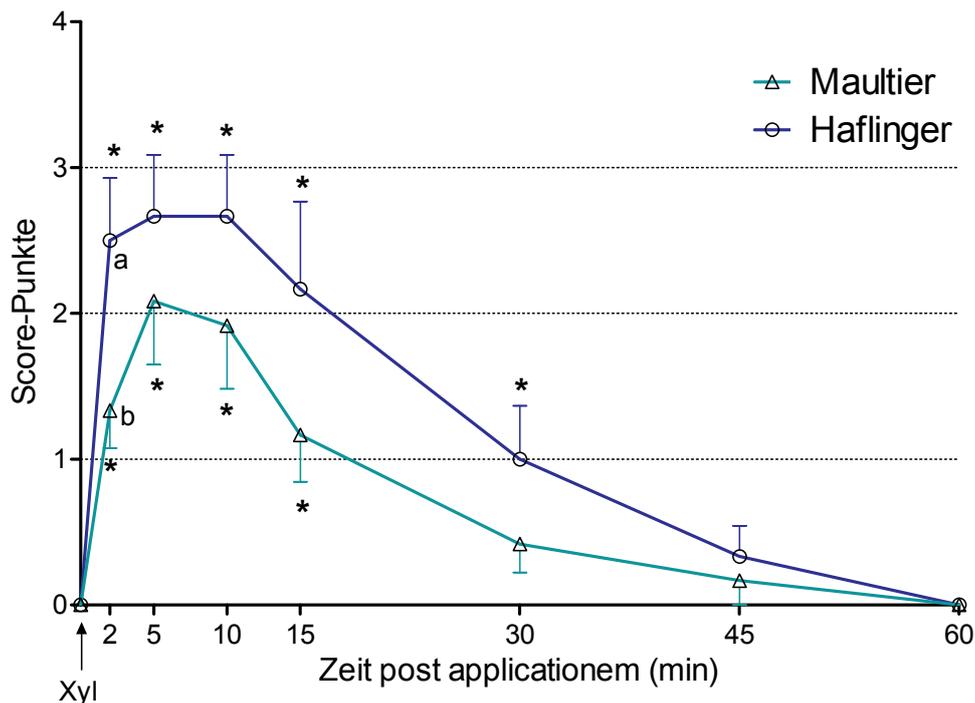


Abbildung 4.10: **Bewertung der Kopfhaltung im Verlauf**

(Haflinger: $n=6$; Maultier: $n=12$; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) $*:0$ ($p < 0,05$), a:b ($p < 0,05$).

Hängegrad der Ohren

Im Tierartvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Nachlassen des Ohrtonus 15 und 30 Minuten post applicationem von Xylazin, wobei die Probanden der Haflinger-Gruppe bereits nach 5 Minuten einen wesentlich deutlicher reduzierten Ohrtonus aufwiesen als diejenigen der Maultier-Gruppe. Beim Maultier war nach 5 Minuten eine maximale Reduktion des Ohrtonus festzustellen. Beim Haflinger war die maximale Ausprägung 15 Minuten nach der Applikation von Xylazin erreicht und nahm dann erst wieder graduell ab. Deutliche tierartige Unterschiede im Vergleich Maultier versus Haflinger waren mit einem Unterschied von

über eineinhalb Score-Punkten nach 15 Minuten feststellbar. Während bei den Haflingern der maximal reduzierte Grad bestand, zeigten die Maultiere durch ihr leichtes Ohrenspiel, dass sie akustische Reize der Umgebung wahrnahmen. Auch nach 30 Minuten war beim Haflinger der Ohrtonus immer noch reduziert, während das Maultier durch gezielte Ohrbewegungen bei vollem Tonus (siehe Abb. 4.20) deutliche die Wahrnehmung akustischer Reize der Umgebung demonstrierte (siehe Abb. 4.11).

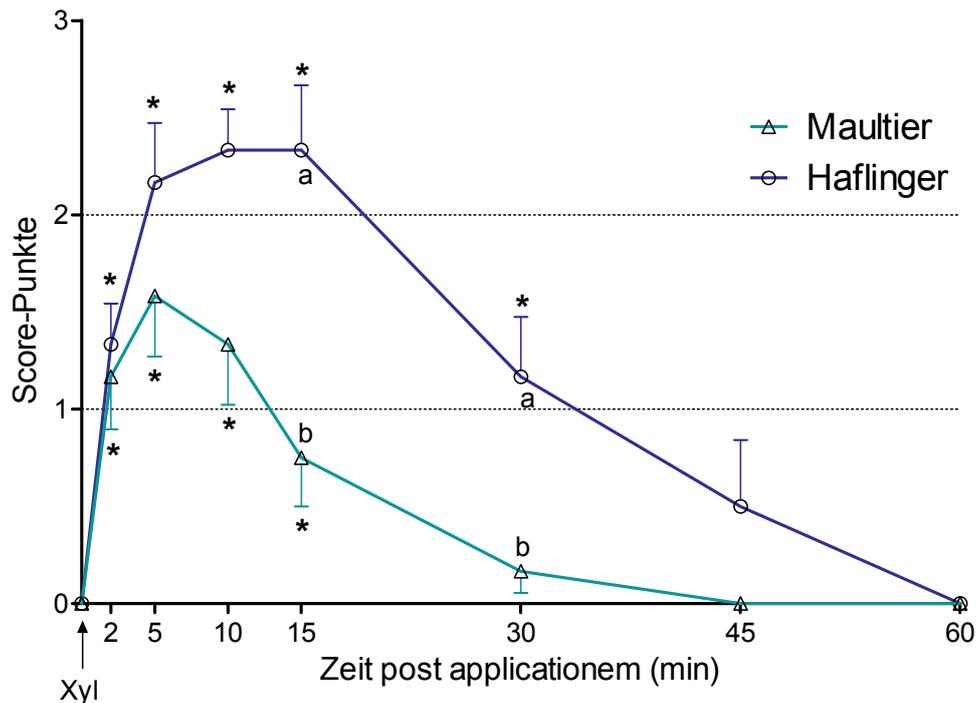


Abbildung 4.11: **Bewertung des Hängegrades der Ohren im Verlauf**

(Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) *:0 (p<0,05), a:b (p<0,05).

Hängegrad der Unterlippe

Bei allen Probanden zeigte sich schnell ein deutlich verminderter Tonus mit Hängenlassen der Unterlippe unter Xylazineinfluss. Beim Haflinger war dieser Zustand signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert bis 45 Minuten, beim Maultier hingegen nur bis 30 Minuten nach der Applikation von Xylazin (siehe Abb. 4.20). Bereits nach 10 Minuten waren deutliche tierartige Unterschiede im Tonus der Unterlippe klinisch erkennbar. So zeigte die Haflinger-Gruppe zu diesem Zeitpunkt eine deutlich über 1 cm weit geöffnete Maulspalte mit zitternder Unterlippe, während die Maultier-Gruppen mit über einem Score-Punkt Unterschied die Maulspalte lediglich noch leicht geöffnet hatten. Diesen Zustand erreichte die

Haflinger-Gruppe nach 30 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt hielten fast alle Maultiere die Maulspalte bei fast normalem Tonus der Unterlippe bereits wieder geschlossen (siehe Abb. 4.12).

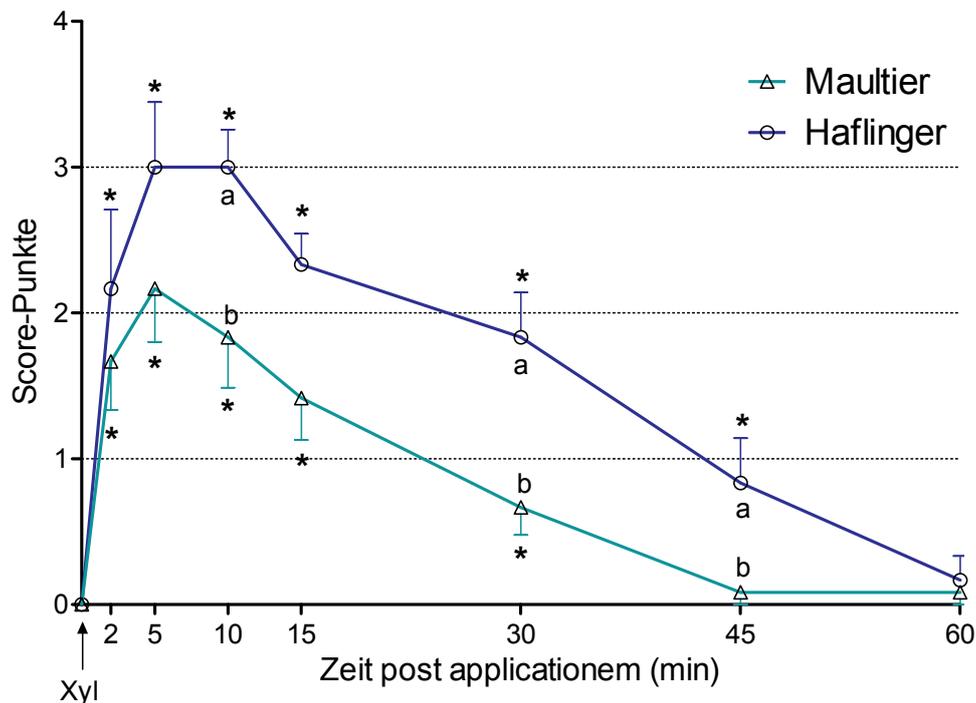


Abbildung 4.12: **Bewertung des Hängegrades der Unterlippe im Verlauf**
 (Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) *:0 ($p < 0,05$), a:b ($p < 0,05$).

Herzfrequenz

Bei allen Gruppen wurde die Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten mit den Ausgangswerten verglichen. Dabei zeigte sich beim Maultier unabhängig vom Geschlecht ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz zu den Zeitpunkten 2, 5 und 10 Minuten post applicationem von Xylazin; 15 Minuten nach der Verabreichung von Xylazin erreichte die Herzfrequenz schon fast wieder den Ausgangswert (94% des Ruhewertes). Der tiefste Abfall auf im Mittel 82% des Ausgangswertes wurde 2 Minuten nach der Xylazin-Applikation gemessen, zu den Messzeitpunkten 5 und 10 Minuten post applicationem lag die Herzfrequenz bei 85% und 90% des Ausgangswertes und stieg danach rasch wieder an.

Beim Haflinger konnte ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz innerhalb der ersten beiden Stunden nach der Xylazinapplikation festgestellt werden. Die tiefsten Werte lagen bei 65% der Ausgangsherzfrequenz zu den Messzeitpunkten 2 und 5 Minuten post applicationem. Erst bei der nächsten Messung 24 Stunden nach der Messung des Ausgangswertes wurde dieser wieder erreicht (siehe Abb. 4.13).

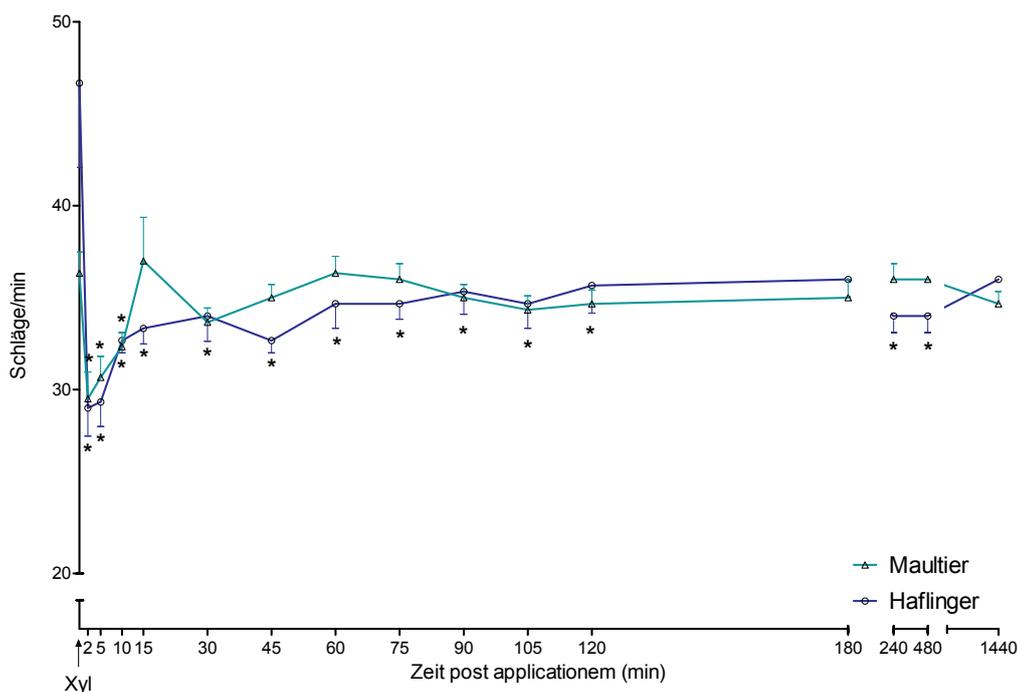


Abbildung 4.13: **Verlauf der Herzfrequenz im Hauptversuch**

(Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) * : 0 ($p < 0,05$)

Sensibilität am Ohrtrand

Die Reaktion auf das Streichen über den Ohrtrand war bei allen Tieren unter Xylazin-Einfluss stark vermindert. So war beim Haflinger die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten bezogen auf die Ausgangsreaktion signifikant verringert. Die Verminderung auf den Reiz war insgesamt beim Maultier weniger stark ausgeprägt als beim Haflinger. Bei diesem hielt die Dämpfung wesentlich länger an. Die Reaktionskurven bezogen auf die Rückkehr zur Ausgangsreaktion waren tierartlich versetzt. So wurden die für den Haflinger ermittelten Werte im Schnitt beim Maultier um etwa 15 Minuten früher erreicht (siehe Abb. 4.14). Zum Zeitpunkt 10 Minuten war der Unterschied in der Sensibilität am Ohrtrand im Vergleich Maultier versus Haflinger tierartlich signifikant ($p < 0,05$).

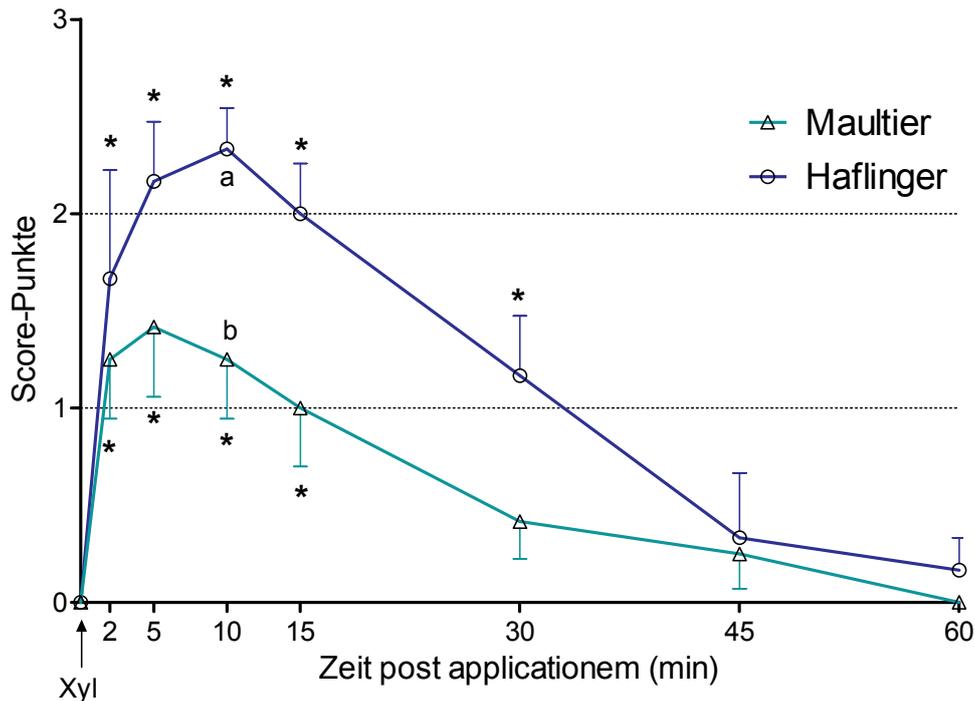


Abbildung 4.14: **Bewertung der Sensibilität am Ohrtrand im Verlauf**

(Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) * : 0 ($p < 0,05$), a : b ($p < 0,05$).

Körperinnentemperatur

Vergleicht man die Ausgangsmessungen der beiden Gruppen, so ist kein signifikanter (ns) Unterschied der Körpertemperatur zwischen Haflinger und Maultier festzustellen (siehe Abb. 4.15). Da bei zwei der Probanden die rektale Messung der Körperinnentemperatur nicht möglich war, lagen lediglich die Werte von zehn Maultieren vor (siehe Tab. 7.7 im Anhang). Beim Haflinger ist zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der Körpertemperatur bezüglich des Ausgangswertes feststellbar. Erkennbar ist jedoch eine Tendenz zum Abfallen der Körpertemperatur mit der höchsten mittleren Differenz zum Ausgangswert zum Messzeitpunkt 45 Minuten post applicationem von Xylazin. Danach ist ein leichter Anstieg der Körperinnentemperatur zu verzeichnen.

Beim Maultier ist ebenfalls nach einem initial kurzen Anstieg ein Abfall der Körpertemperatur bis zum Messzeitpunkt 90 Minuten zu erkennen. Da durch wiederholte Messungen (Einziehen von Luft) und die vom Hersteller angegebene Messgenauigkeit des Digitalthermometers von bis $0,1^\circ \text{C}$ (zwischen 34°C und 40°C bei einer Umgebungstemperatur zwischen 15°C und 25°C) Fehler hinzukommen, wurden die Temperaturschwankungen insgesamt jedoch nicht als relevant betrachtet.

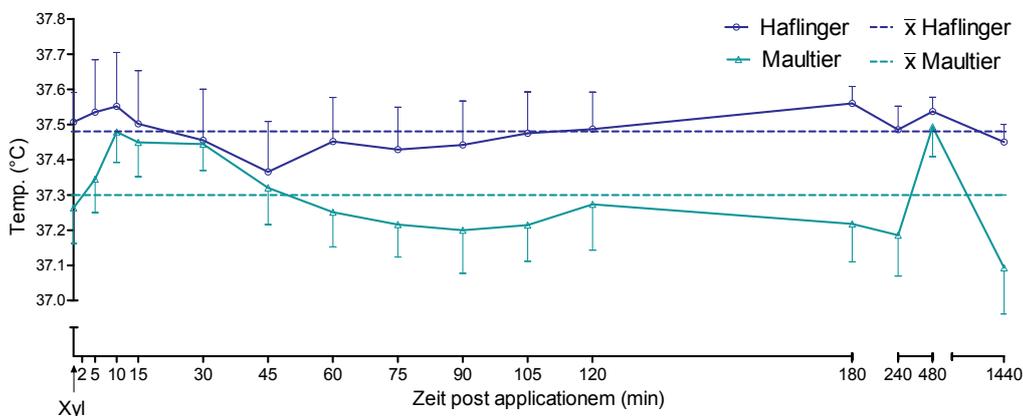


Abbildung 4.15: **Verlauf der Körpertemperatur beim Haflinger und beim Maultier** (Haflinger: n=6; Maultier: n=10; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt sowie Gruppen-Gesamtmittelwert \bar{x} über die gesamte Messdauer)

Atemfrequenz

Der Verlauf der Atemfrequenz ist in Abbildung 4.16 dargestellt. Sowohl die Probanden der Maultier-Gruppen als auch die Haflinger-Gruppe wiesen eine durchschnittliche Ausgangs-Atemfrequenz von 16 Zügen pro Minute auf. Für die statistischen Berechnungen wurden die relativen Werte in Prozent der Ausgangsfrequenz herangezogen. Dabei zeigte sich beim Maultier lediglich zum Messzeitpunkt 2 Minuten ein signifikanter Abfall auf 91%, während beim Haflinger die Atemfrequenz zu diesem Zeitpunkt auf 66% des Ausgangswertes abfiel und über die Dauer der ersten 3 Stunden nach Applikation von Xylazin auf signifikant niedrigerem Niveau bestehen blieb. Zum Messzeitpunkt 180 Minuten war beim Haflinger die Atemfrequenz erst langsam wieder auf etwa 77% angestiegen und erreichte insgesamt erst nach über 8 Stunden (Messzeitpunkt 24 Stunden post applicationem von Xylazin) den Bereich der Ausgangsatemfrequenz.

Innerhalb der gesamten ersten Stunde bestanden daher im Vergleich Maultier versus Haflinger unter Xylazin-Einfluss signifikante tierartliche Unterschiede ($p < 0,05$) in der Atemfrequenz.

Reaktion auf einen akustischen Reiz

Die Reaktion auf den akustischen Reiz war bei beiden Tierarten unmittelbar nach der Applikation von Xylazin stark gedämpft. Beim Maultier jedoch setzte eine deutliche Reaktion auf

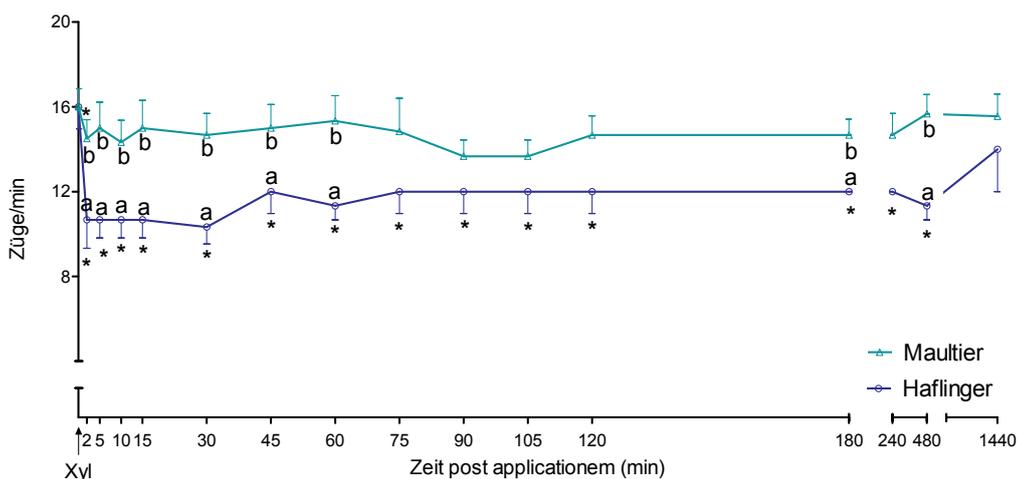


Abbildung 4.16: **Verlauf der Atemfrequenz**

(Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) *:0 ($p < 0,05$), a:b ($p < 0,05$).

diesen Reiz bereits nach 10 Minuten wieder ein, während beim Haflinger erst etwa 15 Minuten später eine etwa gleich stark ausgeprägte Reaktion festzustellen war. Im Vergleich zur Ausgangsreaktion war beim Haflinger die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten nach Xylazin-Applikation signifikant verringert (siehe Abb. 4.17).

Reaktion auf einen optischen Reiz

Die Reaktion auf den optischen Reiz war bei allen Probanden unmittelbar nach der Applikation von Xylazin stark gedämpft. Beim Maultier setzte bereits nach 10 Minuten wieder eine Reaktion auf den Reiz ein, beim Haflinger war eine maximale Reizdämpfung im Zeitraum von 5-15 Minuten nach der Applikation von Xylazin zu beobachten. Beim Haflinger war die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten bezogen auf die Ausgangsreaktion signifikant ($p < 0,05$;*) verringert (siehe Abb. 4.18).

Transpiration

In der Ausprägung der Transpiration war kein tierartlicher Unterschied erkennbar (siehe Abb. 4.19). Die maximale Transpiration zeigte sich 30 Minuten nach der Applikation von Xylazin. Im Mittel wurde bei jedem Probanden die Bewertungsstufe geringgradig verstärktes Schwitzen an mehreren Stellen wie Stirn, Ohrgrund, zwischen den Vorderbeinen oder im Schenkelspalt erreicht. Danach trockneten die Tiere langsam wieder. Die Abbildungen 4.20 und 4.21 zeigen Tier II zum Messzeitpunkt 30 Minuten beispielhaft für sehr starkes Schwitzen (Ausprägungsgrad 4 entsprechend also 4 Score-Punkten).

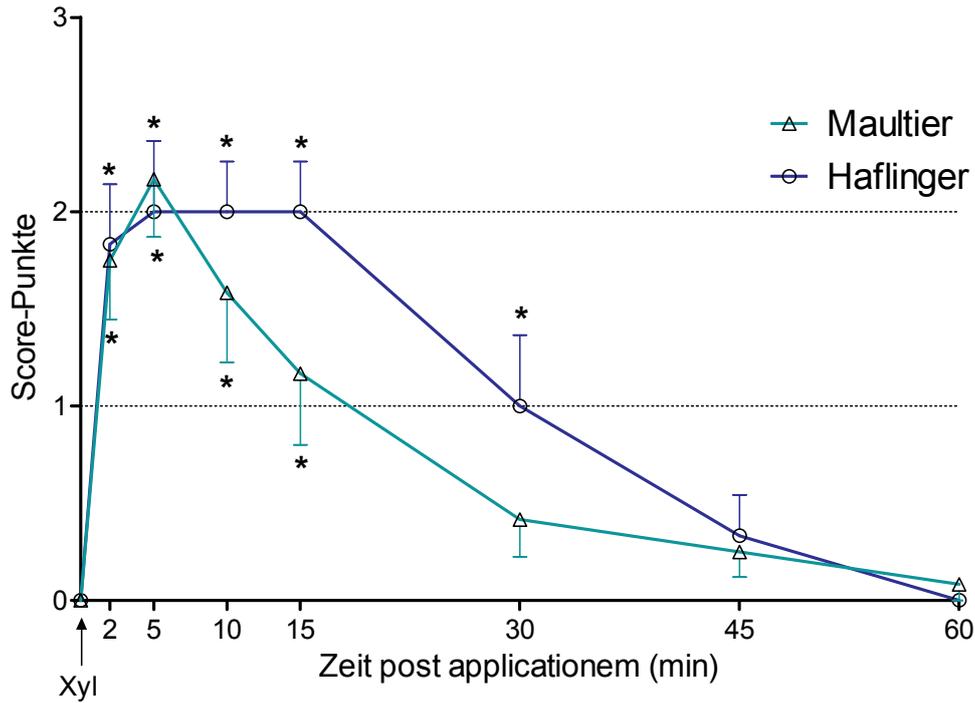


Abbildung 4.17: **Bewertung der Reaktion auf einen akustischen Reiz im Verlauf**
 (Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) * : 0 ($p < 0,05$).

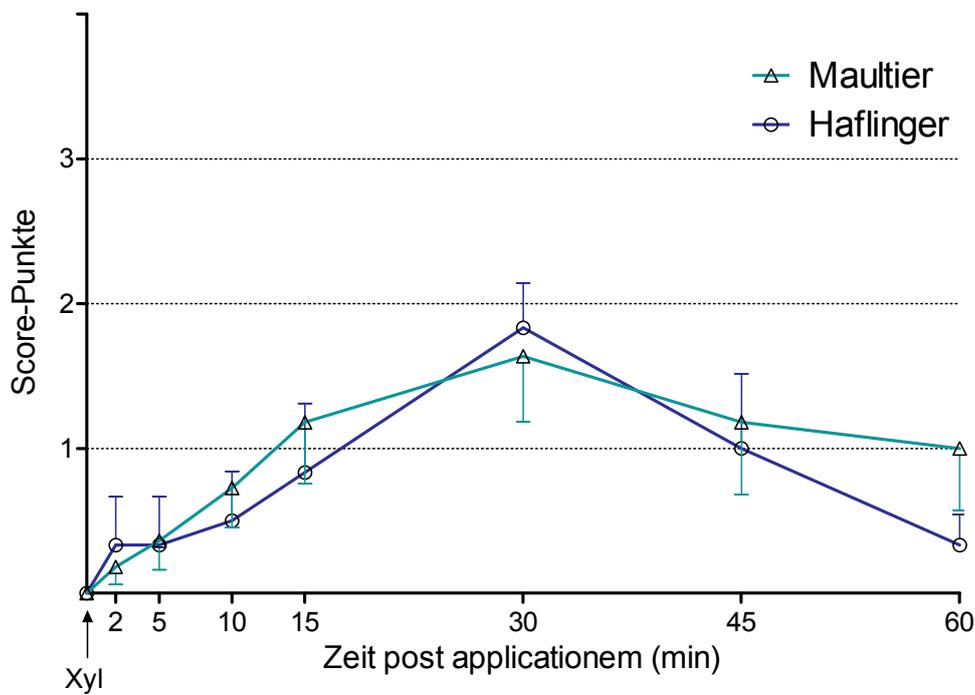


Abbildung 4.19: **Bewertung des Schweißausbruches bei den Probanden im Verlauf**
 (Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt)

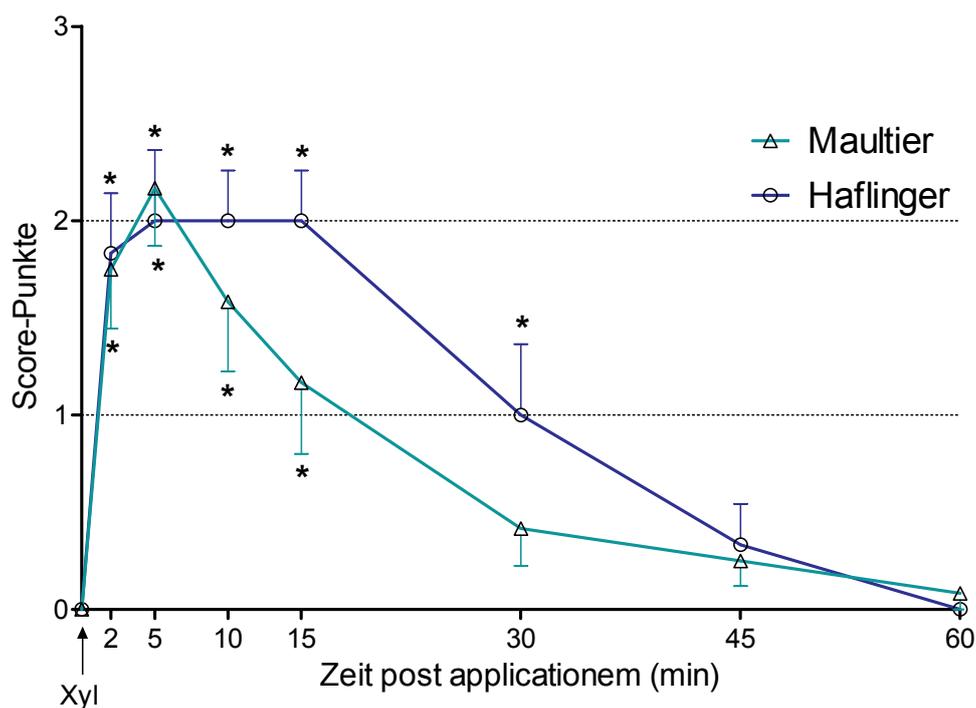


Abbildung 4.18: **Bewertung der Reaktion auf einen akutischen Reiz im Verlauf** (Haflinger: n=6; Maultier: n=12; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt über die gesamte Messdauer) *: $0 (p < 0,05)$.

Hautsensibilität

Die Schmerzprovokationsprobe erwies sich nur in der Haflinger-Gruppe als bewertbar. Hier war 2 und 5 Minuten nach der Applikation von Xylazin eine deutliche Reduktion der Reaktion zu erkennen. In der Maultier-Gruppe variierte die Antwort auf diesen Reiz stark. Einige Tiere reagierten von Beginn an gar nicht auf diesen Reiz, andere zeigten eine deutliche Reizgewöhnung. Ein Teil der Maultiere zeigte bei wiederholter Provokation eine graduell gesteigerte Abwehr. Aus diesen Gründen konnte dieser Provokationstest nicht für den Bewertungs-Score verwendet werden.

Grad des Penisprolapses

Ein deutlicher Penisprolaps von mindestens einigen Zentimetern war bei allen männlichen Probanden über den Zeitraum 2-45 Minuten nach der Applikation von Xylazin festzustellen. Der maximale Prolaps trat bei allen Tieren 15-30 Minuten nach der Applikation von Xylazin auf. Es bestanden keine tierartlich signifikanten (ns) Unterschiede zwischen männlichen Haflingern und männlichen Maultieren (siehe Abb. 4.22).

Abbildung 4.20: Schweißausbruch bei Tier II zum Messzeitpunkt 30 Min. p.appl. von Xylazin
(siehe auch Abb. 4.21)

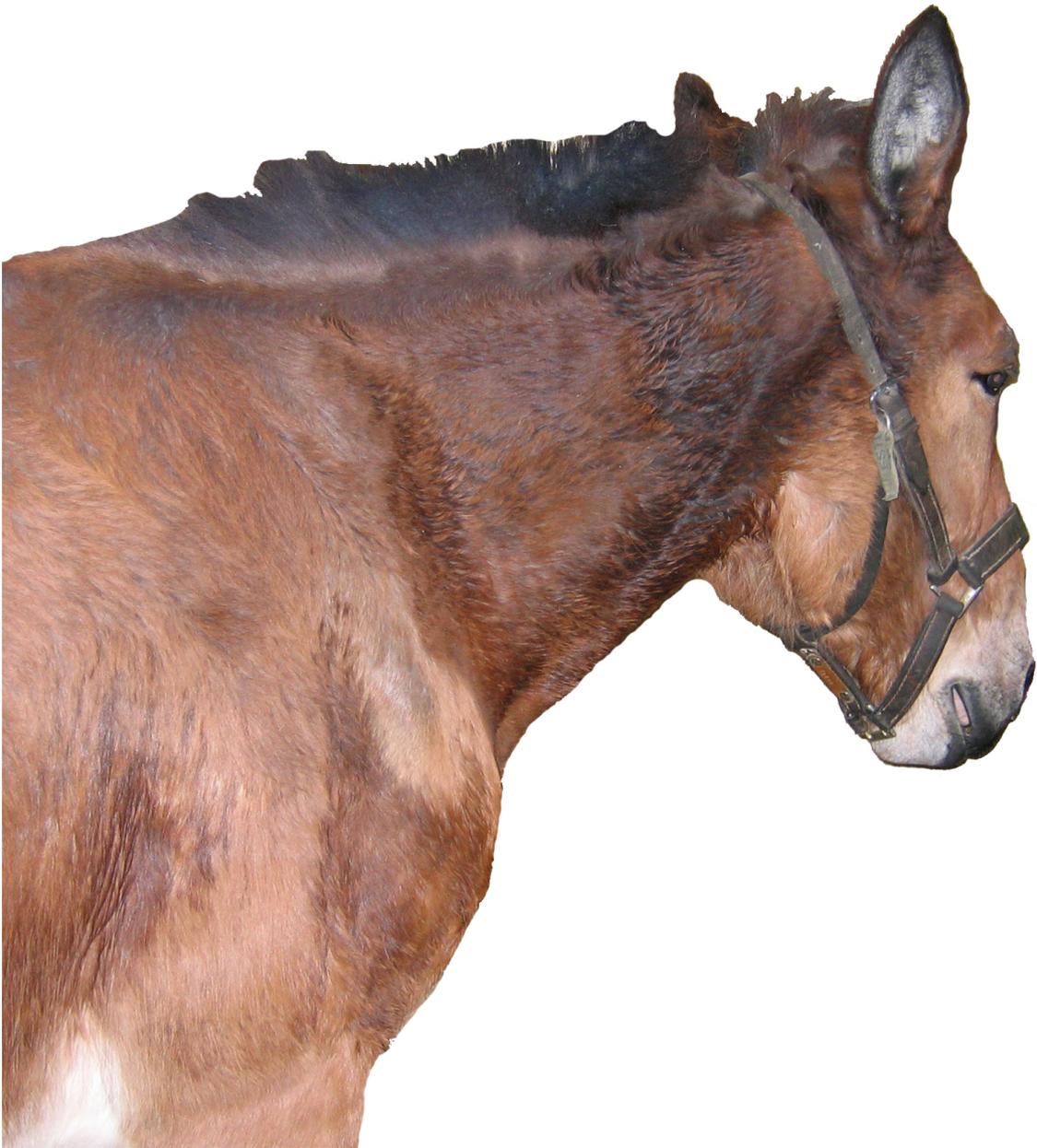


Abbildung 4.21: Schweißausbruch im Bugbereich bei Tier II zum Messzeitpunkt 30 Min. p.appl. von Xylazin

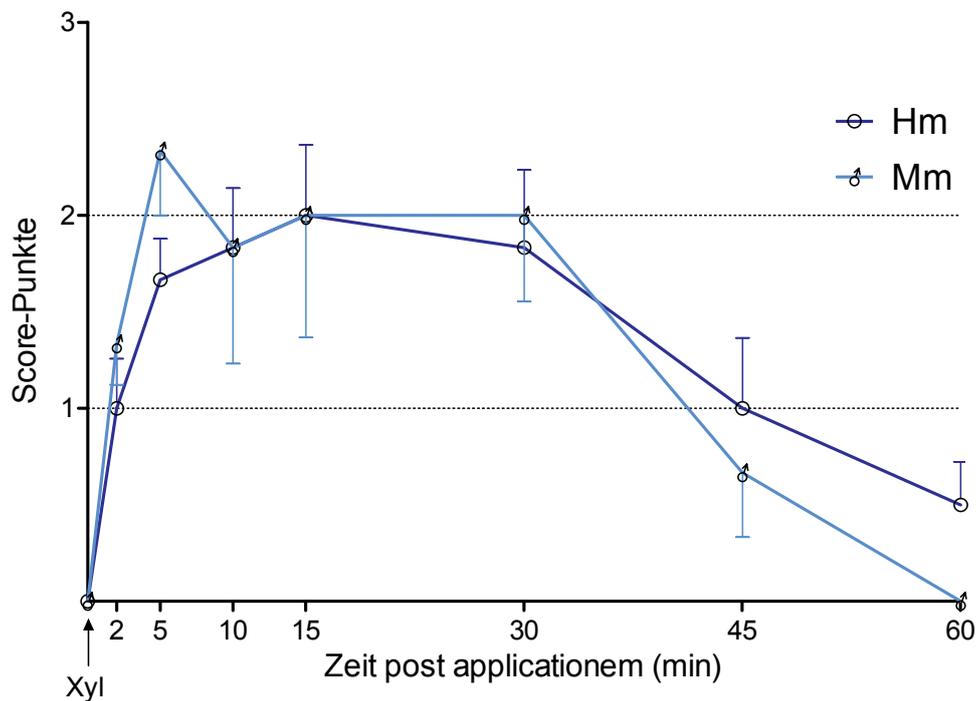


Abbildung 4.22: **Bewertung des Penisprolapses im Verlauf** (Haflinger: n=6; Maultier: n=6; $\bar{x} \pm SE$ zu jedem Messzeitpunkt) über die gesamte Messdauer.

Harnabsatz

Innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung von Xylazin setzten 2 der Haflinger (Tier A und B jeweils 1x) und 4 der Maultiere (Tier I und II jeweils 1x, Tier III und VI jeweils 2x) Urin ab.

4.1.4 Sonstige Auffälligkeiten

Zum Zeitpunkt der klinischen Allgemeinuntersuchung waren bei keinem Probanden Auffälligkeiten am Herzen oder im Respirationstrakt festzustellen. Unter Xylazin-Einfluss wurden jedoch bei einigen Tieren kurzzeitige und reversible Veränderungen wie z.B. Herzgeräusche oder atmungssynchrone Stridores beobachtet.

So zeigte sich bei Tier B im Zeitraum 10-15 Minuten nach der Xylazin-Applikation eine deutliche sowohl inspiratorische als auch expiratorische Dyspnoe mit einem lauten, schnarchenden Atemgeräusch, welches in geringgradiger Ausprägung noch bis zum Messzeitpunkt 45 Minuten hörbar war.

Tier F zeigte 2 und 5 Minuten nach der Applikation von Xylazin deutliche Herzarrhythmien. Diese waren bei Tier IX ebenfalls zu beobachten, wobei 5 Minuten nach der Xylazin-Applikation bei diesem Probanden ein systolisches Herzgeräusch 2. bis 3. Grades dominierte, welches zum folgenden Messzeitpunkt, 10 Minuten nach der Applikation von Xylazin, bereits als Geräusch 1. Grades abgeschwächt und nach weiteren 5 Minuten gar nicht mehr auskultierbar war.

Tier XI zeigte ebenfalls 2 Minuten nach der Applikation von Xylazin Herzarrhythmien sowie ein deutliches Hängen beider Augenoberlider. Bereits 5 Minuten post applicationem war der Herzrhythmus jedoch wieder regelmäßig.

Bei Tier VI konnten 2 und 5 Minuten nach der Xylazin-Applikation ein systolisches Herzgeräusch 2. Grades festgestellt werden.

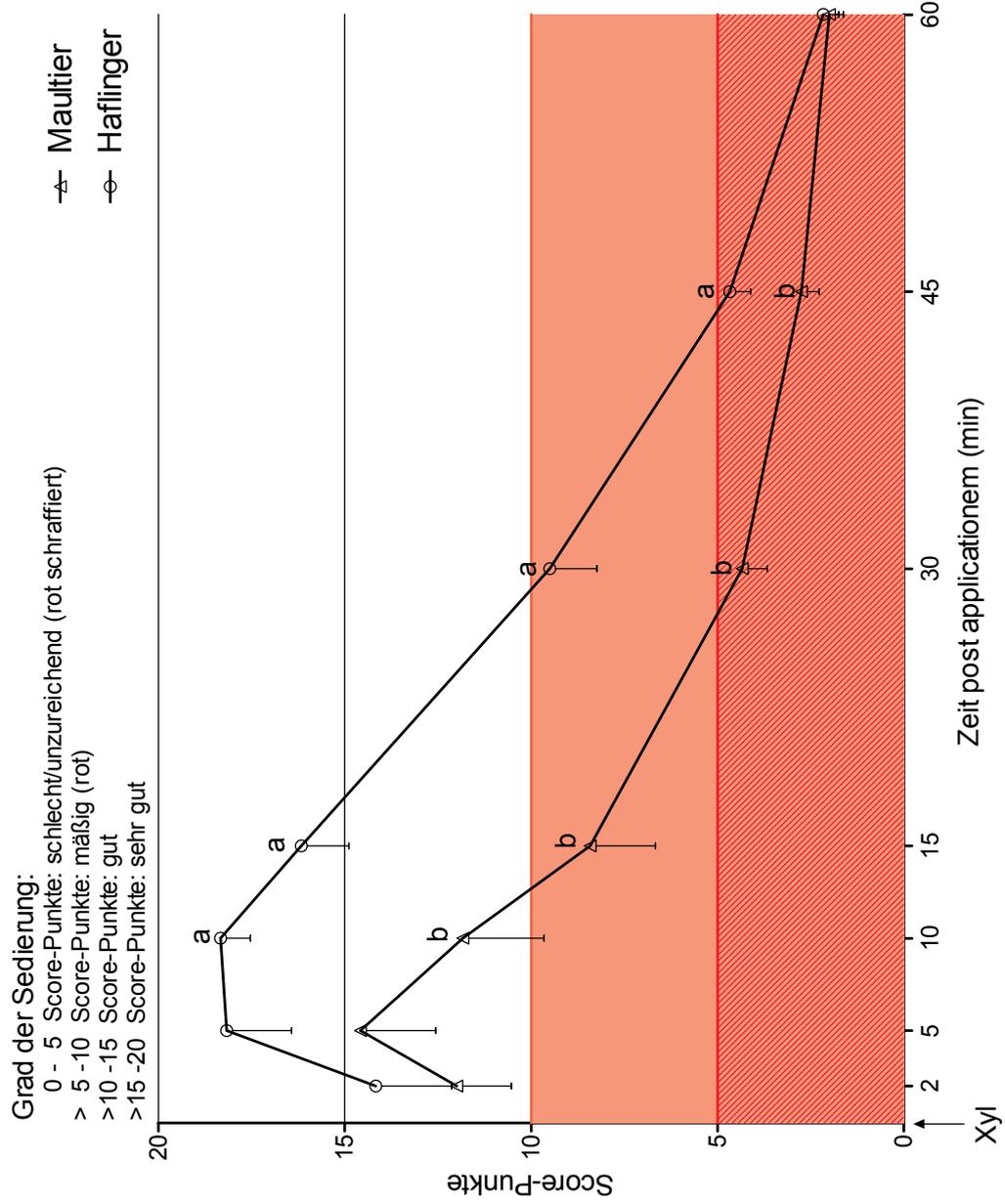
Tier VIII zeigte 2 Minuten nach der Verabreichung von Xylazin ebenfalls deutliche Herzarrhythmien, die bis 15 Minuten nach der Xylazin-Applikation in geringgradiger Ausprägung bestanden und dann verschwanden.

4.1.5 Pharmakodynamik von Xylazin anhand des Bewertungsscores

Für die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von Xylazin über einen Bewertungs-Score wurden die zu den jeweiligen Messzeitpunkten erhaltenen Score-Punkte für diejenigen Parameter addiert, welche repräsentativ die klinischen messbaren Wirkungen

von Xylazin beschrieben. Damit konnte eine Beschreibung der Pharmakodynamik von Xylazin anhand klinischer Parameter erfolgen. Diese waren Verhalten, Standvermögen, Kopfhaltung, Hängegrad von Ohren und Unterlippe, Sensibilität am Ohrrand, Reaktionen auf einen akustischen und einen optischen Reiz. In Abb. 4.1.5 wurden die für Haflinger und Maultier erhaltenen Gruppenmittelwerte gegen die Zeitachse aufgetragen. Im Vergleich Maultier versus Haflinger waren die tierartlichen Unterschiede im Sedationsgrad 10, 15, 30 und 45 Minuten nach der Applikation von Xylazin signifikant ($p < 0,05$).

Abbildung 4.23: **Pharmakodynamik von Xylazin im Hauptversuch**
 Maultier (n=12), Haflinger (n=6) ($\bar{x} \pm SE$) a:b (p<0,05).



4.2 Ergebnisse der Analytik

4.2.1 Ergebnisse der Chromatographie

4.2.2 Chromatogramme

Unter den in 3.5.1 beschriebenen Bedingungen wurde mit der vorgestellten Methodik an der verwendeten HPLC-Anlage für den internen Standard Clonidin eine Retentionszeit von ca. 4,2 Minuten und für Xylazin eine Retentionszeit von ca. 8,0 Minuten ermittelt.

Zur Kontrolle auf etwaige Störsubstanzen wurde jeder frisch angesetzte Meyers-Puffer als Leerwert injiziert. Abbildung 4.24 zeigt, dass in der vorliegenden Methodik mit Meyers-Puffer weder bei der Retentionszeit von Clonidin (ca. 4,2 Minuten) noch von Xylazin (ca. 8,0 Minuten) Störpeaks erzeugt werden.

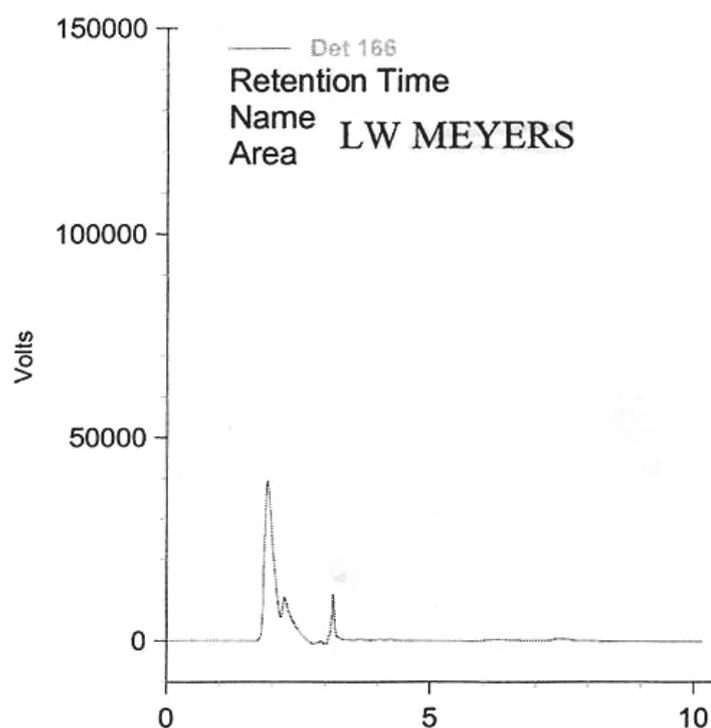


Abbildung 4.24: **Meyers-Puffer im Chromatogramm** - zu erkennen ist, dass weder bei der Retentionszeit von Clonidin (ca. 4,2 Minuten) noch von Xylazin (ca. 8,0 Minuten) Störpeaks erzeugt werden

Da im Plasma ebenfalls Verunreinigungen auftreten können, wurde von jedem Tier der Plasma-Nullwert injiziert und kontrolliert. Abbildung 4.25 zeigt beispielhaft, dass bei den unter 3.5.1 beschriebenen Einstellungen der HPLC keine mit den Retentionszeiten von Clonidin oder Xylazin Störpeaks auftraten.

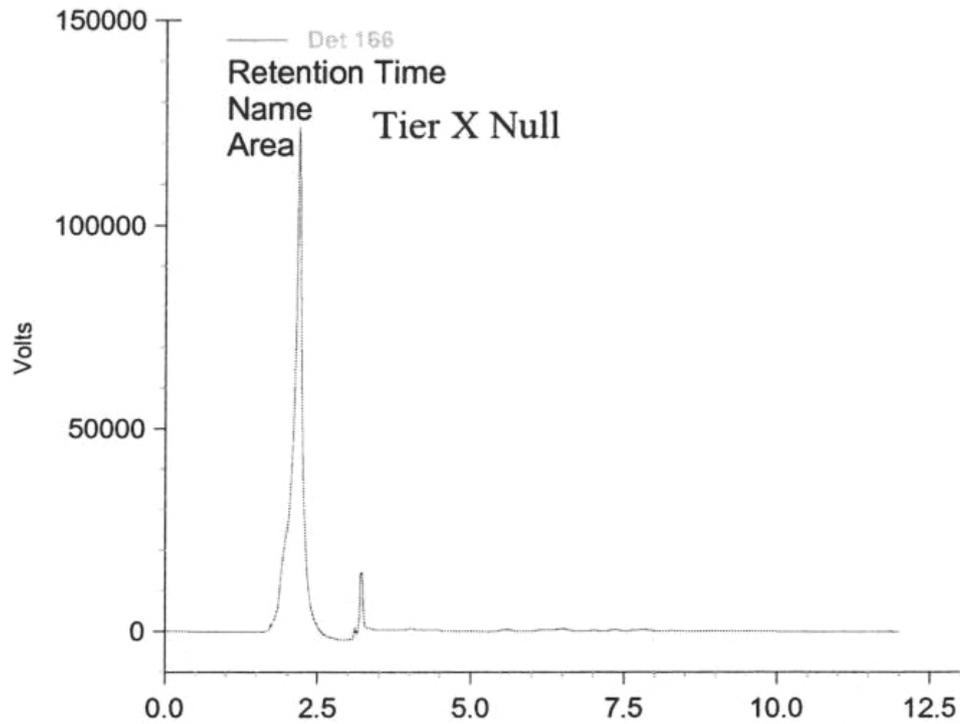


Abbildung 4.25: **Leerwert von Tier X**, Maultier männlich - zu erkennen ist, dass weder bei der Retentionszeit von Clonidin (ca. 4,2 Minuten) noch von Xylazin (ca. 8,0 Minuten) Störpeaks erzeugt werden

Die nachfolgenden Abbildungen 4.26 und 4.27 zeigen Chromatogramme der mit dem internen Standard Clonidin versetzten und nach Aufbereitung mit der etablierten HPLC-Anlage analysierten und quantifizierten Plasmaproben zweier Probanden.

Abbildung 4.26: Chromatogramm von Tier I nach 15 Minuten

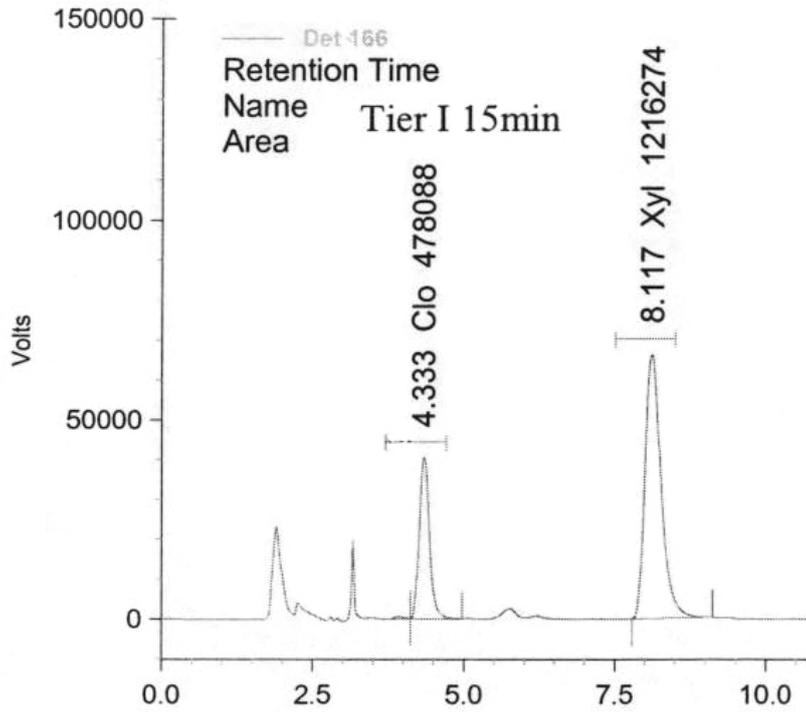
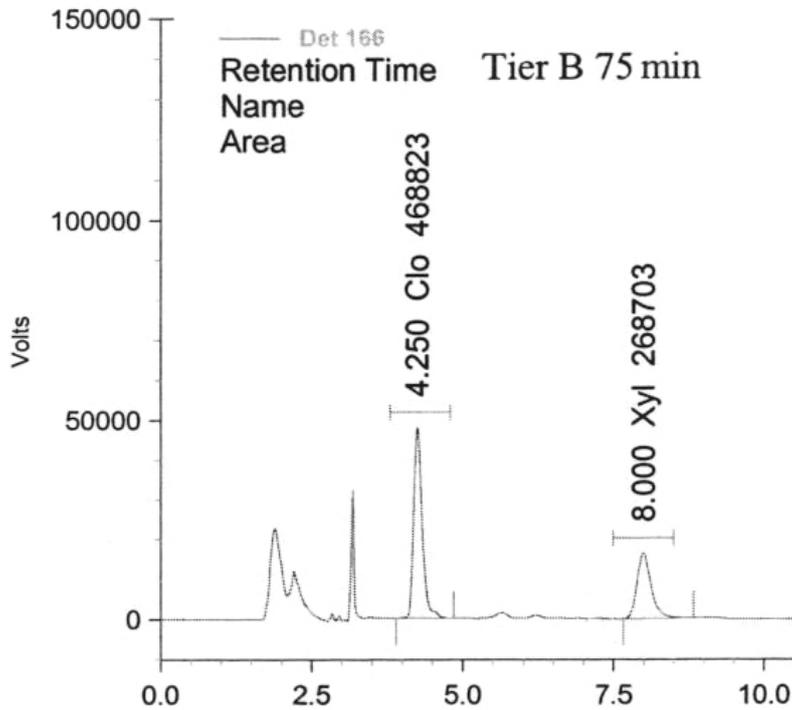


Abbildung 4.27: Chromatogramm von Tier B nach 75 Minuten



Die beiden Chromatogramme zeigen die zu den jeweilig angegebenen Zeitpunkten nach der Applikation von Xylazin entnommenen Plasmaproben zweier unterschiedlicher Probanden (oben: Maultier weiblich, unten: Haflinger männlich), die mit 500ng Clonidin als internem Standard versetzt und nach der Probenaufbereitung mittels HPLC analysiert und anhand der aktuellen Kalibrationskurve quantifiziert wurden.

4.2.3 Ergebnisse der Validierung der Analysenmethode

4.2.4 Spezifität und Selektivität

Um die Spezifität der entwickelten Analysenmethode für Xylazin und das als internen Standard verwendete Clonidin zu überprüfen, wurden Proben von Leerplasma die beiden Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen zugefügt. Dabei zeigte sich, dass sowohl Analyt als auch interner Standard ohne Verfälschung durch Plasmainhaltsstoffe (*Spezifität*) und ohne gegenseitige Störungen bei ausreichender Trennung (*Selektivität*) im Chromatogramm erfasst werden.

4.2.5 Linearität

Für die Überprüfung der Linearität von Xylazin und Clonidin wurde jeweils eine Verdünnungsreihe aus Standards in Meyers-Puffer erstellt und gemessen. Für die Auswertung der gemessenen Rohdaten wird klassischerweise das Signal S gegen die Konzentration c aufgetragen. Die Steigung dS/dc ist ein Maß für die Empfindlichkeit der Methode, wobei im linearen Bereich gilt: die Steigung dS/dc ist konstant (KROMIDAS, 2007).

Für Xylazin wurde die Linearität im Bereich 2000 ng/100 μ l bis 1,95 ng/100 μ l Meyers-Puffer gezeigt (siehe Abb. 4.28). Visuell und nach dem linearen Regressionsmodell wurde jeweils eine Linearität festgestellt. Für Clonidin wurde die Linearität im Bereich 1500 ng/100 μ l bis 187,5 ng/100 μ l Meyers-Puffer ebenfalls visuell und nach dem linearen Regressionsmodell gezeigt (siehe Abb. 4.29). Sowohl für Xylazin als auch für Clonidin betrug der Korrelationskoeffizient $R^2=0,99$.

Für die Überprüfung der Linearität der Kalibrationskurven für Xylazin im Plasma wurde der Quotient aus Peakflächen von Xylazin zum internen Standard Clonidin gegen die Konzentrationsstufe aufgetragen, da hiermit Fehler im unteren Bereich einfacher erkannt werden können (KROMIDAS, 2007). Abb. 4.30 zeigt eine der erstellten Kalibrationskurven inklusive Geradengleichung und Korrelationskoeffizient (Bestimmtheitsmaß = R^2). R^2 lag bei allen Kalibrationskurven mindestens bei 0,98.

4.2.6 Präzision

Wiederholpräzision (= *intraday assay*) und Zwischenpräzision (= *interday assay*) wurden für Xylazin und Clonidin anhand von methanolischen Standards in Meyers-Puffer durch Ver-

gleich der gemessenen Peakflächen ermittelt. Die Ergebnisdaten sind in den Tabellen 4.1 und 4.2 zusammengestellt:

Abbildung 4.28: **Linearität von Xylazin** im Bereich 2000 ng/100 µl bis 1,95 ng/100 µl

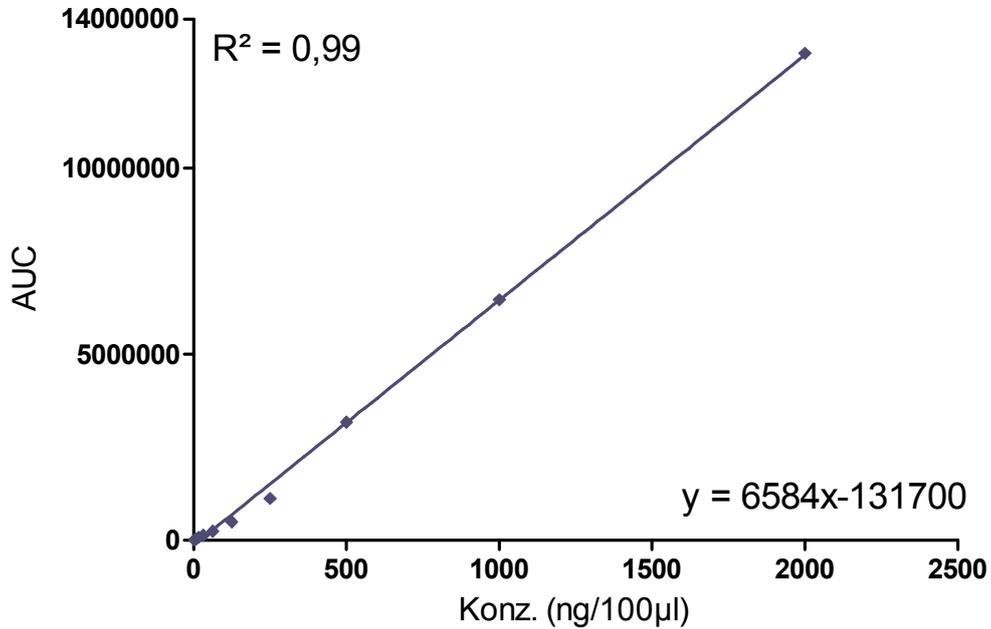


Abbildung 4.29: **Linearität von Clonidin** im Bereich 1500 ng/100 µl bis 187,5 ng/100 µl

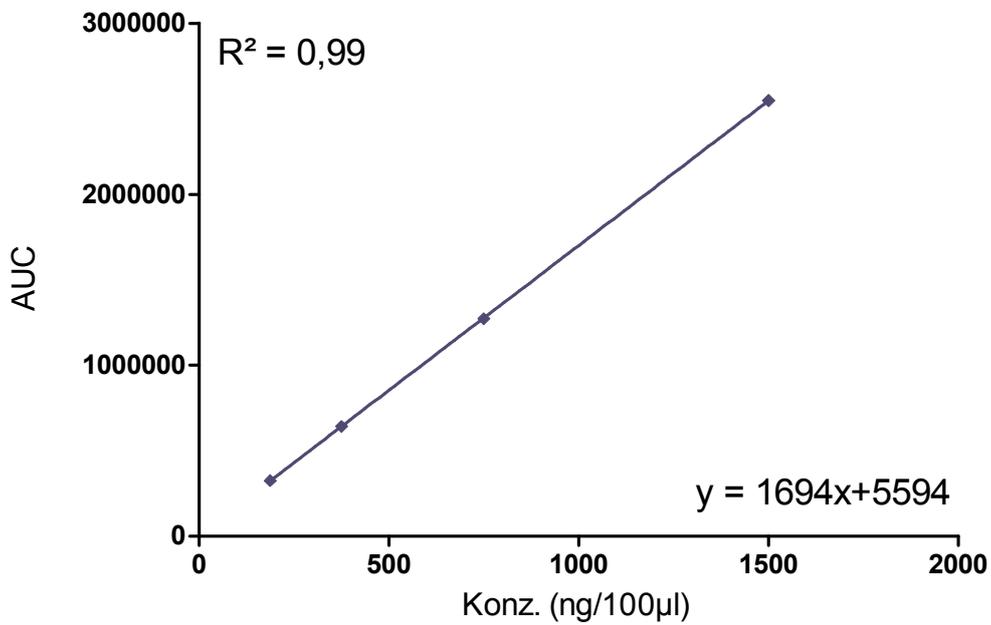


Abbildung 4.30: Beispiel einer Kalibrationskurve für Xylazin im Plasma

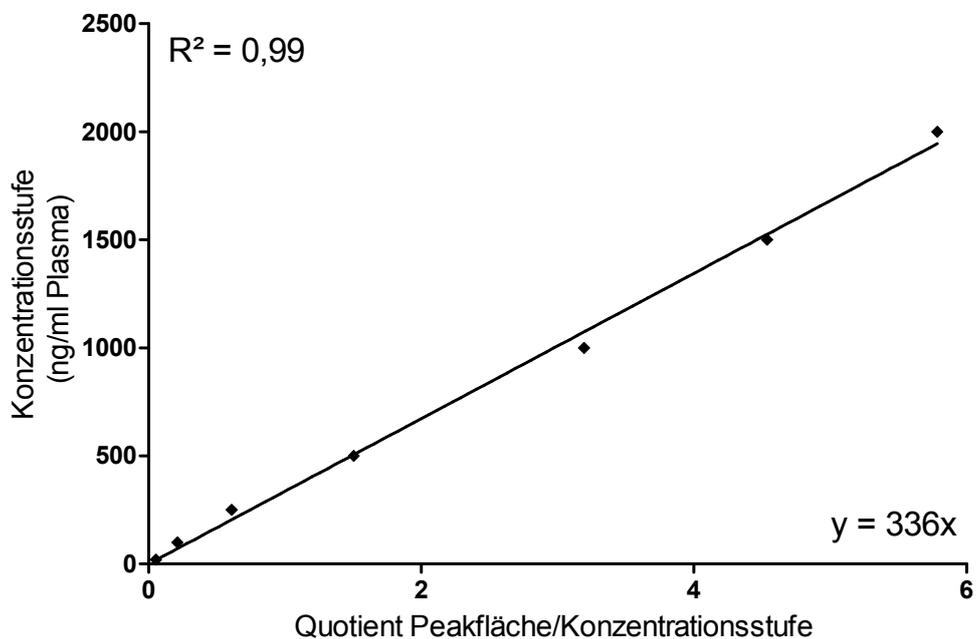


Tabelle 4.1: Ergebnisse für die Tagespräzision für Xylazin und Clonidin

Konzentration Xylazin [ng/100 µl]	15	150	500	2000
\bar{x} AUC	72177,8	1109402,6	3577671	13891412,2
SD	2604,6	32782,8	116110,9	223848,2
VK	3,60	2,95	3,25	1,61
Abweichung	0,005	0,044	0,163	0,322
Konzentration Clonidin [ng/100 µl]	250	500		
\bar{x} AUC	643279,6	1201574,6		
SD	30609,819	12320,41		
VK	4,75	1,03		
Abweichung	0,119	0,051		

Tabelle 4.2: Ergebnisse für die Zwischenpräzision für Xylazin und Clonidin

	Konz. [ng/100µl]	\bar{x} AUC Tag 1-5	SD	VK [%]
Xylazin	15	76106,60	2687,24	3,53
	150	1038012,20	17342,21	1,67
	500	3575061,40	113415,13	3,17
	2000	12380324,80	137305,56	1,11
				2,37
Clonidin	500	901992,80	17123,53	1,90
	500	886789,60	30314,52	3,42
	500	896899,40	21677,88	2,42
	500	903198,80	11205,12	1,24
		897220,15	20080,26	2,24

4.2.7 Empfindlichkeit

Nachweisgrenze Die Nachweisgrenze für Xylazin in Meyers Puffer liegt ausgehend von einer *signal-to-noise ratio* von 3 bei 5,79 ng/ml; für Xylazin im Plasma bei 1,5ng/ml.

Quantifizierungsgrenze Die Quantifizierungsgrenze für Xylazin in Meyers-Puffer liegt ausgehend von einer *signal-to-noise ratio* von 10 bei 19,3 ng Xylazin/ml. Dies deckt sich mit dem untersten Konzentrationspunkt von 19,5 ng Xylazin/ml Meyers-Puffer, für den eine Linearität für Xylazin nachgewiesen wurde. Deshalb wurde als niedrigster Kalibrationspunkt für Xylazin im Plasma eine Konzentration von 20 ng Xylazin/ml Plasma herangezogen; bei der Auswertung der gemessenen Plasmaproben wurden alle Ergebnisse, die unterhalb der Konzentration von 20 ng/ml lagen mit ,0' bewertet. Ginge man jedoch ebenfalls von einer *signal-to-noise ratio* von 10 für Xylazin im Plasma aus, läge die absolute Quantifizierungsgrenze für Xylazin bei 5 ng Xylazin/ml Plasma.

4.2.8 Wiederfindung

Die Wiederfindungsraten von Xylazin und Clonidin wurden an jeweils 12 aufgestockten Leerplasmaproben ermittelt. Dabei betrug für Xylazin die mittlere Wiederfindungsrate (Mittelwert und Standardabweichung) im Bereich von 20 bis 2000 ng/ml Plasma $90,99 \pm 5,90\%$, die für Clonidin im Bereich 500 ng/ml Plasma $95,88 \pm 5,57\%$. Weitere Daten sind in den nachfolgenden Tabellen 4.3 und 4.4 aufgelistet.

Tabelle 4.3: Wiederfindungsraten für Xylazin

Konz. Xylazin [ng/ml Plasma]	Anz. Messungen	\bar{x} gem. Konz. [ng/ml Plasma]	mittl. Wiederfindung [%]	SD [%]	VK [%]
20	3	18,10	90,51	14,50	16,02
150	3	139,82	93,22	3,54	3,80
500	3	479,48	95,90	3,89	4,06
2000	3	1686,74	84,34	1,66	1,97
20-2000	12		90,99	5,90	6,48

Tabelle 4.4: Wiederfindungsraten für Clonidin

Konz. Clonidin [ng/ml Plasma]	Anz. Messungen	\bar{x} gem. Konz. [ng/ml Plasma]	mittl. Wiederfindung [%]	SD [%]	VK [%]
500	12	479,40	95,88	5,57	5,81

4.3 Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchungen

4.3.1 Erhaltene Messdaten

Abbildung 4.31 zeigt den Konzentrationsverlauf von Xylazin im Plasma nach einmaliger intravenöser Gabe von 0,6 mg/kg Körpergewicht bei allen Probanden der 3 Gruppen des Hauptversuchs über den Zeitraum von 2 Stunden. Die Quantifizierung erfolgte über die Kalibrationskurven; gezeichnet wurden die jeweiligen Gruppenmittelwerte mit Standardfehler. Bei einem einzigen Tier aus der Gruppe 1 (Haflinger) lag die Xylazin-Plasmakonzentration zum Messzeitpunkt 120 Minuten post applicationem bereits unterhalb der Nachweisgrenze von 20 ng/ml Plasma. Die bei den einzelnen Gruppen des Hauptversuches gemessenen Konzentrationen zu den jeweiligen Messzeitpunkten sind im Anhang in Tabelle 7.9 aufgelistet, die individuellen Plasmaspiegel-Konzentrationsverläufe sind gruppenweise in den Abbildungen 7.3 bis 7.5 im Anhang dargestellt.

Bei den 12 Maultieren zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Xylazin. Sowohl graphisch als auch durch statistische Berechnungen ausgehend von einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ konnte jedoch ein signifikanter tierartlicher Unterschied im Vergleich der Xylazin-Plasmakonzentrationen Maultier versus Haflinger innerhalb der Messzeitpunkte von 5-60 Minuten post applicationem gezeigt werden. Beispielsweise lag beim Haflinger zum Zeitpunkt 30 Minuten nach der Applikation von Xylazin bei einer mäßigen Sedierung die Plasmakonzentration bei $335,45 \pm 35,8$ ng

Xylazin /ml Plasma ($\bar{x} \pm SE$), zum Zeitpunkt 45 Minuten bei einer unzureichenden Sedierung bei $241,76 \pm 27,47$ ng Xylazin/ml Plasma ($\bar{x} \pm SE$). Im Gegensatz dazu wurde beim Maultier bereits 15 Minuten nach der Applikation von Xylazin bereits nur noch ein mäßiger Sedierungsgrad bei einer Xylazin-Plasmakonzentration von $729,36 \pm 34,42$ ng/ml ($\bar{x} \pm SE$) sowie 30 Minuten nach der Applikation bei einem unzureichenden Sedierungsgrad eine Xylazin-Plasmakonzentration von $605,04 \pm 39,15$ ng/ml ($\bar{x} \pm SE$) ermittelt.

Abbildung 4.31: **Pharmakokinetik von Xylazin im Hauptversuch**

Mw: Maultier weiblich (n=6), Mm: Maultier männlich (n=6), Hm: Haflinger männlich (n=6), $\bar{x} \pm SE$, für tierartlich signifikante Unterschiede im Zeitraum 5-60 Minuten post applicationem siehe Tab. 7.9 im Anhang

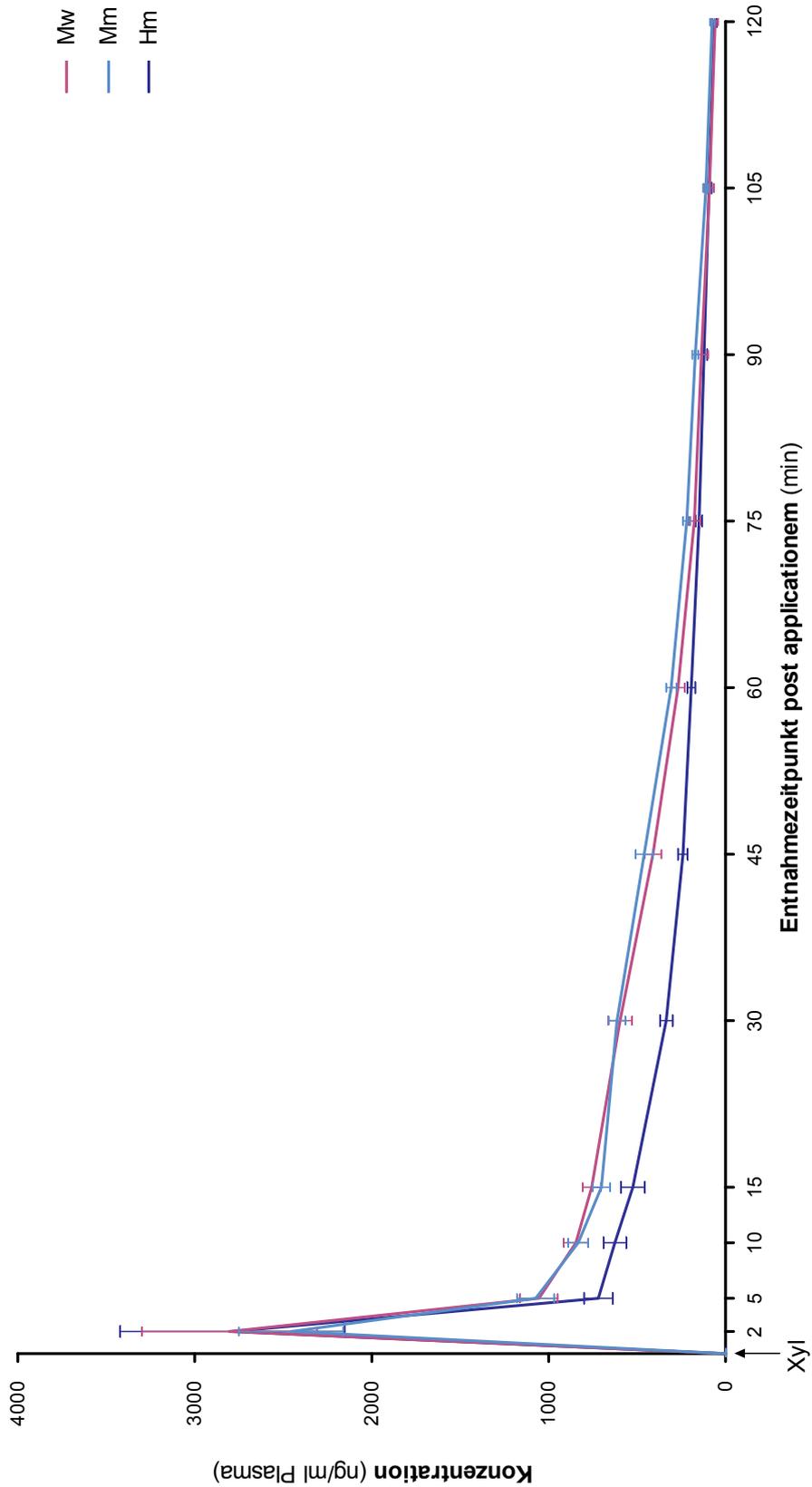


Abbildung 4.32: **Vergleich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Xylazin beim Haflinger** (n=6) Score-Punkte $\bar{x} \pm SE$, mittlere Plasmakonzentration von Xylazin \bar{x}

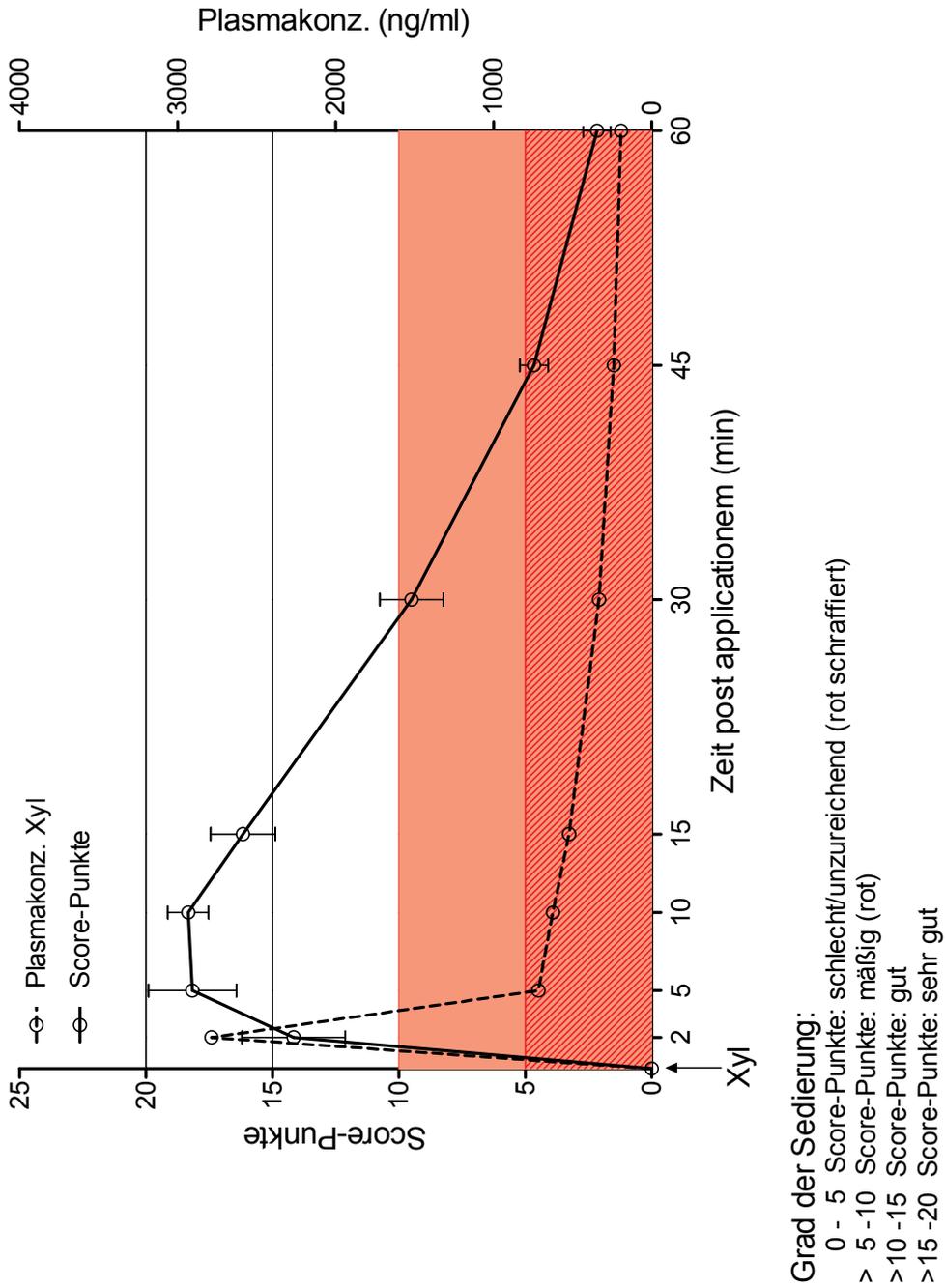
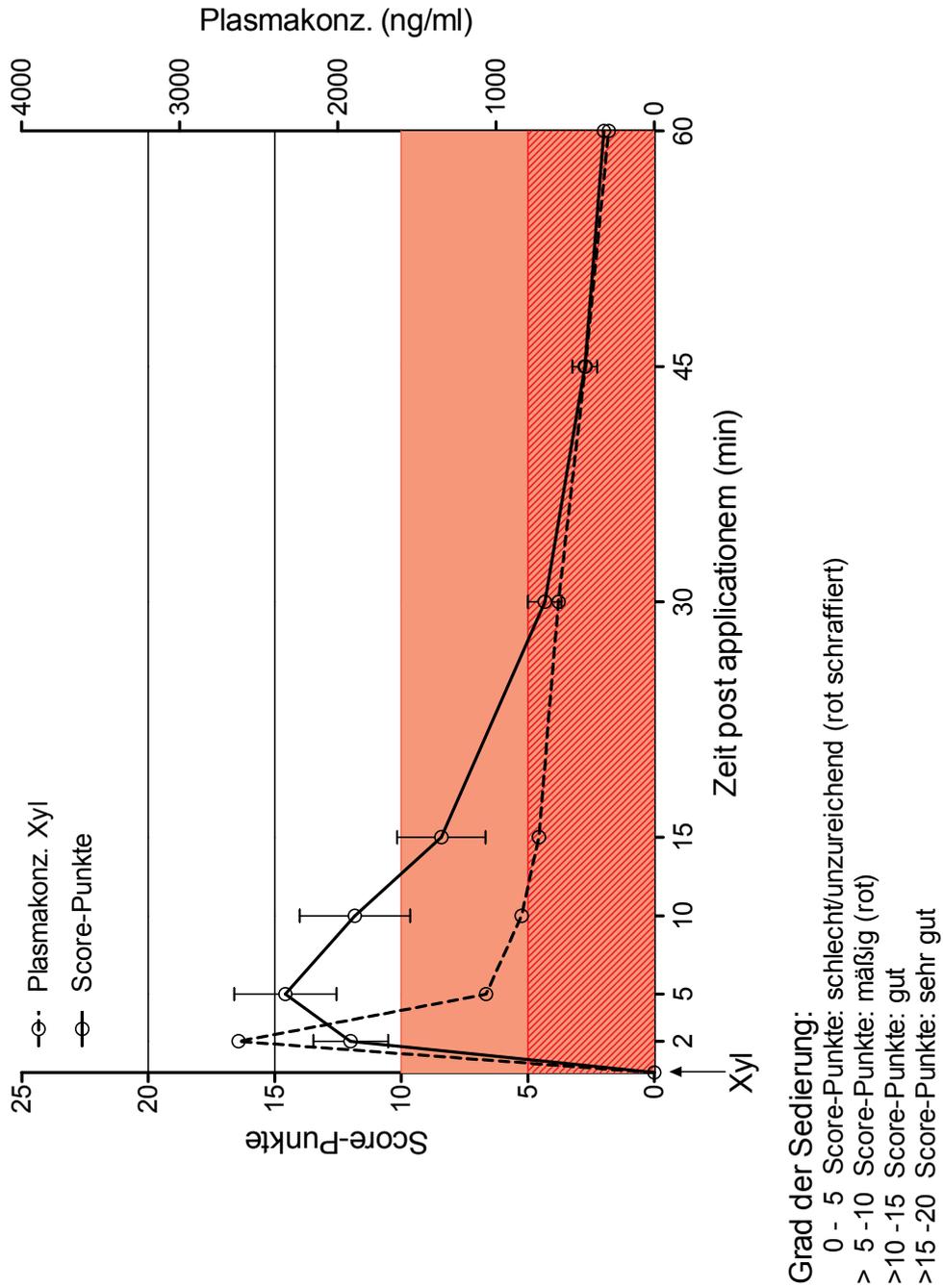


Abbildung 4.33: **Vergleich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Xylazin beim Maultier** (n=12) Score-Punkte $\bar{x} \pm SE$, mittlere Plasmakonzentration von Xylazin \bar{x}



4.3.2 Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen

Da sich männliche und weibliche Maultiere weder hinsichtlich der pharmakodynamischen Parameter noch hinsichtlich der Plasmaspiegelkonzentrationen von Xylazin unterschieden, wurden für die pharmakologischen Berechnungen die beiden Maultierstuten aus dem Vorversuch in der Maultier-Gruppe berücksichtigt, so dass insgesamt die Messwerte von 14 Tieren vorlagen.

Die aus den Messdaten der vorliegenden Studie berechneten Werte für Haflinger und Maultiere finden sich in der Tabelle 4.5.

Dabei gibt	
α	die Geschwindigkeitskonstante für die Verteilungsphase,
β	die Geschwindigkeitskonstante für die Eliminationsphase,
$t_{1/2\alpha}$	die Halbwertszeit in der Verteilungsphase,
$t_{1/2\beta}$	die Halbwertszeit in der Eliminationsphase,
A bzw. B	den relativen Achsenabschnitt auf der y-Achse,
AUC	die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve,
AUMC	die Fläche unter der Momentkurve,
MRT	die mittlere Verweilzeit,
AUC_{trapez}	die nach der Trapezmethode berechnete Fläche unter der Plasmaspiegelkurve,
$AUC_{(0-t_z)}$	die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve bis zum letzten Messzeitpunkt oberhalb der Nachweisgrenze,
$AUMC_{(0-t_z)}$	die Fläche unter der Momentkurve bis zum letzten Messzeitpunkt oberhalb der Nachweisgrenze,
$MRT_{(0-t_z)}$	die mittlere Verweilzeit bis zum letzten Messzeitpunkt oberhalb der Nachweisgrenze,
$AUC_{\text{trapez}(0-t_z)}$	die nach der Trapezmethode berechnete AUC bis zum letzten Messzeitpunkt oberhalb der Nachweisgrenze,
k_{12}	die Geschwindigkeitskonstante für die Verteilungsvorgänge vom zentralen in das periphere Kompartiment,
k_{21}	die Geschwindigkeitskonstante für die Verteilungsvorgänge vom peripheren in das zentrale Kompartiment,
C_0	die extrapolierte Plasmakonzentration für Xylazin zum Zeitpunkt t_0 ,
k_{el}	die Geschwindigkeitskonstante für die Eliminationsvorgänge aus dem zentralen Kompartiment,
$k_{el/2}$	die Geschwindigkeitskonstante für die Eliminationshalbwertszeit aus dem zentralen Kompartiment,
V_{ss}	das Verteilungsvolumen im Verteilungsgleichgewicht (<i>steady state</i>),
V_d	das Verteilungsvolumen während der Distributionsphase und
Cl_{tot}	die totale Clearance an.

Tabelle 4.5: Pharmakokinetische Daten berechnet nach dem 2-Kompartiment-Modell

Parameter	Einheit	Haflinger		Maultier	
		\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD
α	(min ⁻¹)	1,161	0,80	1,131	0,38
β	(min ⁻¹)	0,015^a	0,00	0,023^b	0,01
$t_{1/2\alpha}$	(min)	1,648	2,27	0,705	0,33
$t_{1/2\beta}$	(min)	46,58^a	7,59	31,62^b	8,63
A	(ng·ml ⁻¹)	37.061	20.412	22.245	13.880
B	(ng·ml ⁻¹)	635,07^a	333,66	1.078,33^b	287,23
AUC	(ng·min·ml ⁻¹)	65.512	33.568	64.836	16.621
AUMC	(ng·min ² ·ml ⁻¹)	2.677.225	839.229	2.216.674	1.097.421
MRT	(min)	45,00^a	11,72	33,35^b	8,46
AUC _{trapez}	(ng·min·ml ⁻¹)	96.611	60.913	73.699	21.286
AUC _{trapez(5-60)}	(ng·min·ml ⁻¹)	42.238		72.091	
AUC _(0-t_z) ¹	(ng·min·ml ⁻¹)	63.472	34.849	62.148	15.804
AUC ₍₅₋₆₀₎	(ng·min·ml ⁻¹)	29.183		45.362	
AUMC _(0-t_z)	(ng·min ² ·ml ⁻¹)	2.210.124	1.113.581	1.710.411	745.098
AUMC ₍₅₋₆₀₎	(ng·min ² ·ml ⁻¹)	552.245		860.939	
MRT _(0-t_z)	(min)	36,23^a	7,64	26,98^b	5,49
AUC _{trapez(0-t_z)}	(ng·min·ml ⁻¹)	94.238	61.995	71.713	21.149
AUC _{trapez(5-60)}	(ng·min·ml ⁻¹)	35.283		56.964	
k ₁₂	(min ⁻¹)	0,677	0,48	0,720	0,27
k ₂₁	(min ⁻¹)	0,043^a	0,01	0,097^b	0,06
C ₀	(ng·ml ⁻¹)	37.696	8.724	23.324	13.842
k _{el}	(min ⁻¹)	0,456	0,36	0,338	0,16
k _{el/2}	(min ⁻¹)	5,183	3,74	3,073	2,67
V _{ss}	(ml·kg ⁻¹)	874.971	96.765	282.142	45.299
V _d	(ml·kg ⁻¹)	118,51	208,65	48,22	43,35
Cl _{tot}	(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	11,15	5,01	9,87	6,93
R ²	2	0,99	0,01	1,00	0,01

1: t_z:jeweiliger letzter Messzeitpunkt

2: Korrelationskoeffizient für die Übereinstimmung der Messdaten mit dem gewählten 2-Kompartiment-Modell

a:b (p<0,05)

Zusätzlich wurden noch die gemittelten Plasma-Konzentrationsverläufe der Messzeiträume 5 bis 60 Minuten für die Berechnung der $AUC_{\text{trapez}(5-60)}$, der $AUC_{(5-60)}$, der $AUMC_{(5-60)}$ und der $AUC_{\text{trapez}(5-60)}$ herangezogen, um einen direkten Vergleich zu den pharmakodynamischen Messungen zu erhalten, die sich lediglich über die ersten 60 Minuten erstreckten. Hierbei wurde der Messzeitpunkt 2 Minuten post applicationem von Xylazin nicht berücksichtigt, da nur die Messdaten von 5 Haflingern zum Zeitpunkt 2 Minuten vorlagen¹. Da die Werte zu diesem Messzeitpunkt generell stark streuten, wurden sie als nicht verlässlich für eine Berechnung eingestuft.

Es bestehen signifikante ($p < 0,05$) tierartliche Unterschiede zwischen Maultier und Haflinger hinsichtlich der Größen β -Halbwertszeit, mittlere Verweilzeit (MRT), Verweilzeit bis zum letzten Zeitpunkt oberhalb der Nachweisgrenze ($MRT_{(0-t_z)}$), k_{21} , β und B.

Diese zeigen sich beim Maultier mit einer im Vergleich zum Pferd 35% höheren Geschwindigkeitskonstante während der Eliminationsphase β sowie einen 41% höher liegenden relativen Achsenabschnitt B auf der y-Achse. Die Geschwindigkeitskonstante für die Verteilungsvorgänge vom peripheren in das zentrale Kompartiment k_{21} ist beim Maultier um etwa 55% erhöht. Dadurch ergibt sich beim Maultier eine um 15 Minuten kürzere Halbwertszeit in der Eliminationsphase $t_{1/2\beta}$ sowie eine um 10 bis 12 Minuten kürzere mittlere Verweilzeit (MRT, $MRT_{(0-t_z)}$) für Xylazin im Organismus.

¹ Dieser Wert konnte bei Haflinger A nicht gemessen werden, da die 2-Minuten-Probe beim Auftauen im Wasserbad platzte.

5 Diskussion

Die große Zahl von über 60 Millionen Eseln und 15 Millionen Maultieren weltweit unterstreicht die nach wie vor erhebliche Bedeutung dieser Haustiere.

Obwohl bekannt ist, dass Esel und Maultiere nicht die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Pferde zeigen (COAKLEY et al., 1999; MATTHEWS et al., 2001; GONZÁLEZ et al., 2007; LEVIONNOIS, 2007a), gibt es nach wie vor kaum Daten oder Vergleichstudien bezüglich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Medikamenten beim Esel und noch weniger beim Maultier, weshalb für diese Equiden meist die für das Pferd empfohlenen Arzneimitteldosierungen Anwendung finden (COAKLEY et al., 1999). Dies ist allerdings längst nicht immer mit zufriedenstellenden Ergebnissen verbunden, da eine grundlegend unterschiedliche Physiologie zwischen Esel, Pferd und Maultier sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Speziesunterschiede zur Folge hat. Dadurch können die Effekte fast aller gängigen Medikamente verändert und nicht mehr einschätzbar sein (MATTHEWS und TAYLOR, 2002).

Scheinbar hat der Esel einen im Vergleich zum Pferd abweichenden Arzneimittel-Metabolismus, weshalb beim Esel Medikamente in höheren Dosen oder kürzeren Applikationsintervallen angewendet werden müssen, um effektive Plasmakonzentrationsspiegel zu erhalten (MATTHEWS und TAYLOR, 2002; GONZÁLEZ et al., 2007; MATTHEWS et al., 2001; MEALEY et al., 1997). Für den Esel konnten MEALEY et al. (1997) zeigen, dass Phenylbutazon beim Esel eine bedeutend höhere Clearance aufweist und damit wesentlich schneller verstoffwechselt wird als beim Pferd. Allerdings trifft dies nicht auf alle Arzneimittel zu, da beispielsweise Guaifenesin beim Esel wesentlich intensiver wirkt und daher niedriger dosiert werden muss als beim Pferd (MATTHEWS und TAYLOR, 2002). In der für das Pferd empfohlenen Dosierung für Guaifenesin traten beim Esel in einigen Fällen letale Zwischenfälle auf (SCHATZMANN, 1995).

Das Maultier als Hybrid aus Pferd und Esel ist wissenschaftlich nur eingeschränkt erforscht (BURNHAM, 2002). In der Literatur existieren noch weniger Untersuchungen als für den Esel; pharmakokinetische Studien existieren nur in Einzelfällen (MATTHEWS und TAYLOR, 2002; GONZÁLEZ et al., 2007). Gerade zu Anästhetika sind Untersuchungen jedoch klinisch höchst relevant, da geringgradige Abweichungen schwerwiegende, lebensbedrohliche

Konsequenzen haben können. Anästhesien bei Equiden sind im Vergleich zum Menschen und auch zu anderen Haussäugetieren ohnehin mit einem erheblich höheren Risiko behaftet. So beträgt die Inzidenz von tödlichen Narkosezwischenfällen beim Pferd 0,1 % bei elektiven Eingriffen (MEE et al., 1998). Diese Rate erhöht sich unter Einbezug chirurgischer Komplikationen auf bis zu 1 % (JOHNSTON et al., 2002; LENDL, 2006).

Daher sollte besonders bei Equiden schon bei der Sedierung sowie bei der Narkoseprämedikation und bei der Anästhesie ein durch Fehldosierungen zusätzlich erhöhtes Risiko ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist für die sichere und zielgerichtete Ausübung bestimmter tierärztlicher Maßnahmen nicht nur beim Pferd, sondern auch bei Maultier und Esel eine bewährte und effektive Sedierung erforderlich (BARTMANN et al., 2002).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden erstmals pharmakodynamische und pharmakokinetische Untersuchungen zur Eliminationskinetik von Xylazin bei 14 Maultieren im Vergleich zu 6 Haflingern eines geschlossenen Bestandes vorgenommen. Da es sich um den größten Maultierbestand Deutschlands handelte, konnten die am Versuch teilnehmenden Maultiere so ausgewählt werden, dass sie in Gewicht und Alter den als Referenzgruppe herangezogenen Haflingern vergleichbar waren. Alle Probanden unterstanden den gleichen Haltungs-, Arbeits- und Fütterungsbedingungen und wurden dem gleichen Impf- und Entwurmungsprotokoll unterzogen. Dadurch konnten etwaige, die Kinetik beeinträchtigende, exogene Störfaktoren ausgeschlossen werden konnten.

Neben der klinischen Untersuchung erfolgte auch eine labordiagnostische Überprüfung, um die Allgemeingesundheit der Probanden sicherzustellen. In diesem Zusammenhang wurden auch teilweise signifikante tierartliche Unterschiede hinsichtlich der im Folgenden besprochenen Parameter oder mit in der Literatur aufgeführten Referenzwerten für das Pferd festgestellt.

Bewertung der in dieser Studie von gängigen Referenzwerten für das Pferd abweichenden Blutparameter

Erythrozytengehalt und MCV

Der Referenzbereich für den **Erythrozytengehalt** des Pferdes wird in der Literatur mit 5 bis 10 Mio. Erythrozyten/ μ l angegeben (KRAFT und DÜRR, 1999; SEEMANN-JENSEN, 2004; DIETZ und HUSKAMP, 2006). Die Erythrozytengehalte im Blut der Maultiere liegen mit einem 95 %-Perzentil-Intervall zwischen 4,91 und 7,75 Mio. Erythrozyten/ μ l deutlich darunter. Dies

ist jedoch nicht als pathologisch zu betrachten, da in einer Studie von LEMMER et al. (1980) bei 44 gesunden Maultieren die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen zwischen 3,1 und 10,6 Mio. Erythrozyten/ μl beziehungsweise nach Angaben von SCHALM (1965) zwischen 4,86 und 10,60 Mio. Erythrozyten/ μl schwankte und somit für das Maultier physiologisch erscheint.

Das **mittlere Erythrozytenvolumen (MCV)** der Haflinger liegt mit 46,40 bis 50,10 fl in dem mit 37 bis 55 fl/ μm^3 von KRAFT und DÜRR (1999) und DIETZ und HUSKAMP (2006) angegebenen Referenzbereich für Pferde. Die Werte der Maultiere unterscheiden sich signifikant von denen der Haflinger und liegen mit 48,70 bis 55,40 fl im oberen Bereich des Referenzintervalls. LEMMER et al. (1980) stellten in ihrer Studie über Tragtiere der Deutschen Bundeswehr sogar eine Streuung zwischen 45 und 88 fl für das Maultier fest. Nach einer Studie von TRACHSEL et al. (2005) und einem Bericht von STOLL (2007) haben Esel ebenso wie Kaltblutpferde weniger, dafür größere Erythrozyten als Warmblutpferde. SCHALM (1965) berichtet, dass die Erythrozytenzahlen von Maultier und Esel zwar denen von Kaltblutpferden entsprechen, aber der einzelne Erythrozyt größer ist. Vergleicht man die signifikant niedrigeren Erythrozytenzahlen bei signifikant erhöhtem MCV von Maultieren gegenüber Haflingern, so kommt auch diese Studie zu dem Ergebnis, dass das Maultier in der Norm weniger, aber dafür größere Erythrozyten als das Pferd besitzt.

Gesamthämoglobingehalt, MCH und MCHC

Der Referenzbereich für den Hämoglobingehalt des Warmblutpferdes liegt zwischen 11 und 17 g/dl (KRAFT und DÜRR, 1999; SEEMANN-JENSEN, 2004; DIETZ und HUSKAMP, 2006). In der vorliegenden Studie lagen die Werte für das 95 %-Perzentil beim Maultier zwischen 9,70 und 14,20 g/dl (Mittelwert: 11,60 g/dl) beziehungsweise beim Haflinger zwischen 11,90 und 12,50 (Mittelwert: 12,30 g/dl). Auch in der Studie von MENN (2006) an Tragtieren derselben Einheit wurden beim Maultier mittlere Hämoglobinwerte von $7,20 \pm 0,72$ mmol/l Hb ($\bar{x} \pm \text{SD}$, entsprechend einem Mittel von 11,60 g/dl) gemessen, so dass für das Maultier Hämoglobin-Werte am unteren Referenzbereich des Pferdes als physiologisch angenommen werden können. Auch nach einem speziellen Höhentraining wurden von MENN (2006) beim Maultier lediglich Hämoglobin-Werte zwischen 11,44 und 13,37 g/dl gemessen, während beim Haflinger die Hämoglobinwerte im Vollblut durch gezieltes Höhentraining signifikant von im Mittel 7,06 mmol/l (entspricht etwa 11,37 g/dl) auf im Mittel 8,29 mmol/l (entspricht etwa 13,36 g/dl) anstiegen.

Der Referenzbereich für den **Hämoglobingehalt** des Pferdes (Warmblut) liegt zwischen 11 und 17 g/dl (nach KRAFT und DÜRR und SEEMANN-JENSEN; 11-14 DIETZ und HUSKAMP). In der vorliegenden Studie lagen die Werte für das 95%-Perzentil beim Maultier zwischen 9,70 und 14,20 g/dl (Mittelwert: 11,60 g/dl) bzw. beim Haflinger zwischen 11,90 und 12,50 (Mittelwert: 12,30 g/dl). Auch in der Studie von MENN (2006) an Tragtieren derselben Einheit wurden beim Maultier mittlere Hämoglobinwerte von $7,20 \pm 0,72$ mmol/l Hb ($\bar{x} \pm SD$, entsprechend einem Mittelwert von 11,60 g/dl¹) gemessen, so dass für das Maultier Hämoglobin-Werte am unteren Referenzbereich des Pferdes als physiologisch angenommen werden können.

Diese Werte und die selbst ermittelten stehen im Gegensatz zu den in einer Studie von LEMMER et al. (1980) an Tragtieren der Bundeswehr beschriebenen wesentlich höheren Hämoglobinwerten. So lag hier der Hämoglobingehalt von 44 Maultieren, die ebenfalls als Tragtiere durch die Deutsche Bundeswehr genutzt wurden, zwischen 13,17 und 18,84 g/dl und damit sowohl deutlich höher als die zur gleichen Zeit gemessenen Werte der Haflinger (11,04 bis 15,05 g/dl) und als die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte für das Maultier.

Eine mögliche Erklärung wäre die Verwendung unterschiedlicher Methoden zur Hämoglobin-Bestimmung. Allerdings ist nicht bekannt, ob die damals beprobten Maultiere nicht im Vergleich zum Haflinger wesentlich intensiver gearbeitet worden waren als dies in der vorliegenden Studie und in der Studie von MENN (2006) der Fall war.

Durch gesteigerte Hämoglobingehalte ist die Sauerstoffbindung und damit die Transport- und Versorgungsleistung des Blutes erhöht. Vermutlich liegen beim nicht übermäßig gearbeiteten Maultier die Hämoglobinwerte niedriger als bei vergleichbar belasteten Pferden, so dass durch diese im Vergleich zum Pferd deutlich höhere Steigerungsmöglichkeit des Gesamthämoglobingehaltes eine Voraussetzung für die höhere Belastbarkeit und schnellere Regenerationsfähigkeit des Maultiers gegeben ist.

Der **mittlere Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH)** weist tierartlich signifikante ($p < 0,05; \#$) Unterschiede auf. Die Werte der Haflinger liegen mit einem Streubereich zwischen 17,70 und 18,60 pg/Ery im Referenzbereich für das Pferd, der zwischen 13 und 19 pg/Ery liegt (KRAFT und DÜRR, 1999; DIETZ und HUSKAMP, 2006).

In der vorliegenden Studie wurden signifikant höhere Werte zwischen 17,80 und 20,60 pg/Ery für das Maultier ermittelt, in der Studie von LEMMER et al. (1980) lagen die Werte

¹umgerechnet nach KRAFT und DÜRR (1999) mit dem Faktor 1,611

sogar zwischen 16 und 32 pg/Ery für vollbelastete Maultiere. Da es sich bei allen beprobten Tieren um Tragtiere handelte, die regelmäßig in mittleren Höhen von 1500 bis 2000 m arbeiteten, war es nicht weiter ungewöhnlich, dass die für die Studienteilnehmer gemessenen Werte für die **mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)** die obere Referenzgrenze des Pferdes überschritten. Interessant ist hauptsächlich der signifikante tierartige Unterschied zwischen Maultier und Haflinger, wobei beim Haflinger das MCHC deutlich höher lag als beim Maultier. Da sich das MCHC in Abhängigkeit des Gesamthämoglobingehaltes und des Hämatokrites berechnet ($MCHC = (Hb \times 100) / Hkt$ nach KRAFT und DÜRR, 1999), alle Probanden einen vergleichbaren Hämatokritwert von im Mittel 32% beim Maultier und 32,5% beim Haflinger aufwiesen, der Gesamthämoglobingehalt beim Maultier jedoch wesentlich niedriger lag, lässt sich dieser Unterschied rein rechnerisch erklären.

Bewertung der pharmakodynamischen Ergebnisse

Ein Vorteil der vorliegenden Studie gegenüber rein pharmakokinetischen Studien ist, dass neben den Untersuchungen zur Pharmakokinetik die Pharmakodynamik von Xylazin im Rahmen einer klinischen Behandlung bewertet wurde. Bei allen Tieren wurde nach Applikation von Xylazin eine standardisierte Maulhöhlenuntersuchung und Gebisskorrektur vorgenommen. Dazu wurde allen Tieren 0,6 mg Xylazin pro kg Körpergewicht verabreicht, damit die Gruppen direkt vergleichbar wurden. Für eine objektivierte Einschätzung der Pharmakodynamik von Xylazin wurden einzelne Parameter in Grade unterteilt, denen Score-Punkte zugeteilt wurden. Dadurch, dass die Beurteilungszeitpunkte für die pharmakodynamischen Auswirkungen denen der Plasmaprobenentnahme entsprachen, konnten Pharmakodynamik und Pharmakokinetik direkt in Relation gesetzt werden. Klinisch protokolliert wurden Standvermögen, Verhalten, Kopfhaltung, Ohrenspiel, Hängengrad, Zittern und Öffnungsgrad der Unterlippe, Herzfrequenz, Sensibilität am Ohrrand, Körperinnentemperatur, Atemfrequenz und -typ, individuelle Reaktion auf akustischen Reiz, individuelle Reaktion auf optischen Reiz, Schweißausbruch, Schmerzreiz, bei männlichen Tieren der Grad des Penisprolapses, Harnabsatz sowie sonstige Befunde und Auffälligkeiten. Gestützt auf diese umfangreichen Datenerhebungen sollte den vielfältigen klinischen Auswirkungen von Xylazin Rechnung getragen werden.

Der für die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von Xylazin entwickelte Bewertungs-Score entspricht gängigen Methoden der Beurteilung pharmakodynamischer Daten des Pferdes in klinischen Studien (SAGNER et al., 1968; ROHR und SCHATZMANN,

1982; ENGLAND et al., 1992; KERR et al., 1996; BUENO et al., 1999; FREEMAN und ENGLAND, 1999; FREEMAN und ENGLAND, 2000).

Standvermögen

Wie bereits von CLARKE und HALL (1969); SAGNER et al. (1968); KERR et al. (1972a); POULSEN NAUTRUP und KELLER (1989); LENDL (2006) beschrieben, war auch in dieser Studie bei allen Probanden unter Xylazineinfluss eine Beeinträchtigung des sicheren Standvermögens zu beobachten. Bei allen Tieren waren innerhalb der ersten 15 Minuten nach Applikation signifikante ($p < 0,05$) Gleichgewichtsstörungen bezogen auf die Ruheposition feststellbar, jedoch waren beim Haflinger die Gleichgewichtsstörungen wesentlich stärker und länger manifest als beim Maultier. Zum Zeitpunkt 10 Minuten war dieser Unterschied im Tierartvergleich signifikant ($p < 0,05$), d.h. die Haflinger zeigten eine deutlichere Ataxie als die Maultiere.

Da ein durch Stress, Angst, Aufregung oder Schmerzen hervorgerufener gesteigerter endogener Katecholaminspiegel eine tiefere Sedierung verhindert (GROSS, 2001; WIESNER und RIBBECK, 2000; SCHATZMANN, 1995; SINCLAIR, 2003) wurde auch das generelle Verhalten der Probanden protokolliert. Alle Tiere verhielten sich zum Zeitpunkt der Xylazinapplikation ruhig und aufmerksam, wodurch ein stressbedingtes Fehlschlagen der Sedierung weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Die beim Haflinger unter Xylazineinfluss beobachtete ausreichende Sedierungsgrad spricht für eine adäquate Dosierung, wohingegen die bei den meisten Maultieren mit Beginn der Zahnbehandlung einsetzende deutliche Unruhe, die ihr Maximum während der Manipulation erreichte, deutlich erkennen lässt, dass die Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht für das Maultier in dieser Indikation nicht ausreicht.

Kopfhaltung

Eine ausreichende Sedierung nach intravenöser Applikation eines α_2 -Agonisten führt klinisch zu einem typischen Bild mit charakteristischer Tiefhaltung des Kopfes (CLARKE und HALL, 1969; KERR et al., 1972a; POULSEN NAUTRUP und KELLER, 1989; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; ENGLAND et al., 1992) und korreliert mit der Tiefe der Sedierung (HAMM et al., 1995). Daher erwies sich auch die in der vorliegenden Studie vorgenommene Beurteilung der Kopftiefhaltung anhand markanter anatomischer Lokalisationen als ein adäquates Kriterium zur Beurteilung des Sedierungsgrads. Generell war festzustellen, dass die Probanden der Haflinger-Gruppe den Kopf schneller senkten und generell tiefer hielten als die der beiden Maultier-Gruppen. Alle Maultiere hielten während der

Messzeitpunkte 2-15 Minuten post applicationem bezogen auf den Ausgangswert den Kopf signifikant tiefer, die Haflinger sogar bis zum Messzeitpunkt 30 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt hatten fast alle Maultiere den Kopf bereits wieder in der Ausgangskopfhaltung etwa auf Höhe des Buggelenkes, was für eine längere Wirkung der applizierten Menge an Xylazin beim Haflinger spricht. Außerdem war eine schneller eintretende und stärker ausgeprägte Wirkungsintensität beim Haflinger festzustellen, da sich zum Messzeitpunkt 2 Minuten die Kopftiefhaltung bereits signifikant zum Maultier unterschied. So war zu diesem Zeitpunkt beim Haflinger der Kopf bereits auf die Höhe des Carpus abgesunken, während die Maultiere die Unterlippe in Höhe des Ellbogengelenkes hielten.

Ohrtonus/Ohrenspiel

Eine sedierungsbedingte allgemeine Muskelrelaxation (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; BAYER VITAL GMBH, 2005) und die Anteilnahme an der Umgebung lassen sich beim Pferd am Ohrenspiel (GLITZ und DEEGEN, 2002) und am vorherrschenden Ohrtonus beurteilen (KERR et al., 1972a). In der vorliegenden Studie wurden signifikante tierartliche Unterschiede bezüglich dieser Parameter festgestellt. Im Tierartvergleich zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied im Nachlassen des Ohrtonus zum Beurteilungszeitpunkt 15 und 30 Minuten post applicationem, wobei die Haflinger bereits nach 5 Minuten einen wesentlich deutlicher reduzierten Ohrtonus aufwiesen als die Maultiere. Bei den Maultieren war nach 5 Minuten der maximal reduzierte Ohrtonus festzustellen; danach nahmen diese ihre Umgebung langsam wieder wahr. Beim Haflinger war die maximale Ausprägung nach 15 Minuten erreicht und nahm dann erst wieder graduell ab. Deutliche tierartliche Unterschiede in der Umgebungswahrnehmung waren mit über eineinhalb Score-Punkten Unterschied nach 15 Minuten feststellbar. Während bei den Haflingern der maximal reduzierte Grad bestand, zeigten die Maultiere bereits wieder ein Ohrenspiel sowie einen zum Ausgangswert kaum verminderten Ohrtonus. Auch nach 30 Minuten war beim Haflinger die Anteilnahme an der Umgebung immer noch reduziert, während das Maultier bereits durch gezielte Ohrbewegungen eine deutliche Anteilnahme an der Umgebung demonstrierte. Diese Unterschiede korrelieren mit einer unterschiedlichen Wirkungsdauer und -intensität von Xylazin bei den beiden Spezies.

Hängegrad der Unterlippe

Die Beobachtung anderer Autoren (SAGNER et al., 1968; CLARKE und HALL, 1969; KERR et al., 1972a; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; POULSEN NAUTRUP und

KELLER, 1989; ENGLAND et al., 1992; KELLER, 1969), dass Beginn und Abklingen der sedativen Wirkung von Xylazin mit einer schlaff geöffnete Maulspalte mit Herabhängen und Zittern der Unterlippe einhergeht, konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Bei allen Probanden zeigte sich schnell ein deutlich verminderter Tonus mit Hängenlassen der Unterlippe unter Xylazineinfluss. Beim Haflinger war dieser Zustand signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert bis 45 Minuten, beim Maultier hingegen nur bis 30 Minuten nach der Applikation von Xylazin. Bereits nach 10 Minuten waren deutliche tierartige Unterschiede erkennbar. So zeigte die Haflinger-Gruppe zu diesem Zeitpunkt eine deutlich über 1 cm weit geöffnete Maulspalte mit zitternder Unterlippe, während die Maultier-Gruppen mit über einem Score-Punkt Unterschied die Unterlippe lediglich noch leicht geöffnete hatten. Diesen Zustand erreichte die Haflinger-Gruppe nach 30 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt hielten fast alle Maultiere die Unterlippe bei fast normalem Tonus bereits wieder geschlossen. Dies erklärt sich ebenfalls durch eine beim Maultier verminderte Wirkungsdauer und -intensität von Xylazin.

Herzfrequenz

Die in der Literatur vielfach beschriebene bradykarde Wirkung von Xylazin beim Pferd (SAGNER et al., 1968; CLARKE und HALL, 1969; KELLER, 1969; FESSL, 1970; KERR et al., 1972a; KERR et al., 1972b; BURNS und McMULLAN, 1972; MUIR et al., 1977; ROHR und SCHATZMANN, 1982; WAGNER et al., 1991; RUTKOWSKI et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; SCHMIDT-OECHTERING und BECKER, 1992; SCHATZMANN, 1995; KERR et al., 1996; LENDL, 2006) wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet.

Bei beiden Gruppen des Hauptversuches wurde die Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten mit den Ausgangswerten verglichen. Dabei zeigte sich beim Haflinger ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz innerhalb der ersten beiden Stunden nach der Xylazinapplikation. Die tiefsten Werte lagen bei 65% der Ausgangsherzfrequenz zu den Messzeitpunkten 2 und 5 Minuten post applicationem. Insgesamt zeigten sich beim Haflinger signifikante Abweichungen bezüglich des Ausgangswertes innerhalb der Zeiträume 2-120 und 240-480 Minuten. Erst bei der allerletzten Messung 24 Stunden nach der Messung des Ausgangswertes wurde dieser wieder erreicht. Hingegen zeigte sich beim Maultier unabhängig vom Geschlecht ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz zu den Zeitpunkten 2, 5 und 10 Minuten post applicationem. Bereits 15 Minuten nach der Verabreichung von Xylazin erreichte die Herzfrequenz schon fast wieder den Ausgangswert (94 % des Ruhewertes). Der tiefste Abfall auf im Mittel 82 % des Ausgangswertes wurde 2 Minuten nach der Xylazin-Applikation

gemessen, zu den Messzeitpunkten 5 und 10 Minuten post applicationem lag die Herzfrequenz bei 85 % und 90 % des Ausgangswertes und stieg rasch wieder an. Dies zeigt sehr deutlich, wie schnell beim Maultier die Wirkung von Xylazin auf die Herzfrequenz wieder nachlässt. Auch die Intensität der Wirkung von Xylazin war beim Maultier deutlich weniger ausgeprägt als beim Haflinger.

In anderen Studien wurden beim Pferd nur in einer niedrigeren Dosierung, nämlich bei 0,4 mg/kg KGW i.v. (BUENO et al., 1999) bzw. bei intramuskulärer Applikation von 2,2 mg/kg (KALPRAVIDH et al., 1984) keine bedeutenden Wirkungen von Xylazin auf die Herzfrequenz des Pferdes beobachtet.

Sensibilität am Ohrrand

Das Ohr des Pferdes ist sehr berührungsempfindlich und eignet sich somit sehr gut für die Untersuchung der Reaktion auf einen taktilen Reiz (ENGLAND et al., 1992).

In der vorliegenden Studie war die Reaktion auf das Streichen über den Ohrrand bei allen Tieren unter Xylazin-Einfluss stark vermindert. Beim Haflinger war die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten bezogen auf die Ausgangsreaktion signifikant ($p < 0,05$) verringert. Die Verminderung auf den Reiz war insgesamt beim Maultier weniger stark ausgeprägt als beim Haflinger. Bei diesem hielt die Dämpfung außerdem durchschnittlich 15 Minuten länger an.

Körperinnentemperatur

Vergleicht man in der vorliegenden Studie die Ausgangsmessungen der drei Gruppen des Hauptversuchs, so ist kein signifikanter Unterschied der Körpertemperatur zwischen Haflinger und Maultier festzustellen. Beim Haflinger ist zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der Körpertemperatur bezüglich des Ausgangswertes feststellbar. Erkennbar ist jedoch eine Tendenz zum Abfallen der Körpertemperatur mit der höchsten mittleren Differenz zum Ausgangswert zum Messzeitpunkt 45 Minuten. Danach ist ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Beim Maultier ist ebenfalls nach einem kurzen Anstieg ein Abfall der Körpertemperatur bis zum Messzeitpunkt 90 Minuten zu erkennen. Da durch wiederholte Messungen und Störfaktoren wie das Einziehen von Luft Fehler hinzukommen, wurden die Temperaturschwankungen insgesamt jedoch nicht als relevant betrachtet.

In der Literatur widersprechen sich die Angaben zur Auswirkung der Applikation von Xylazin auf die Körperinnentemperatur. Beispielsweise beobachtete KELLER (1969) innerhalb von 10-30 Minuten nach der Applikation von 0,75 mg Xylazin pro kg Körpergewicht einen Tem-

peraturanstieg von im Mittel 0,5° C beim Pferd, während FESSL (1970) sogar einen Temperaturanstieg zwischen 0,5-1,6° C beobachtete. KERR et al. (1972a) beobachteten keine signifikanten Temperaturänderungen, VIRTANEN und MACDONALD (1985) dagegen sehen einen Temperaturabfall unter Xylazineinfluss.

Atemfrequenz

Eine Bradypnoe unterschiedlicher Intensität und Dauer unter Xylazin-Einfluss wurde in der Literatur von diversen Autoren beschrieben (KELLER, 1969; FESSL, 1970; KERR et al., 1972a; BURNS und McMULLAN, 1972; REITEMEYER et al., 1986; WAGNER et al., 1991; BUENO et al., 1999; LENDL, 2006). Auch in der vorliegenden Studie wurde sowohl bei den Probanden der beiden Maultier-Gruppen als auch den Probanden der Haflinger-Gruppe ein Abfallen der Atemfrequenz unmittelbar nach der Applikation von Xylazin beobachtet. Für die statistischen Berechnungen wurden die relativen Werte in Prozent der Ausgangsfrequenz herangezogen. Dabei zeigte sich beim Maultier lediglich zum Messzeitpunkt 2 Minuten ein signifikanter Abfall auf 91 % der Ausgangsfrequenz, während beim Haflinger die Atemfrequenz zu diesem Zeitpunkt auf 66 % des Ausgangswertes abfiel und über die Dauer der ersten 3 Stunden nach Applikation von Xylazin eine signifikante Reduktion bestehen blieb. Zum Messzeitpunkt 180 Minuten war beim Haflinger die Atemfrequenz erst langsam wieder auf etwa 77 % angestiegen und erreichte insgesamt erst nach über 8 Stunden den Bereich der Ausgangsatemfrequenz. Innerhalb der gesamten ersten Stunde bestanden daher signifikante ($p < 0,05$) tierartliche Unterschiede in der Atemfrequenz bedingt durch die Verabreichung von Xylazin.

Reaktion auf einen akustischen Reiz

Die Reaktion auf äußere Reize ist unter der Wirkung eines α_2 -Agonisten in der Regel stark herabgesetzt (LENDL, 2006). weshalb die Überprüfung des Sedationsgrades anhand diverser, definierter äußerer Reize sinnvoll erscheint. Somit erscheint die Überprüfung der Sedationswirkung anhand eines definierten akustischen bzw. optischen Reizes gerechtfertigt. Die Reaktion auf den akustischen Reiz war bei beiden Tierarten unmittelbar nach der Applikation von Xylazin stark gedämpft. Beim Maultier jedoch setzte eine deutliche Reiz-Reaktion bereits nach 10 Minuten wieder ein, während beim Haflinger erst etwa 15 Minuten später eine etwa gleich stark ausgeprägte Reaktion festzustellen war. Im Vergleich zur Ausgangsreaktion war beim Haflinger die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten nach Xylazinapplikation signifikant verringert. Es besteht kein signifikanter tier-

artlicher Unterschied in der Reizantwort. Beim Haflinger war die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten bezogen auf die individuelle Ausgangsreaktion signifikant verringert.

Reaktion auf einen optischen Reiz

Die Reaktion auf den optischen Reiz war bei allen Probanden unmittelbar nach der Applikation von Xylazin stark gedämpft. Beim Maultier setzte bereits nach 10 Minuten wieder eine Reaktion auf den Reiz ein, beim Haflinger war eine maximale Reizdämpfung im Zeitraum von 5-15 Minuten zu beobachten. Beim Haflinger war die Reaktion im Zeitraum 2-30 Minuten, beim Maultier im Zeitraum 2-15 Minuten bezogen auf die Ausgangsreaktion signifikant verringert.

Transpiration

Dass die Applikation von α_2 -Agonisten beim Pferd eine starke Transpiration hervorruft wurde bereits beschrieben (MOENS et al., 2003). Im Schwitzverhalten war bei den eigenen Untersuchungen kein tierartlicher Unterschied erkennbar. Alle Probanden schwitzten am stärksten zum Messzeitpunkt 30 Minuten. Dies zeigte sich in der Regel durch Schwitzen an mehreren Stellen wie z.B. Stirn, Ohrgrund, zwischen den Vorderbeinen oder im Schenkelspalt.

Schmerzreiz

Die Schmerzprovokationsprobe erwies sich nur in der Haflinger-Gruppe als bewertbar. Hier war zum Messzeitpunkt 2 und 5 Minuten eine deutliche Reduktion der Reaktion zu erkennen. In beiden Maultier-Gruppen war die Reaktion sehr variabel. Einige Tiere reagierten von Beginn an gar nicht auf diesen Reiz, andere zeigten eine deutliche Reizgewöhnung. Ein Teil der Maultiere zeigte bei wiederholter Provokation eine graduell gesteigerte Abwehr, was nicht für eine ausreichende Sedierung spricht. Es ist auch nicht davon auszugehen, dass beim Maultier eine analgetische Wirkung erreicht wurde. Somit konnte dieser Provokationstest nicht für den Bewertungs-Score verwendet werden.

Im Übrigen ist die Beurteilung von Schmerz gerade auch beim Pferd (KERR et al., 1972a) generell sehr schwierig, da nicht nur das individuellen Schmerzempfinden stark variiert, sondern sich auch die Verhaltensweisen und Äußerungen der Tiere bei Schmerzempfinden sehr unterschiedlich darstellen. Abgesehen davon ist in klinischen Studien die Bemessung der analgetischen Potenz einer applizierten Substanz stark abhängig vom verwendeten Schmerzmodell (MOENS et al., 2003). Unter Umständen werden verschiedene nozizeptive

Reaktionswege aktiviert, wodurch die hervorgerufenen Effekte fast nicht vergleichbar sind. Erschwerend kommt hinzu, dass beim Pferd im distalen Extremitätenbereich eine nur leichte Analgesie unter Xylazin-Wirkung vorliegt (FESSL, 1970; KERR et al., 1972b; BURNS und MCMULLAN, 1972) und daher allein die Wahl des Provokationsortes an einem Tier entscheidende Unterschiede in der Beurteilung des Analgesiegrades bewirken kann. Darüber hinaus bemerkten CLARKE und HALL (1969) nach der Applikation von 0,5 mg/kg Körpergewicht Xylazin i.v. keine Anzeichen von Analgesie beim Pferd, ebenso konnten HAMM et al. (1995) keine analgetische Wirkung nach der intravenösen Applikation von vergleichbaren Dosen Detomidin und Romifidin beim Pferd feststellen. Daher waren auch mit der in dieser Studie verwendeten Dosierung keine starken analgetischen Wirkungen zu erwarten.

Grad des Penisprolapses

Im Zuge der Sedierung mit Xylazin wurde bei männlichen Equiden im Zuge der allgemeinen Muskelrelaxation ein Penisprolaps beschrieben (SAGNER et al., 1968; KELLER, 1969; KERR et al., 1972a; BURNS und MCMULLAN, 1972; ENGLAND et al., 1992). Ein deutlicher, partieller Penisprolaps von mindestens einigen Zentimetern war auch in dieser Studie bei allen männlichen Probanden über den Messzeitraum 2-45 Minuten festzustellen. Der höchstgradige Prolaps trat bei allen Tieren 15-30 Minuten nach der Applikation von Xylazin auf. Es bestanden keine Unterschiede zwischen Haflingern und Maultieren.

Harnabsatz

Innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung von Xylazin setzten in der vorliegenden Studie zwei der Haflinger und vier der Maultiere zum Teil sogar wiederholt Urin ab. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von ENGLAND et al. (1992), die in ihrer Studie beim Pferd im Mittel 45 Minuten nach der Applikation von Xylazin Harnabsatz beobachteten sowie mit der Aussage von CLARKE und HALL (1969), dass der nach Xylazin häufig beobachtete Harnabsatz während der Erholungsphase erfolgt.

Sonstige Auffälligkeiten

Bei Tier B zeigte sich im Zeitraum 10-15 Minuten nach Xylazin-Applikation eine deutliche sowohl inspiratorische als auch expiratorische Dyspnoe mit einem lauten, schnarchenden Atemgeräusch, welches in geringgradiger Ausprägung noch bis zum Messzeitpunkt 45 Minuten hörbar war. Ebendies beobachteten auch CLARKE und HALL (1969), allerdings war das schnarchende Atemgeräusch in deren Studie stärker während der Erholungsphase.

Ein Hängen der Augenlider unter Xylazin-Einfluss wie bereits von KELLER (1969) beschrieben wurde auch in dieser Studie bei einem Probanden (Tier XI) beobachtet. KELLER (1969) beobachtete nach der Applikation von 0,75 mg Xylazin/kg Körpergewicht auskultatorisch eine Arrhythmie. Häufig fehlte der 4. oder der 5. Herzschlag, in einigen Fällen fehlten auch 2 Herzschläge hintereinander. Herzarrhythmien, Sinusbradikardien und AV-Blöcke 2. Grades wurden auch von anderen Autoren beschrieben (CLARKE und HALL, 1969; BURNS und MCMULLAN, 1972; KERR et al., 1972a; WAGNER et al., 1991; LENDL, 2006). Herzarhythmien und Herzgeräusche unterschiedlicher Ausprägung und Dauer wurden auch in der vorliegenden Studie bei einem Teil der Probanden, sowohl bei Maultieren als auch bei Haflingern, festgestellt (Tier F, Tier VI, Tier VIII, Tier IX, Tier XI, siehe auch Abschnitt 4.1.4).

Pharmakodynamik von Xylazin anhand des Bewertungsscores

Für die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von Xylazin über einen Bewertungs-Score wurden die zu den jeweiligen Messzeitpunkten erhaltenen Score-Punkte die Parameter Verhalten, Standverhalten, Kopfhaltung, Hängegrad von Ohren und Unterlippe, Sensibilität am Ohrtrand, Reaktionen auf einen akustischen und einen optischen Reiz addiert. Ein hoher Score-Wert repräsentiert entsprechend einen ausgeprägten Sedierungsgrad. Dabei wurden mit Score-Punkten von 10 und mehr gute Sedierungsgrade erreicht.

Der Verlauf der Sedierung zeigt sich beim Maultier mit einer maximalen Score-Punkte-Bewertung zum Zeitpunkt 5 Minuten nach der Applikation von Xylazin. Im folgenden zeigt sich der Sedierungsgrad zum Zeitpunkt 15 Minuten post applicationem als mäßig, zum Zeitpunkt 30 Minuten post applicationem als unzureichend. Hingegen wurde beim Haflinger ein Plateau der maximalen Sedierungsstufen im Zeitraum 2 bis 5 Minuten nach der Applikation von Xylazin beobachtet. Bis 30 Minuten nach der Verabreichung von Xylazin wurde der Sedierungsgrad des Haflingers als mäßig eingestuft. Eine unzureichende Sedierung war 45 Minuten nach der Applikation von Xylazin zu verzeichnen.

Im tierartigen Vergleich ergab sich ein signifikant niedrigerer Sedierungsgrad der Maultiere gegenüber den Haflingern zu den Messzeitpunkten 10, 15, 30 und 45 Minuten.

Da nach der alleinigen Gabe unterschiedlicher Dosen von Xylazin ein Anhalten der Wirkung für maximal 45 bis 60 Minuten beschrieben wurde (BURNS und MCMULLAN, 1972; KERR et al., 1972a) beziehungsweise nach der Applikation von 0,5 mg/kg Körpergewicht beim Pferd eine Sedierungsdauer von 30 Minuten ermittelt wurde (CLARKE und HALL, 1969) erscheint es als gerechtfertigt, dass die pharmakodynamischen Messungen in der vorliegenden Studie nur bis zum Messzeitpunkt 60 Minuten durchgeführt wurden. Bei

längerer Konfrontation der Tiere hätte außerdem eine Gefahr der Verfälschung der Reaktionsantworten durch Reizgewöhnung bestanden.

Bewertung der analytischen Methodik

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Xylazin über die aus dem klinischen Teil der vorliegenden Studie gewonnenen Plasmaproben wurde im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in Anlehnung an bereits in der Literatur publizierte Methoden (PÜTTER und SAGNER, 1973) eine Methodik zur Extraktion von Xylazin aus dem Plasma und Quantifizierung durch HPLC mit UV-Detektion entwickelt, deren Grundprinzip darauf beruht, dass sich die basische Substanz Xylazin einerseits bei schwach alkalischem pH extrahieren lässt, andererseits aufgrund des basischen Charakters aus einem organischen Lösungsmittel leicht in saure wässrige Lösungen zu überführen ist. Die erhaltenen Chromatogramme und die Wiederfindungsraten zeigen, dass die vorgestellte Probenextraktionsmethode eine sehr gute Aufreinigung der Plasmaproben mit nur minimalen Verlusten an Substanz gewährleistet.

Durch *Validierung* der entwickelten Analysenmethode konnte die ausgezeichnete Eignung der entwickelten Methodik für die Bestimmung der Xylazin-Konzentration aus Maultier- und Pferdeplasma belegt werden. Chromatographisch konnte die **Selektivität** und **Spezifität** der Methodik sowohl für den Analyten Xylazin als auch für den internen Standard Clonidin bewiesen werden. Für Xylazin wurde die **Linearität** im Bereich 2000ng/100 µl bis 1,95/100 µl Meyers-Puffer gezeigt, für Clonidin im Bereich 1500ng/100 µl bis 187,5/100 µl Meyers-Puffer, wobei sowohl für Xylazin als auch für Clonidin der Korrelationskoeffizient $R^2=0,99$ betrug. R^2 wies bei allen Kalibrationskurven mindestens einen Wert von 0,98 auf. **Tagespräzisionsraten** mit einem Variationskoeffizienten von 2,6% im Bereich 150-2000 ng Xylazin/100 µl bzw. 1,03% für 500 ng Clonidin/100 µl sowie **Zwischenpräzisionsraten** mit einem Variationskoeffizienten von 1,98% im Bereich 150-2000 Xylazin/100 µl und 2,24 für 500ng Clonidin/100 µl beweisen die hohe Verlässlichkeit der Messergebnisse.

Die Empfindlichkeit der Methodik erwies sich für die Fragestellung als völlig ausreichend. Die **Nachweisgrenze** für Xylazin in Meyers-Puffer liegt ausgehend von einer *signal-to-noise ratio* von 3 bei 5,79 ng/ml; für Xylazin im Plasma bei 1,5 ng/ml. Auch MUGE et al. (1995) erreichten in einem Radiorezeptor-Assay für Xylazin im Plasma eine vergleichbare Empfindlichkeit von 2,5ng/ml, womit der wesentlich kostengünstigere Einsatz der HPLC-Methodik in der vorliegenden Studie absolut gerechtfertigt erscheint.

Die **Quantifizierungsgrenze** für Xylazin im Plasma liegt mit der hier vorgestellten Methodik bei 5ng/ml Plasma. NIEDORF et al. (2003) ermittelten in der von ihnen entwickelten Methodik zur Extraktion von Xylazin aus dem Plasma von Hunden eine Nachweisgrenze von 9,8ng/ml und ebenfalls eine Quantifizierungsgrenze von 19,5 ng/ml Plasma.

Die **Wiederfindungsraten** von Xylazin und Clonidin wurden an jeweils 12 aufgestockten Leerplasmaproben ermittelt und betragen für Xylazin im Bereich von 20 bis 2000 ng/ml Plasma $90,99 \pm 5,90\%$ (Mittelwert und Standardabweichung), die für Clonidin im Bereich 500 ng/ml Plasma $95,88 \pm 5,57\%$ und beweisen die hohe Extraktionseffizienz der entwickelten Probenaufschlüsselungsmethodik. Die von AKBARI et al. (1988) im Bereich 5-800 ng/ml Pferdeplasma angegebene mittlere Wiederfindungsrate liegt bei $93,8 \pm 3,7$. RECTOR et al. (1996) geben die Wiederfindungsraten ihrer Methodik für den Nachweis von Xylazin aus caninem Plasma mit 98-99% an. Die geringgradig bessere Wiederfindung in letztgenannter Studie lässt sich dadurch erklären, dass dort die maximale Xylazin-Plasmakonzentration und damit der höchste Kalibrationspunkt unter 550 ng/ml Plasma betrug, während in der vorgestellten Methodik der höchste Kalibrationspunkt 2000 ng/ml betrug und mit einer mittleren Wiederfindungsrate von 84,34% den Gesamt-Mittelwert senkt.

Blutprobenentnahmeintervalle

Die in dieser Studie erhaltenen Messwerte der Probanden passten mit einem Korrelationskoeffizienten R^2 von 0,99 zu dem gewählten 2-Kompartiment-Modell und zeigten, dass die gewählten Blutprobenentnahmeintervalle für die Untersuchungen optimal waren.

Pharmakokinetik

Bei den pharmakokinetischen Messdaten und Berechnungen zeigten sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch signifikante tierartliche Unterschiede.

Betrachtet man die $AUC_{(0-t_z)}$, welche proportional der Menge an Arzneimittel ist, die ins systemische Blut gelangt (FICHTL, 2005), so sind die für das Maultier berechneten Werte mit im Mittel $62,14 \text{ ng} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ identisch mit den für den Haflinger berechneten Werten mit im Mittel $63,47 \text{ ng} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$. Zieht man allerdings lediglich die Messwerte der ersten Stunde heran, so unterscheiden sich sowohl die gemessenen Plasmakonzentrationen (siehe Abb. 4.31) als folglich auch die daraus berechnete $AUC_{(5-60)}$ tierartlich signifikant. Dabei betrug in dieser Studie die für den Zeitraum 5-60 Minuten nach der Applikation von Xylazin berechnete $AUC_{(5-60)}$ für das Maultier mit $45,36 \text{ ng} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ etwa das 1,5fache

der für den Haflinger berechneten Fläche von $29,18 \text{ ng} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$. Diese Ergebnisse zeigen, dass tierartige Unterschiede in der klinischen Wirkung von Xylazin nicht über die tierartig unterschiedliche Höhe der Plasmakonzentration erklärt werden können. Auch von anderen Autoren (GARCIA-VILLAR et al., 1981) wurden beim Erreichen eines klinisch vergleichbaren Effektes von Xylazin beim Pferd 6-7fach höhere Konzentrationen als beim Rind beobachtet.

Die Geschwindigkeitskonstante α für die Verteilungsphase von Xylazin im Blutkreislauf beträgt beim Maultier im Mittel 1,13 min und beim Haflinger 1,16 min. Dies deckt sich mit der klinischen Beobachtung, dass zum Messzeitpunkt 2 Minuten post applicationem signifikante Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz auftraten, die zu diesem Zeitpunkt die maximale Depression auslösten und danach wieder anstiegen. Dabei verlangsamte sich die Herzfrequenz bereits 30 Sekunden nach der Applikation von Xylazin und bereits nach 60 Sekunden wurden bei einigen Probanden Herzarrhythmien beobachtet. Auch KELLER (1969) beschreibt ein volles Eintreten der sedativen Wirkung von 0,75 mg/kg beim Pferd nach 2 Minuten (KELLER, 1969; KELLER, 1971), ebenso beobachteten andere Autoren (BURNS und MCMULLAN, 1972; KERR et al., 1972a) dies nach 30 Sekunden bis fünf Minuten, durchschnittlich 1-3 Minuten nach der Applikation. Die fast unmittelbar nach der Applikation eintretende Wirkung auf Herz- und Atemfrequenz erklärt sich als physiologische Reaktion auf die Vasokonstriktion in der Peripherie, die durch die im kardiovaskulären System gelegenen α_2 -Rezeptoren rasch vermittelt wird. Dagegen werden die α_2 -Rezeptoren an anderen Lokalisationen des Organismus erst nach Übertritt des Xylazins aus dem Gefäßsystem erreicht und vermitteln daher etwas später erkennbare Effekte.

Zwischen Maultier und Haflinger wurden tierartig signifikant unterschiedliche Werte für die Geschwindigkeitskonstante der Eliminationsphase (β) ermittelt. So lag der Mittelwert für diese Konstante beim Haflinger bei 0,015/min gegenüber 0,023/min beim Maultier. Dies erscheint auf den ersten Blick kein großer Unterschied zu sein, allerdings muss die Konstante über die gesamte Dauer des Eliminationsprozesses gesehen werden. Wesentlich aussagekräftiger jedoch zeigt sich der tierartige signifikante Unterschied in der β -Halbwertszeit, also der Halbwertszeit der Elimination. Diese beträgt beim Haflinger im Mittel 46,57 Minuten und deckt sich nahezu mit dem von GARCIA-VILLAR et al. (1981) ermittelten Wert von 49,51 Minuten beim Pferd ebenfalls nach der Applikation von 0,6 mg Xylazin/kg Körpergewicht. In der klinischen Betrachtung ist festzustellen, dass beim Haflinger nach 45 Minuten nur noch eine unzureichende sedative Wirkung von Xylazin vorlag.

Im Vergleich dazu steht die β -Halbwertszeit beim Maultier mit im Mittel 31,62 Minuten passend zur der beim Maultier ab 30 Minuten post applicationem beobachteten unzureichenden sedativen Wirkung von Xylazin. Ähnlich verhält es sich mit der mittleren Verweilzeit beziehungsweise der mittleren Verweilzeit ausgehend von den Werten bis zum letzten Messzeitpunkt von 45 Minuten bzw. 36,23 Minuten beim Haflinger gegenüber 33,35 Minuten bzw. 26,98 Minuten beim Maultier. Dass die klinischen und die pharmakologischen Daten sich hier adäquat ergänzen spricht einerseits für die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten und Messwerte, andererseits dafür, dass Xylazin und nicht einer seiner Metaboliten der aktiv wirksame Arzneistoff ist (GARCIA-VILLAR et al., 1981). Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass in der vorliegenden Studie trotz der relativ kleinen Gruppengröße von nur sechs Haflingern für das Pferd repräsentative Parameter ermittelt wurden und somit ein tierartlicher Vergleich zum Maultier gerechtfertigt war.

Die Geschwindigkeitskonstante k_{21} für die Verteilungsvorgänge vom peripheren in das zentrale Kompartiment weist mit einem Mittelwert von 0,04/min für den Haflinger gegenüber 0,10/min für das Maultier ebenfalls einen signifikanten tierartlichen Unterschied auf. Abschließend lässt sich feststellen, dass alle für die Umschreibung des Eliminationsprozesses nach dem 2-Kompartiment-Modell verwendeten Parameter tierartlich signifikant unterschiedlich ausfallen und zeigen, dass Xylazin beim Maultier wesentlich schneller eliminiert wird. Geringgradige Unterschiede der weiteren ermittelten Parameter wie z.B. Clearance oder Verteilungsvolumen erklären sich im Übrigen durch die unterschiedlichen physiologischen Verhältnisse zwischen Haflinger und Maultier.

Erklärungsmöglichkeiten für die beim Maultier abweichende Kinetik

Die beim Maultier vom Pferd abweichenden physiologischen Verhältnisse bedingen eine anders geartete Kompartimentierung sowie einen vom Pferd abweichenden Metabolismus (MATTHEWS und TAYLOR, 2002) und wirken sich auf die globalen Parameter der Kinetik, nämlich Verteilungsvolumina, Clearance und Eliminationshalbwertszeit aus. Möglicherweise wird auch die Bioverfügbarkeit von Xylazin beim Maultier durch die zum Pferd geringgradig abweichenden Verhältnisse des Blutes, vor allem in Bezug auf Anzahl und Bindungsverhalten der Erythrozyten CONDÒ et al. (1992) beeinflusst. Denkbar ist auch ein beim Maultier anders geartetes Bindungsverhalten von Plasmaproteinen.

Desweiteren wurde vermutet, dass beim Esel eine andere Konzentration und/oder Aktivität der Cytochrom P450 Isoenzyme als beim Pferd vorliegt (GONZÁLEZ et al., 2007). Das Maultier als Hybrid aus Pferd und Esel hätte folglich ebenfalls eine vom Pferd abweichende Enzymausstattung.

Begründung für den Einsatz von Xylazin (Rompun®) in dieser Studie

Der Wirkstoff Xylazin hat sich in der Pferdemedizin zur Sedierung und Prämedikation seit vielen Jahren bewährt und ist in diesen Anwendungen die am häufigsten gewählte Substanz. Von allen in Deutschland derzeit beim Pferd zugelassenen α_2 -Agonisten ist Xylazin im Vergleich zu Romifidin und Detomidin der Wirkstoff mit der kürzesten Wirkungsdauer (KERR et al., 1996; ENGLAND und CLARKE, 1996; MOENS et al., 2003; SCHATZMANN, 1995; LOWE und HILFIGER, 1986). Der Vorteil des Xylazins ist die trotz des schnellen Wirkungsbeginns nur kurze Nachwirkungszeit (BURNS und McMULLAN, 1972). Außerdem beeinflusst Xylazin das kardiovaskuläre System des Pferdes am wenigsten und außerdem am kürzesten (ENGLAND et al., 1992; YAMASHITA et al., 2000; MOSING et al., 2007). Gerade bei Einsatz des Detomidin ist häufiger mit Reizleitungsstörungen am Herzen zu rechnen als bei anderen α_2 -Agonisten (ENGLAND et al., 1992; ENGLAND und CLARKE, 1996; YAMASHITA et al., 2000; GEHLEN et al., 2006), außerdem ruft es von allen α_2 -Agonisten die stärkste Ataxie hervor (ENGLAND et al., 1992). Desweiteren ist die Kopftiefhaltung unter Xylazineinfluss weniger stark ausgeprägt als bei Detomidin (LOWE und HILFIGER, 1986). Auch beim Maultier wird Xylazin sowohl als Monosubstanz wie auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ohne dass bislang zuverlässige Angaben über Wirkung und Dosierung vorliegen.

Interpretation von Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Xylazin beim Maultier und deren Bedeutung für die Praxis

Da eine isolierte Betrachtung pharmakokinetischer Daten eines Pharmakons von diversen Autoren (LAUVEN und RÖPER, 1995) nicht als sinnvoll erachtet wird, kombiniert man diese in der Regel mit den beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen. Durch Kenntnis der wichtigsten pharmakokinetischen Größen Verteilungsvolumen, totale Clearance und Halbwertszeit in Verbindung mit der Pharmakodynamik ist eine Vorhersage des zeitlichen Verlaufs der Wirkungen insbesondere nach intravenöser Applikation eines Arzneimittels möglich (LAUVEN und RÖPER, 1995).

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Studie beim Maultier im Vergleich zum Haflinger klinisch eine um etwa 15 Minuten schnellere Erholung von der Sedierung mit Xylazin in gleicher Dosierung beobachtet. Dies beruht zu einem grossen Teil auf den beim Maultier zum Pferd abweichenden physiologischen Verhältnissen. Pharmakokinetisch zeigen sich diese zum Beispiel durch tierartlich unterschiedliche Verteilungsvolumina. So wurde beim Haflinger im Mittel ein V_d von 118,51 ml/kg ermittelt, beim Maultier hingegen ein V_d von im Mittel 48,22 ml/kg. Die Pharmakoelimination ist jedoch umso effizienter und somit umso schneller, je kleiner das Verteilungsvolumen ist. Obwohl totale Clearance und Eliminationskonstante beim Maultier sogar geringgradig niedriger liegen als beim Haflinger (Haflinger: $Cl_{tot}=11,15$ ml/(min· kg); k_{el} : 0,456 1/min vs. Maultier: $Cl_{tot}=9,87$ ml/(min· kg); k_{el} : 0,338 1/min), zeigt sich deutlich eine effektivere Eliminationskinetik von Xylazin durch eine beim Maultier im Vergleich zum Haflinger um 15 Minuten kürzere Halbwertszeit in der Eliminationsphase $t_{1/2\beta}$. Da also die $t_{1/2\beta}$ beim Maultier mit im Mittel 31,62 Minuten um etwa 50% (=15 Minuten) erhöht der mittlere Halbwertszeit von 46,58 Minuten ziemlich genau entsprechen würde, lag der Schluss nahe, Maultieren in derselben Indikation eine um 50% erhöhte Dosis Xylazin zu applizieren. Dies entspricht einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht. Praktische Anwendungen bei Maultieren desselben Bestandes haben gezeigt, dass diese Dosis für die Sedierung des Maultieres zur Gebisskorrektur oder vergleichbaren klinischen Manipulationen ideal ist² und somit für den klinischen Gebrauch empfohlen werden kann, da in dieser Dosierung eine der beim Pferd durch 0,6 mg/kg Körpergewicht in Wirkungsdauer und -stärke vergleichbare Sedierung beim Maultier erreicht wird.

Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass aufgrund signifikanter tierartlicher Unterschiede zwischen Maultier und Pferd sowohl in der Pharmakodynamik als auch in der Pharmakokinetik für die alleinige Sedierung mit Xylazin beim Maultier die für das Pferd übliche Dosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht nicht ausreicht. Eine Erhöhung der Dosis um bis zu 50 % erscheint zur Erreichung eines adäquaten Effektes angemessen. Damit konnten klinische Beobachtungen von MATTHEWS und TAYLOR (2002) wissenschaftlich verifiziert und bestätigt werden. Ob dies auf andere Dosierungsstufen ebenso anwendbar ist, kann aus den vorliegenden Ergebnissen nicht geschlossen werden. Möglich wäre die Anwendung eines PK/PD-Modells, wie es von LEES et al. (2004); TOUTAIN und LEES (2004e) beschrieben wurde beziehungsweise die Durchführung weiterer Studien mit verschiedenen Dosierungs-

²persönliche Mitteilung von Herrn Oberstabsveterinär PD Dr. C.P. Bartmann

stufen, um aufgrund von Dosis-Wirkungs-Kurven verlässliche Daten für Dosierungsregimes von Xylazin beim Maultier zu erhalten.

Die gewonnenen Informationen können nicht nur bei der Sedierung von Maultieren angewandt werden, sondern sollten auch beim Einsatz von Xylazin in Kombination mit anderen Wirkstoffen Berücksichtigung finden. Von besonderer Bedeutung ist hier gerade die Verwendung bei der Injektionsanästhesie oder auch der totalen intravenösen Anästhesie zusammen mit den Wirkstoffen Ketamin und Guaifenesin. Die für das Pferd vorgeschlagenen Dosierungsregime (BETTSCHART-WOLFENSBERGER, 2006) können in ihrer Zusammensetzung nicht uneingeschränkt für das Maultier übernommen werden. Auch aufgrund der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse ist eine für das Maultier besonders angepasste Zusammensetzung angebracht, die im Vergleich zum Pferd auch eine erhöhte Dosierung von Xylazin einschließt. Damit könnte den hohen Ansprüchen in der Anästhesie von Equiden im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie von Maultieren, auch unter Feldbedingungen, entsprochen werden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde einerseits die These überprüft, dass sich das Maultier aufgrund seiner vom Pferd abweichenden Physiologie hinsichtlich der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des α_2 -Agonisten Xylazin unterscheidet, andererseits sollte eine angepasste Dosierung zur Sedierung des Maultieres mit Xylazin für eine nicht sehr schmerzhaft klinische Behandlung bei erhaltenem Standvermögen entwickelt werden, welche im Weiteren als Grundlage für mit anderen Arzneimitteln kombinierte Sedationen oder Injektionsnarkosen beim Maultier dienen kann.

Dazu wurden an 14 Maultieren und 6 Haflingern aus einem geschlossenen Bestand in Deutschland im Rahmen einer Gebisskorrektur nach Applikation von 0,6 mg Xylazin pro kg Körpergewicht intravenös pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter untersucht. Zur möglichst objektiven Erfassung der Sedationstiefe wurden verschiedene klinische Parameter protokolliert und in ein Score-Bewertungsschema umgewandelt. Für das Maultier wurde ein signifikant niedrigerer Sedationsgrad zu den Messzeitpunkten 10, 15, 30 und 45 Minuten post applicationem festgestellt, im Mittel erholte sich das Maultier 15 Minuten schneller als der Haflinger von der Sedierung.

Für die Messungen der Xylazin-Plasmakonzentrationsverläufe mittels HPLC aus dem Plasma wurden zu den nachfolgenden Zeitpunkten Blutproben entnommen: Nullwert vor der Applikation, 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 180, 240, 480 Minuten sowie 24 Stunden nach der Applikation von Xylazin. Mit der validierten analytischen Methodik wurde für Xylazin aus dem Plasma eine Nachweisgrenze von 1,5 ng/ml Plasma, eine Quantifizierungsgrenze von 5 ng/ml Plasma und eine mittlere Wiederfindungsrate für Xylazin von $90,99\% \pm 5,90$ ($\bar{x} \pm SD$) erreicht. Beim Maultier wurde ein signifikant höherer Plasmakonzentrationsspiegel zu den Messzeitpunkten 2 bis 60 Minuten post applicationem ermittelt.

Die Berechnung der pharmakokinetischen Daten aus den erhaltenen Messwerten erfolgte nach dem 2-Kompartiment-Modell mit einer Übereinstimmung der erhobenen Messdaten mit dem Modell von $R^2=0,99$. Dabei wurde neben anderen signifikanten tierartlichen Unterschieden vor allem ein signifikanter Unterschied in der β -Halbwertszeit festgestellt. So lag

die mittlere $t_{1/2\beta}$ -Halbwertszeit beim Haflinger bei 46,58 Minuten, beim Maultier hingegen bei 31,62 Minuten, wodurch die klinische Beobachtung bestätigt wurde, dass Xylazin in der verwendeten Dosierung beim Maultier im Mittel 15 Minuten kürzer wirkt als beim Haflinger. Somit konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass aufgrund von signifikanten tierartlichen Unterschieden sowohl in der Pharmakodynamik als auch in der Pharmakokinetik für die alleinige Sedierung des Maultieres mit Xylazin die für das Pferd übliche und vom Hersteller empfohlene Dosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht für die intravenöse Sedierung bei erhaltenem Standvermögen für mäßig schmerzhaft Eingriffe nicht ausreicht. Aus dem Vergleich der β -Halbwertszeiten und mittleren Verweilzeiten zwischen Maultier und Haflinger ergibt sich die Vermutung, dass vielmehr die Dosis in der vorliegenden Indikation beim Maultier um 50% erhöht werden muss. Die Dosierung von 0,9 mg Xylazin pro kg Körpergewicht konnte beim Maultier in der Praxis bereits erfolgreich angewendet und somit bestätigt werden. Ob beim Maultier eine Erhöhung um die Hälfte der für das Pferd empfohlenen Dosis auch in anderen Dosierungsstufen zuverlässige Ergebnisse zur Folge hätte, kann aus den vorliegenden Ergebnissen nicht geschlossen werden. Möglich wäre die Analyse mithilfe eines PK/PD-Modells beziehungsweise weitere Studien mit verschiedenen Dosierungsstufen, um aufgrund von Dosis-Wirkungs-Kurven verlässliche Daten für ein Dosierungsregime von Xylazin beim Maultier zu erhalten. Studien wie die vorliegende können außerdem als Grundlage dafür dienen, auf Xylazin basierende, mit anderen Arzneimitteln kombinierte Sedationen oder Injektionsnarkosen für die Anwendung beim Maultier anzupassen.

7 Summary

Sylvia Tatjana Latzel (2008): Clinical and pharmacological studies on elimination kinetics of xylazine (Rompun[®]/Bayer) in mules.

The present study on the one hand was planned to verify the thesis that on account of its physiology the mule differs from the horse in pharmacokinetics and pharmacodynamics of xylazine, the oldest α_2 -agonist. Another aim of the study was to render a basis for the development of dose recommendation for a xylazine-induced sedation in mules which allows to apply clinical treatments in standing position. Considering this dosage recommendation, sedation and injectable anaesthesia of mules based on the combination of xylazine with other drugs can then be further developed.

The present study included 14 mules and 6 Haflinger horses, all being animals from a single stock. After intravenous administration of 0.6 mg xylazine per kg body weight, pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters were determined while the animals underwent a dental treatment. In order to assess the depth of sedation in an objective manner, a variety of behavioral parameters were assessed and transferred to a scaled score-system. In comparison to the horse, the depth of sedation in mules differed significantly at 10, 15, 30 und 45 minutes *post applicationem*. Compared to the Haflinger horses, the mules recovered at a faster rate of 15 minutes in the mean.

In order to determine xylazine concentrations in plasma by HPLC, blood samples were collected at the following time intervals: zero (before administration), 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 180, 240, 480 minutes and 24 hours following administration of xylazine. The validated analytical methods reached a limit of determination of 1.5 ng/ml plasma, a limit of quantification of 5 ng/ml plasma, and recovery rates for xylazine of $90.99\% \pm 5.90$ ($\bar{x} \pm SD$). In the mule, plasma concentrations were significantly higher between 2 to 60 minutes *post applicationem*.

Calculation of pharmacokinetics from the analytical data was based on the 2-compartment-model with a correlation between model and measured data of $R^2=0.99$. Besides other inter-species variances, a significant difference between the two species in β -half-life was evident. The mean $t_{1/2\beta}$ -half-life in the Haflinger horse was 46.6 minutes in contrast to 31.6 minutes in

the mule. These data confirm the clinical observation that, in the dosage used, the duration of relevant sedation induced by xylazine in mules was 15 minutes shorter than in Haflinger horses.

As a major result, the present study proves significant interspecies differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between mules and Haflinger-horses. In conclusion, the dosage recommended for sedation of horses by the manufacturer can not be considered sufficient for mules. Comparison of β -half-lives and mean residence time of mules and Haflinger horses result in the suggestion that the dosage of xylazine recommended for sedation of horses in standing position should be increased by 50% for mules. The dosage of 0.9 mg xylazine per kg body weight meanwhile was used successfully in practice and therefore could be confirmed. Whether a general increase of the dosage by 50% can be recommended for all indications and dosage levels of xylazine needs to be further studied. Especially analysis with PK/PD-modeling and analysis of dose-effect relationships will help to yield reliable data to conclude about complete dosage regimes for xylazine in the mule. Moreover, studies like the present one could provide a basis for the adaptation of xylazine-based drug combinations for sedation and injectable anesthesia in the mule.

Literatur

- ABDATA (2005a): ABDATA Pharma-Daten-Service (Hrsg.): Pharmazeutische Stoffliste. Teil Ci-Cz;. 14. Aufl., Verlag Eschborn, Taunus.
- ABDATA (2005b): ABDATA Pharma-Daten-Service (Hrsg.): Pharmazeutische Stoffliste. Teil D-Dif;. 14. Aufl., Verlag Eschborn, Taunus.
- ABDATA (2005c): ABDATA Pharma-Daten-Service (Hrsg.): Pharmazeutische Stoffliste. Teil M-Me;. 14. Aufl., Eschborn, Taunus.
- ABDATA (2005d): ABDATA Pharma-Daten-Service (Hrsg.): Pharmazeutische Stoffliste. Teil Q-R;. 14. Aufl., Verlag Eschborn, Taunus.
- ABDATA (2005e): ABDATA Pharma-Daten-Service (Hrsg.): Pharmazeutische Stoffliste, Teil Trim-Z;. 14. Aufl., Verlag Eschborn, Taunus.
- ABL. L 221 (2002): Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 221 vom 17. August 2002. Entscheidung der Kommission vom 12. August 2002 zur Umsetzung der Richtlinie 96/23/EG des Rates betreffend die Durchführung von Analysemethoden und die Auswertung von Ergebnissen. Bekanntgegeben unter Aktenzeichen K 2002. 3044.
- ABRAM, M. und I. M. LEVINGER (1973): Die Wirkung von Rompun® bei Puma und Katze. *Vet. Med. Nachr.* **2**, 322–330.
- ACED, G. und H. J. MÖCKEL (1991): Liquidchromatographie. Apparative, theoretische und methodische Grundlagen der HPLC. Verlag VCH, Weinheim.
- ADAMS, H. R. (2001): Adrenergic Agonists and Antagonists. In: ADAMS, H.R. (Hrsg.): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th ed., Iowa State University Press, Ames, USA. S. 91-116.
- ADERJAN, R., T. BRIELLMANN, TH. DALDRUP, U. DEMME, K. HARZER, M. HERBOLD, H. KÄFERSTEIN, G. KAUERT, L. V. MEYER, M. MÖLLER, F. MUSSHOFF, G. SCHMITT und W. WEINMANN (1996): Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. *Toxichem. and Krimtech.* **65**, 2–8.

- AHLERS, D., H. FRERKING und H. TREU (1968): Prüfung des neuen Anaesthetikums Rompun® in der Gynäkologie und Euterchirurgie beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **75**, 578–582.
- AHLQUIST, R. P. (1948): A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* **54**, 586–9.
- AKBARI, A., B. J. GORDON, P. B. BUSH und J. N. MOORE (1988): Determination of xylazine in blood components using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* **426**, 207–211.
- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS und P. WALTER (2002): *Molecular Biology Of The Cell*. 4th ed, Verlag Garland Science, Taylor and Francis Group, New York.
- ALVINERIE, M. und P. L. TOUTAIN (1981): Determination of xylazine in plasma using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **222**, 308–310.
- AMEND, J. F. (1973): Rompun® (Bay Va 1470): Eine wirksame Vorbehandlung zur Narkose mit Ketamin bei der Katze. *Vet. Med. Nachr.* **2**, 131–133.
- BAKER, G. J. und M. L. ALLEN (2002): The Use of Power Equipment in Equine Dentistry. *Proceedings of the 48th AAEP Annual Convention, Orlando, Florida, USA, December 4-8* **48**, 438–441.
- BARTMANN, C. P., F. GLITZ und E. DEEGEN (2002): Grundlagen der klinischen Propädeutik. Zwangsmaßnahmen. In: WISSDORF, H., H. GERHARDS, B. HUSKAMP und E. DEEGEN (Hrsg.): *Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes*. 2., ergänzte und völlig neu bearb. Aufl., Verlag Schaper, Alfeld, S.802-806.
- BARTMANN, C. P., J. RASS, H.-O. HOPPEN, C. ELLENBERGER, H. HUTH und H.-A. SCHOON (2007): Clinical, histological and endocrinological findings concerning the sexual cycle in female mules. *Pferdeheilkunde* **24**, 116.
- BAUMEISTER, M. (1973): Untersuchungen über die Verträglichkeit, Wirkung und Anwendungsmöglichkeiten von Rompun® (= Xylazin)-Bayer beim Rind. *Vet. Med. Nachr.* **2**, 345–346.
- BAYER AG (2007): Meilensteine in der Geschichte der Bayer AG, Wuppertal. http://www.pharma-und-chemiepark.de/de/pdf_meilensteine.pdf – Abruf: 3. Feb. 2007.

- BAYER VITAL GMBH (2005): Geschäftsbereich Tiergesundheit, Leverkusen. Fachinformation Rompun® 2% Injektionslösung.
- BAYER VITAL GMBH (2006): Geschäftsbereich Tiergesundheit, Leverkusen. Gebrauchsinformation Rompun® 2% Injektionslösung. Xylazin (als Xylazinhydrochlorid). Sedativum, Analgetikum, Anästhetikum und Muskelrelaxans. Für Tiere: Rinder, Pferde, Hunde, Katzen.
- BEHNER, O., H. HENECKA, F. HOFFMEISTER, H. KREISKOTT, W. MEISER, H.-W. SCHUBERT und W. WIRTH (1962): Patentanmeldung beim Deutschen Patentamt durch die Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen vom 5. Juli 1962. Auslegeschrift Nr. 1173 475.
- BENIRSCHKE, K. und O. A. RYDER (1985): Genetic aspects of equids with particular reference to their hybrids. *Equine vet. J. Suppl.* **3**, 1–10.
- BENSON, G. J. und J. C. THURMON (1990): Intravenous Anesthesia. *Vet. Clin. North America: Equine Practice* **6**, 513–528.
- BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. (2006): Modern injection anesthesia for horses. In: AUER, J. und J. STICK(Eds.): *Equine Surgery*. Verlag Saunders, St. Louis, S.223-226.
- BIENERT, A., C. P. BARTMANN, T. VON OPPEN, C. POPPE, V. SCHIEMANN und E. DEEGEN (2003): Aufstehverhalten bei Pferden nach Inhalationsnarkose mit Isofluran (Isoflo®) und postanästhetischer Sedierung mit Romifidin (Sedivet®) bzw. Xylazin (Rompun®). *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **110**, 244–248.
- BITTNER, J., T. KLEINE-BROCKHOFF, U. LADURNER und M. THUMANN (2005): Naturkatastrophen. Leben nach dem Untergang. *Die Zeit* **52**, 3.
- BMELV (1995): Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (Hrsg.) Beurteilung von Pferdehaltungen unter Tierschutzgesichtspunkten. Leitlinien der Sachverständigengruppe tierschutzgerechte Pferdehaltung. www.bmelv.de.
- BOCK, K. W. und U. KLOTZ (2000): Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: ESTLER, C.-J. (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*. Lehrbuch für Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften. 5. Aufl, Verlag Schattauer, Stuttgart, New York. S. 1-45.
- BOLZE, S. und R. BOULIEU (1998): HPLC determination of ketamine, norketamine, and dehydronorketamine in plasma with a high-purity reversed-phase sorbent. *Clin. Chem.* **44**, 560–564.

- BRYANT, C. E. BRYANT, C. E., G. C. ENGLAND und K. W. CLARKE (1991): Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet. Rec.* **129**, 421–423.
- BUDAVARI, S., M. J. O'NEIL, A. SMITH, P. E. HECKELMANN und J. F. KINNEARY (1996): BUDAVARI, S. (Hrsg.): The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 12th ed., Verlag Merck & Co., Inc.; Whitehouse Station, NJ.
- BUENO, A. C., J. CORNICK-SEAHORN, T. L. SEAHORN, G. HOSGOOD und R. M. MOORE (1999): Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 1371–1376.
- BURNHAM, S. L. (2002): In Depth: Mule/Donkey Medicine and Surgery. Anatomical Differences of the Donkey and Mule. *Proceedings of the 48th AAEP Annual Convention, Orlando, Florida, USA, December 4-8* **48**, 102–109.
- BURNS, S. J. und W. C. McMULLAN (1972): Clinical application of Bay Va 1470 in the horse. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* **67**, 77–80.
- CELLY, C. S., W. N. McDONELL, S. S. YOUNG und W. D. BLACK (1997): The comparative hypoxaemic effect of four α_2 -adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **20**, 464–471.
- CHANDLEY, A. C. (1988): Fertile mules. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **81**, 1.
- CHEMSKETCH FREWARE (2006): ChemSketch Freeware - Version 10.0. Advanced Chemical Development (ACD), Inc. www.acdlabs.com.
- CLARKE, K. W. und L. W. HALL (1969): 'Xylazine' - A New Sedative for Horses and Cattle. *Vet. Rec.* **85**, 512–517.
- COAKLEY, M., K. E. PECK, T. S. TAYLOR, N. S. MATTHEWS und K. L. MEALEY (1999): Pharmacokinetics of flunixin meglumine in donkeys, mules, and horses. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 1441–1444.
- CONDÒ, S. G., M. COLETTA, R. CICCHETTI, G. ARGENTIN, P. GUERRIERI, S. MARINI, S. EL-SHERBINI und B. GIARDINA (1992): The 'natural' hybrid haemoglobin from mule. Interrelationships with its parent haemoglobins from horse and donkey. *Biochem. J.* **282**, 595–599.
- DAUNT, D. A. und E. P. STEFFEY (2002): α_2 -adrenergic agonists as analgesics in horse. *Vet. Clin. Equine* **18**, 39–46.

- DEEGEN, E. und F. GLITZ (2002): Grundlagen der klinischen Propädeutik. Spezielle Untersuchung. In: WISSDORF, H., H. GERHARDS, B. HUSKAMP und E. DEEGEN (Hrsg.): Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes. 2, ergänzte und völlig neu bearb. Aufl., Verlag Schaper, Alfeld.
- DIETZ, O. und B. HUSKAMP (2006): Handbuch Pferdepraxis. 3., völlig neu bearb. Auflage, Verlag Enke, Stuttgart.
- DISTL, O. (2001): Tierzucht. 2., erw. Aufl., Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung, Tierärztliche Hochschule Hannover, WS 2000/01. Verlag Hieronymus, München.
- DLG (2007): Deutsche Landwirtschafts-Gesellschaft e.V.: Ergänzungen zu Abschnitt 2.3. Empfehlungen zur Versorgung mit Energie, Nährstoffen und Wasser und Abschnitt 3.4. Futterrationen für die Praxis der DLG-Information 2/2002. www.dlg.org.
- DOHERTY, T. J., D. R. GEISER und B. W. ROHRBACH (1997): The effect of epidural xylazine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **20**, 246–248.
- DOST, F. H. (1970): Eine Prozedur zur fortlaufenden Messung von Absorptionsquoten nach dem Prinzip der korrespondierenden Flächen. *Pharmacologia Clinica* **2**, 173–176.
- DUHM, B., W. MAUL, H. MEDENWALD, K. PATZSCHKE und L. A. WEGNER (1969): Untersuchungen mit radioaktiv markiertem BAY Va 1470 an Ratten. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **82**, 104–110.
- DYER, D. C., W. H. HSU und W. E. LLOYD (1987): Pharmacokinetics of xylazine in ponies: influence of yohimbine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **289**, 5–10.
- EBERT, U., H.-H. FREY und R. SCHULZ (2002): Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: FREY, H.-H. und W. LÖSCHER (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 2. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, S. 87-138.
- EDNER, A. H., G. C. NYMAN und B. ESSÉN-GUSTAVSSON (2007): Metabolism before, during and after anaesthesia in colic and healthy horses. *Acta Vet. Scand.* **49**, R34.
- ELDRIDGE, F. und W. F. BLAZAK (1976): Horse, ass, and mule chromosomes. *The Journal of Heredity* **67**, 361–367.
- ENGLAND, G. C. und K. W. CLARKE (1996): α_2 -Adrenoceptor Agonists in the Horse - A Review. *Br. Vet. J.* **152**, 641–657.

- ENGLAND, G. C., K. W. CLARKE und L. GOOSSENS (1992): A comparison of the sedative effects of three α_2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **15**, 194–201.
- FAO (2004): Food and agriculture organization of the united nations. FAO Statistics Division, Stand: April 2008. www.fao.org.
- FESSL, L. (1970): Klinische Erfahrungen mit Bay Va 1470 (Rompun). *Wien. Tierärztl. Monatsschr.* **57**, 155–156.
- FICHTL, B. (2005): Arzneistoffkonzentration im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit: Pharmakokinetik im engeren Sinn. In: AKTORIES, K., U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN und K. STARKE (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. Begründet von FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL. 9., völlig überarb. Auflage, Elsevier GmbH, Verlag Urban und Fischer, München. S. 64-81.
- FICHTL, B., M. EICHELBAUM und M. SCHWAB (2005): Wirkungen des Organismus auf Pharmaka: allgemeine Pharmakokinetik. In: AKTORIES, K., U. FÖRSTERMANN, F. HOFMANN und K. STARKE (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. Begründet von FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL. 9., völlig überarb. Auflage, Elsevier GmbH, Verlag Urban und Fischer, München. S. 36-64.
- FILZEK, U. (1999): Vergleichende Untersuchungen von Xylazin/Ketaminrazemat und Xylazin/S-(+)-Ketamin für Injektionsnarkosen beim Pferd. Diss., Vetmed. Fakultät, Univ. Leipzig.
- FOUAD, K. und M. SHOKRY (1973): Vergleichende Untersuchungen von Tranquillizern/Sedativa bei Büffeln. *Vet. Med. Nachr.* **2**, 331–334.
- FREEMAN, S. L., I. M. BOWEN, R. BETTSCHART-WOLFENBERGER und G. C. ENGLAND (2000): Cardiopulmonary effects of romifidine and detomidine used as premedicants for ketamine/halothane anaesthesia in ponies. *Vet Rec* **147**, 535–539.

- FREEMAN, S. L. und G. C. ENGLAND (1999): Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular, and sublingual administration to horses. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 954–959.
- FREEMAN, S. L. und G. C. ENGLAND (2000): Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet. Rec.* **147**, 507–511.
- FREY, H.-H. (2002): Allgemeine Pharmakologie. In: LÖSCHER, W., F. UNGEMACH und R. KROKER (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 5., neubearb. Aufl., Verlag Parey, Berlin, S. 1-32.
- GARCIA-VILLAR, R., P. L. TOUTAIN, M. ALVINERIE und Y. RÜCKEBUSCH (1981): The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **4**, 87–92.
- GEHLEN, H., U. GRONER, K. ROHN und P. STADLER (2006): Effekt von Detomidin auf die Herzfrequenz und den Lungenkapillardruck beim Pferd. *Pferdeheilkunde* **22**, 320–326.
- GLITZ, F. und E. DEEGEN (2002): Grundlagen der klinischen Propädeutik. Allgemeine Untersuchung. In: WISSDORF, H., H. GERHARDS, B. HUSKAMP und E. DEEGEN (Hrsg.): Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes. 2., ergänzte und völlig neu bearb. Aufl., Verlag Schaper, Alfeld.
- GLITZ, F., K. LORBER, T. VON OPPEN, K. BUBECK, C. P. BARTMANN und E. DEEGEN (2001): Aufstehverhalten von Pferden nach Inhalationsnarkose mit und ohne postanästhetischer Sedierung mit Xylazin (Rompun®). *Pferdeheilkunde* **17**, 165–172.
- GÖLTENBOTH, R. und H.-G. KLÖS (1995): Krankheiten der Zoo- und Wildtiere. Verlag Blackwell, Berlin, Oxford.
- GONZÁLEZ, F., C. RODRÍGUEZ, J. J. DE LUCAS, S. WAXMAN, M. D. SAN ANDRÉS, C. SERRES, J. NIETO und M. I. SAN ANDRÉS (2007): Pharmacokinetics of a single intravenous dose of marbofloxacin in adult donkeys. *Vet. Rec.* **161**, 133–136.
- GONZÁLEZ GÓMEZ, F. (2005): Advances in the Knowledge of the α_2 -Adrenergic Agonists Action Mechanisms in Domestic Animals: Clinical Implications and Future Perspectives. *30th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association, May 11-14, 2005, Mexico City, Mexico.*

- GRANT, C. und R. N. UPTON (2004): Comparison of the analgesic effects of xylazine in sheep via three different administration routes. *Aust. Vet. J.* **82**, 304–307.
- GREEN, J. M. GREEN, J. M. (1996): A Practical Guide to Analytical Method Validation. Copyright 1996 by the American Chemical Society. *Analytical Chemistry* **68**, 305A–309A.
- GREENE, S. A., J. C. THURMON, W. J. TRANQUILLI und G. J. BENSON (1986): Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **47**, 2364–2367.
- GROSS, M. E. (2001): Tranquilizers, α_2 -Adrenergic Agonists and Related Agents. In: ADAMS, H.R. (Hrsg.): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8. Aufl., Iowa State University Press, Ames, USA. S. 299-342.
- HALL, L. W. (1996): Medetomidine, α_2 -adrenoceptors and small animal practice. *Br. Vet. J.* **152**, 493–495.
- HALL, L. W., K. W. CLARKE und C. M. TRIM (2001): *Veterinary Anaesthesia*. 10th ed., Verlag W.B. Saunders, Harcourt Publishers Limited, London.
- HAMM, D., P. TURCHI und W. JÖCHLE (1995): Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet. Rec.* **136**, 324–327.
- HAMMER, T. (2004): Untersuchung zur Pharmakokinetik des Arzneistoffes Romifidin hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd. Diss., Tierärztl. Hochsch. Hannover.
- HATLAPA, H.-H. und H. WIESNER (1982): *Die Praxis der Wildtier-Immobilisation*. Verlag Parey, Hamburg, Berlin.
- HEESS, D. (2002): Praktische Erfahrungen und klinische Parameter bei der Durchführung einer Xylazin-Ketamin-Narkose zur Allgemeinanästhesie beim Pferd. Diss., Vet.-Med. Fakultät, Univ. Bern.
- HELLYER, P. W., L. BAI, J. SUPON, C. QUAIL, A. E. WAGNER, K. R. MAMA und K. R. MAGNUSON (2003): Comparison of opioid and α_2 -adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet. Anaesth. Analg.* **30**, 172–182.
- HOLLAND, M. (1990): Preanesthetic Medication and Chemical Restraint. In: WHITE, N.A. und J. N. MOORE: *Current Practice of Equine Surgery*. Verlag Lippincott, Philadelphia, Grand Rapids.

- HORSPPOOL, L. J. und Q. A. MCKELLAR (1990): Disposition of oxytetracycline in horses, ponies and donkeys after intravenous administration. *Equine vet. J.* **22**, 284–285.
- HORSPPOOL, L. J., P. SARASOLA und Q. A. MCKELLAR (1994): Disposition of ampicillin sodium in horses, ponies and donkeys after intravenous administration. *Equine vet. J. Suppl.* **11**, 59–61.
- HUBBELL, J. A. E., W. W. MUIR und R. A. SAMS (1980): Guaifenesin: cardiopulmonary effects and plasma concentration in horses. *Am J. Vet. Res.* **41**, 2364–2367.
- HUMPHREY, P. P. (1997): The Characterization and Classification of Neurotransmitter Receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **812**, 1–13.
- HUTCHINS, B. (1983): The modern ass and mule, a part of equine practice. *J. of Equine Veterinary Science* **3**, 30–31.
- INGHAM, J. (2007): BBC-News: Venezuela's four-legged mobile libraries. Broadcast on Saturday, 4 August, 2007 at 11.30 BST on BBC Radio 4. www.news.bbc.co.uk – Abruf: 24. Aug. 2007.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (2005): International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Current Step 4 version. Parent Guideline dated 27 October 1994.
- IONITA, J.-C., A. LEMPE, T. LEUPOLD und C. SPADAVECCHIA (2007): Analgetika beim Pferd: eine aktuelle Übersicht. *Pferdeheilkunde* **23**, 312–322.
- JÄUGSTETTER, H., R. JACOBI und R. PELLMANN (2002): Vergleich der Narkoseprämedikation mit Romifidin und Xylazin in Bezug auf das Aufstehverhalten von Pferden nach Allgemeinanästhesie. *Prakt. Tierarzt* **83**, 786–791.
- JÖCHLE, W. (1989): Medetomidine Symposium - Summary and Epilogue. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **85**, 199–202.
- JÖCHLE, W. und D. HAMM (1986): Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 69–84.

- JOHNSTON, G. M., J.K. EASTMENT und L.N. WOOD (2002): The confidential enquiry into equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet. Anaesth. Anal.* **29**, 159.
- JONES, W. E. und D. W. JOHNSON (1985): A fertile female mule. *J. of Equine Veterinary Science* **5**, 87–90.
- KALPRAVIDH, M., W. V. LUMB, M. WRIGHT und R. B. HEATH (1984): Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **45**, 217–223.
- KAMPHUES, J., D. SCHNEIDER und J. LEIBETSEDER (1999): Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung. 9., überarb. Auflage, Verlag M. & H. Schaper, Alfeld.
- KELLER, H. (1969): Klinische Erfahrungen mit dem neuen Sedativum Rompun® beim Pferd. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **82**, 366–370.
- KELLER, H. (1971): Weitere Erfahrungen mit der Anwendung, der Dosierung und der Wirkung von Rompun® beim Pferd. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **84**, 266–269.
- KERR, C. L., W. N. McDONELL und S. S. YOUNG (1996): A comparison of romifidine and xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse. *Can. Vet. J.* **37**, 601–609.
- KERR, D. D., E. W. JONES, D. HOLBERT und K. HUGGINS (1972b): Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. *Am. J. Vet. Res.* **33**, 777–784.
- KERR, D. D., E. W. JONES, K. HUGGINS und W. C. EDWARDS (1972a): Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *Am. J. Vet. Res.* **33**, 525–532.
- KEUKENS, H. J. und M. M. AERTS (1989): Determination of residues of carazolol and a number of tranquilizers in swine kidney by high-performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. *J. Chromatogr. A* **464**, 149–161.
- KHAMIS, Y., K. FOUAD und A. SAYED (1973): Vergleichende Untersuchungen von Tranquilizern/Sedativa beim Dromedar (*Camelus dromedarius*). *Vet. Med. Nachr.* **2**, 335–344.
- KHAN, Z. P., C. N. FERGUSON und R. M. JONES (1999): α_2 - and imidazoline-receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* **54**, 146–165.

- KLINGEL, H. (1987): Pferde. In: GRZIMEK, B. (Hrsg.): Grzimek's Enzyklopädie. Bd. 4 Säugetiere. Verlag Kindler, München, S. 548-588.
- KOLLOVA, T. (1991): Injektionsnarkosen beim Fohlen und Pony mit Diazepam (Faustan[®]), Oxazolidinderivat (Usonarkon[®])/Xylazin (Rometar[®]) und Ketamin (Ursotamin[®]). Diss., Vetmed. Fakultät, Humboldt-Univ. Berlin.
- KRAFT, W. und U. M. DÜRR (1999): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 5., überarb. und erw. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart.
- KRAMER, S. (2006): Zur Anwendung von α_2 -Adrenozeptoragonisten bei Hund und Katze. *Fachpraxis* **50**, 2–10.
- KROMIDAS, S. (2006): HPLC Made to Measure: A Practical Handbook for Optimization. Verlag VCH, Weinheim.
- KROMIDAS, S. (2007): Methodvalidierung in der Analytik. http://www.novia.de/docs/Methodvalidierung_in_der_Analytik.pdf – Abruf: 20. März 2007.
- KRONEBERG, G., A. OBERDORF, F. HOFFMEISTER und W. WIRTH (1967): Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path.* **256**, 257–280.
- KÄSTNER, S. B. R. (2006): α_2 -agonists in sheep: a review. *Vet. Anaesth. Analg.* **33**, 79–96.
- KUUSELA, E., M. RAEKALLIO, M. ANTTILA, I. FALCK, S. MÖLSÄ und O. VAINIO (2000): Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **23**, 15–20.
- LAMMINTAUSTA, R. (1986): Introduction to adrenoceptor pharmacology. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 11–16.
- LANGER, S. Z. (1980): Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* **32**, 337–362.
- LAUVEN, P. M. und A. RÖPER (1995): Grundlagen der Pharmakokinetik. *Anaesthesist* **44**, 663–676.
- LEBLANC, P. H. und J. P. CARON (1990): Clinical use of epidural xylazine in the horse. *Equine Vet. J.* **22**, 180–181.

- LEBLANC, P. H. und S. W. EBERHART (1990): Cardiopulmonary effects of epidurally administered xylazine in the horse. *Equine Vet. J.* **22**, 389–391.
- LEES, P., F. M. CUNNINGHAM und J. ELLIOTT (2004): Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **27**, 397–414.
- LEMMER, B., K. SCHECK, P. WEIGERT und W. NOREISCH (1980): Labordiagnostische Untersuchungen bei Haflinger Pferden und Maultieren (Tragtiere der Bundeswehr). 1. Hämatologie. *Tierärztl. Prax.* **8**, 245–252.
- LENDL, C. (2006): Zum Einsatz von α_2 -Adrenozeptor-Agonisten bei Equiden unter besonderer Berücksichtigung des Detomidins. *Fachpraxis* **50**, 20–26.
- LEVINGER, I. M., J. KEDEM und M. ABRAM (1973): Ein neues anästhetisch-sedativ wirkendes Präparat für Vögel. *Vet. Med. Nachr.* **2**, 349–352.
- LEVIONNOIS, O. (2007a): Sedation der Pferde in der Praxis – Indikation und Wahl der Methode. *Prakt. Tierarzt* **88**, 240–249.
- LOWE, J. E. und J. HILFIGER (1986): Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using i.v. and i.m. routes of administration. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 85–95.
- LÖSCHER, W. (2002a): Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems. In: FREY, H.-H. und W. LÖSCHER (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 2. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, S. 33-86.
- LÖSCHER, W. (2002b): Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: LÖSCHER, W., F. UNGEMACH und R. KROKER (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 5., neubearb. Aufl., Verlag Parey, Berlin, S. 52-105.
- LÖSCHER, W., M. KIETZMANN, H. POTSCHKA und M. GERNERT (2002): Tischvorlagen und eigene Vorlesungsmitschriften der Vorlesungen Pharmakologie und Toxikologie I im WS 02/03 bzw. Pharmakologie und Toxikologie II im SS03 an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- MACDONALD, E., A. HAAPALINNA, R. VIRTANEN und R. LAMMINTAUSTA (1989): Effects of acute administration of medetomidine on behaviour, temperature and turnover rates of

brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole. *Acta vet. Scand. Suppl.* **85**, 77–81.

MACDONALD, E. MACDONALD, E. und M. SCHEININ (1995): Distribution and pharmacology of α_2 -adrenoceptors in the central nervous system. *J. Physiol. Pharmacol.* **46**, 241–258.

MARTIN, A. J. P. und R. L. M. SYNGE (1941): A new form of chromatogram employing two liquid phases. *Biochem. J.* **35**, 1358–1368.

MATTHEWS, N. S. und P. VAN DIJK (2004): Anesthesia and Analgesia for Donkeys. In: MATTHEWS, N. S. und T. S. TAYLOR (Hrsg.): *Veterinary Care of Donkeys*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), Document No. A2902.0904.

MATTHEWS, N. S., K. E. PECK, K. L. MEALEY, T. S. TAYLOR und A. C. RAY (1997): Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of guaifenesin in donkeys. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **20**, 442–446.

MATTHEWS, N. S., K. E. PECK, T. S. TAYLOR und K. L. MEALEY (2001): Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone in miniature donkeys. *Am. J. Vet. Res.* **62**, 673–675.

MATTHEWS, N. S. und T. TAYLOR (1992c): Sedation and Anesthesia of Mules and Donkeys. In: ROBINSON, E. (Hrsg.): *Current Therapy in Equine Medicine*. 3rd ed., Verlag W. B. Saunders Company, Philadelphia, London. S. 101-104.

MATTHEWS, N. S. und T. S. TAYLOR (2000): Anesthetic Management of Donkeys and Mules. In: STEFFEY, E. P. (Hrsg.): *Recent Advances in Anesthetic Management of Large Domestic Animals*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), Document No. A0607.0700.

MATTHEWS, N. S. und T. S. TAYLOR (2002): In Depth: Mule/Donkey Medicine and Surgery. Anesthesia of Donkeys and Mules: How They Differ from Horses. *Proceedings of the 48th AAEP Annual Convention, Orlando, Florida, USA, December 4-8* **48**, 110–112.

MATTHEWS, N. S., T. S. TAYLOR, S. M. HARTSFIELD, W. L. HAYTON und D. H. JONES (1994): Pharmacokinetics of ketamine in mules and mammoth asses premedicated with xylazine. *Equine Vet. J.* **26**, 241–243.

- MATTHEWS, N. S., T. S. TAYLOR, S. M. HARTSFIELD und J. D. WILLIAMS (1992b): A comparison of injectable anaesthetic regimens in Mammoth asses. *Equine Vet. J. Suppl.* **24**, 37–40.
- MATTHEWS, N. S., T. S. TAYLOR, C. L. SKROBARCEK und J. D. WILLIAMS (1992a): A comparison of injectable anaesthetic regimens in mules. *Equine Vet. J. Suppl.* **24**, 34–36.
- MCCASHIN, F. B. und A. A. GABEL (1975): Evaluation of xylazine as a sedative and pre-anaesthetic agent in horses. *Am. J. Vet. Res.* **36**, 1421–1429.
- MCDONNELL, S. M. (1998): Reproductive behavior of donkeys (*Equus asinus*). *Applied Animal Behaviour Science* **60**, 277–282.
- MEALEY, K. L., N. S. MATTHEWS, K. E. PECK, A. C. RAY und T. S. TAYLOR (1997): Comparative pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone in clinically normal horses and donkeys. *Am. J. Vet. Res.* **58**, 53–55.
- MEE, A. M., P.J. CRIPPS und R.S. JONES (1998): A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: Elective procedures. *Vet. Rec.* **142**, 275.
- MEIER, H. P. (1989): Geschichte des Maultiers. www.maultierinfo.de – Abruf: 22. März 2008.
- MENN, M. T. (2006): Auswirkungen des Hypoxietrainings von Maultieren und Haflingern auf den oxidativen Stress und die physische Leistungsfähigkeit. Diss., Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- MEYER, V. R. (1992): Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie. 7., durchgesehene Auflage. Reihe Laborbücher Chemie. Verlag Salle und Sauerländer, Frankfurt a.M., Aarau.
- MÜLLER, A., K. WEIBEL und R. FURUKAWA (1969): Rompun® als Sedativum bei der Katze. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **82**, 396–397.
- MOENS, Y., F. LANZ, M. G. DOHERR und U. SCHATZMANN (2003): A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **30**, 183–190.
- MOORE, C. M. und J. S. OLIVER (1989): Rapid extraction and determination of xylazine in greyhound urine using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* **491**, 519–524.

- MORGAN, R. V. (1988): Handbook of Small Animal Practice. Verlag Churchill Livingstone, New York.
- MORRIS, J. T. (2005): Blickpunkt: Das Erdbeben im Kaschmir. In: World Food Programme Jahresbericht 2005. Communications Division World Food Programme, Rom, Italien.
- MOSING, M., S. REZABEK und I. IFF (2007): Klinische Evaluation eines Anästhesieprotokollles mit Ketamin, Midazolam und einem von drei α_2 -Adrenozeptoragonisten (Detomidin, Medetomidin, Xylazin) in Kombination mit Isofluran zur Kastration beim Hengst. *Pferdeheilkunde* **23**, 388–397.
- MOSTAFA, M. B., K. A. FARAG, E. ZOMOR und M. M. BASHANDY (1995): The sedative and analgesic effects of detomidine (Domosedan®) in donkeys. *Zentralbibl. Veterinärmed. A.* **42**, 351–356.
- MOTTELIB, A. A. und M. H. EL-GINDI (1975): Studies on buffaloes tranquilized by Rompun® –"Bayer". *Zentralbibl. Veterinärmed. A.* **22**, 407–412.
- MUGE, D. K., J. P. CHAMBERS und A. LIVINGSTON (1995): Radioreceptor assay for determination of xylazine and medetomidine in sheep plasma. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **18**, 24–29.
- MUGE, D. K., J. P. CHAMBERS, A. LIVINGSTON und A. E. WATERMAN (1994): Analgesic effects of medetomidine in sheep. *Vet. Rec.* **135**, 43–44.
- MUIR, W. W., R. T. SKARDA und D. W. MILNE (1977): Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* **38**, 195–201.
- MUTLIB, A. E., Y. C. CHUI, L. M. YOUNG und F. S. ABBOTT (1992): Characterization of metabolites of xylazine produced in vivo and in vitro by LC/MS/MS and by GC/MS. *Drug Metab. Dispos.* **20**, 840–848.
- MUTSCHLER, E., G. GEISLINGER, H. K. KROEMER und M. SCHÄFER-KORTING (2001): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8., völlig neu bearb. und erw. Aufl., wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart..
- NEITZEL, V. (2002): Lineare Kalibrationsfunktionen. Die Kalibration von Analysenverfahren (Teil 1). *CLB Chemie in Labor und Biotechnik* **53**, 9–13.

- NIEDORF, F., H. H. BOHR und M. KIETZMANN (2003): Simultaneous determination of ketamine and xylazine in canine plasma by liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection. *J. Chromatogr. B* **791**, 421–426.
- NOREISCH, W. und C. P. BARTMANN (2005): Das Einsatz- und Ausbildungszentrum für Gebirgstragtierwesen 230. *Wehrmedizin und Wehrpharmazie* **28**, 38–40.
- NOWAK, M. (1983): Kurzzeit-Narkose mit Diazepam, Xylazin und Ketamin beim Pferd. Diss., Tierärztl. Hochsch. Hannover.
- OTTO, K. (1992): Zur Anästhesie bei Fohlen mit Harnblasenruptur unter besonderer Berücksichtigung der Physiologie und Pharmakologie in der Neugeborenenperiode. *Pferdeheilkunde* **8**, 345–354.
- PETERS, F. T., M. HARTUNG, M. HERBOLD, G. SCHMITT, T. DALDRUP und F. MUSHOFF (2004): Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang C: Anforderungen and die Durchführung von Analysen. *Toxichem. and Krimtech.* **71**, 146–154.
- PIPPI, N. L. und W. V. LUMB (1979): Objective tests of analgesic drugs in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **40**, 1082–1086.
- PORZIG, H. und G. HÄUSLER (2000): Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem. In: ESTLER, C.-J. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. Lehrbuch für Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften. 5. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart, New York. S. 46-120.
- POULSEN NAUTRUP, B. und H. KELLER (1989): Klinische Prüfung des Imino-imidazolidin-Derivates STH 2130 als Sedativum im Vergleich zu Acepromacin (Sedalin®) und als Präanesthetikum an Pferden. *Pferdeheilkunde* **5**, 127–34.
- PÜTTER, J. und G. SAGNER (1973): Chemische Rückstandsuntersuchungen an Rompun (Bay Va 1470). *Vet. Med. Nachr.* **2**, 133–148.
- RANHEIM, B., J. M. ARNEMO, S. STUEN und T. E. HORSBERG (2000): Medetomidine and atipamezole in sheep: disposition and clinical effects. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **23**, 401–404.
- RECTOR, E., K. OTTO, M. KIETZMANN, I. NOLTE und W. LEHMACHER (1996): Pharmakokinetik und Wirkungen von Xylazin (Rompun®) beim Hund. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **109**, 18–22.

- REICHMANN, T. REICHMANN, T. (2001): Maultiere, Trapper, Soldaten und Auswanderer. Die Rolle der Mulis bei der Besiedlung Amerikas (ca. 1830-1900) und Überlegungen zum sinnvollen Einsatz heute. www.maultierinfo.de – Abruf: 21. Jan. 2008.
- REITEMEYER, H., H. J. KLEIN und E. DEEGEN (1986): The effect of sedatives on lung function in horses. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 111–120.
- RICKETTS, S. W. (1986): Clinical experience with Domosedan® in equine practice in Newmarket. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 197–201.
- RÄIHÄ, M. P., J. E. RÄIHÄ und C. E. SHORT (1989): A Comparison of Xylazine, Acepromazine, Meperidine and Medetomidine as Preanesthetics to Halothane Anesthesia in Dogs. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **85**, 97–102.
- ROHR, W. und U. SCHATZMANN (1982): Wirkungen und Nebenwirkungen einiger Kombinationen gängiger Beruhigungsmittel zur Ruhigstellung des Pferdes. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **89**, 262–267.
- ROSENBERGER, G. (1990): DIRKSEN, G., H. GRÜNDER und M. STÖBER (Hrsg.): Die klinische Untersuchung des Rindes. 3., Neubearb. u. erw. Aufl. Verlag Parey, Berlin.
- ROSENBERGER, G., E. HEMPEL und M. BAUMEISTER (1968): Beitrag zur Wirkung und zu den Anwendungsmöglichkeiten des Präparates Rompun® beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **75**, 572–578.
- RUSKOAHO, H. (1986): Subtypes and functions of α -adrenoceptors. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 17–28.
- RUTKOWSKI, J. A., S. C. EADES und J. N. MOORE (1991): Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses. *Am. J. Vet. Res.* **52**, 1153–1158.
- RYDER, O. A., L. G. CHEMNICK, A. T. BOWLING und K. BENIRSCHKE (1985): Male mule foal qualifies as the offspring of a female mule and jack donkey. *The Journal of Heredity* **76**, 379–381.
- SAGNER, G., F. HOFFMEISTER und G. KRONEBERG (1968): Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (Bay Va 1470). *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **75**, 565–572.

- SALONEN, J. S. (1989): Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **85**, 49–54.
- SCHALM, O.W. (1965): *Veterinary Hematology*. 2nd Edition, Verlag Lea & Febiger, Philadelphia.
- SCHATZMANN, U. (1995): *Sedation und Anästhesie des Pferdes*. Verlag Blackwell, Berlin.
- SCHMIDT, R. F. (1990): Integrative Leistungen des Zentralnervensystems. In: SCHMIDT, R. F. und G. THEWS (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 24. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 234-248.
- SCHMIDT-OECHTERING, G. U. und K. BECKER (1992): Alte und neue α_2 -Adrenozeptor-Agonisten. Teil 1: Xylazin und Medetomidin. *Tierärztl. Prax.* **20**, 447–458.
- SCHWARTZ, D. D. und P. CLARK (1998): Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for α_2 -adrenergic receptor subtypes. *J. Vet. Pharm. Ther.* **21**, 107–111.
- SEEMANN-JENSEN, A. (2004): Persönliche Mitteilung, Blutreferenzwerte für das Pferd. Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.
- SHORT, C. E. (1991): *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Verlag Williams & Wilkins, Baltimore.
- SILBERNAGEL, S. und A. DESPOPOULOS (2000): *Taschenatlas der Physiologie*. 6., korr. Aufl., Verlag Thieme, Stuttgart.
- SINCLAIR, M. D. (2003): A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* **44**, 885–897.
- SPYRIDAKI, M.-H., E. LYRIS, I. GEORGOULAKIS, D. KOURETAS, M. KONSTANTINIDOU und C. G. GEORGAKOPOULOS (2004): Determination of xylazine and its metabolites by GC-MS in equine urine for doping analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **35**, 107–116..
- STOLL, M. (2007): Esel sind nicht einfach Pferde mit langen Ohren...über die Unterschiede zwischen Eseln, Maultieren und Pferden – ein Bericht von Tierarzt Manfred Stoll. www.esel.org – Abruf: 17.Okt. 2007.
- STRAUSS, G. (1995): Einhufer. In: GÖLTENBOTH, R. und H.-G. KLÖS (Hrsg.): *Krankheiten der Zoo- und Wildtiere*. Verlag Blackwell, Berlin, Oxford. S. 189-199.

- THOMPSON, J. R., K. W. KERSTING und W. H. HSU (1991): Antagonistic effect of atipamezole on xylazine-induced sedation, bradycardia, and ruminal atony in calves. *Am. J. Vet. Res.* **52**, 1265–1268.
- TIWARI, S. K., A. KUMAR und O. VAINIO (1998): Reversal of sedative and clinicophysiological effects of epidural xylazine and detomidine with atipamezole and yohimbine in buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Vet. Rec.* **143**, 529–532.
- TJÄLVE, H. und P. LARSSON (2006): Extra hepatic metabolism of xenobiotics, focusing on veterinary species. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **29**, S1, 109–128.
- TOBIAS, S. (2004): Untersuchung zur Pharmakokinetik des Arzneistoffes Detomidin hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd. Diss., Tierärztl. Hochsch. Hannover.
- TOUTAIN, P. L. und A. BOUSQUET-MÉLOU (2004b): Plasma terminal half-life. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **27**, 427–439.
- TOUTAIN, P. L. und A. BOUSQUET-MÉLOU (2004c): Volumes of distribution. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **27**, 441–453.
- TOUTAIN, P. L. und A. BOUSQUET-MÉLOU (2004d): Bioavailability and its assessment. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **27**, 455–466.
- TOUTAIN, P. L. und P. LEES (2004e): Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **27**, 467–477.
- TRACHSEL, D., W. BREHM und P. TSCHUDI (2005): Referenzwerte von hämatologischen und biochemischen Parametern für Esel. *Tierärztl. Prax.* **33 (G)**, 55–60.
- TÖRNEKE, K., U. BERGSTRÖM und A. NEIL (2003): Interactions of xylazine and detomidine with α_2 -adrenoceptors in brain tissue from cattle, swine and rats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **26**, 205–211.
- TVT (2005): Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz e.V., Arbeitskreis Pferde: Positionspapier zu den ‚Leitlinien zur Beurteilung von Pferdehaltungen unter Tierschutzgesichtspunkten‘. www.tierschutz-tvt.de.
- U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2007): 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894. ChemIDplus Advanced, Specialized Information Services. <http://sis.nlm.nih.gov/chemical.html> – Abruf: 3. Feb. 2007.

- VÄHÄ-VAHE, T. (1989): The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **85**, 151–153.
- VIRTANEN, R. (1986): Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoceptor agonists in the brain. *Acta Vet. Scand. Suppl.* **82**, 35–46.
- VIRTANEN, R. und E. MACDONALD (1985): Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. *Eur. J. Pharmacol.* **115**, 277–284.
- VON DEN DRIESCH, A. und J. PETERS (2003): Die Geschichte der Veterinärmedizin. 2., akt. u. erw. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart.
- VON ENGELHARDT, W. und G. BREVES (2005): Physiologie der Haustiere. 2., völlig neu bearbeitete Aufl., Verlag Enke, Stuttgart.
- VON GUGELBERG, H. und C. BÄHLER (1994): Alles über Maultiere. Verlag Müller Rüslikon, Cham.
- WAGNER, A. E., W. W. MUIR und K. W. HINCHCLIFF (1991): Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am. J. Vet. Res.* **52**, 651–657.
- WIESNER, E. und R. RIBBECK (2000): Lexikon der Veterinärmedizin A–Z. 4., völlig neu bearb. Aufl., Verlag Enke Hippokrates, Stuttgart.
- WIESNER, H. (1998): Tierschutzrelevante Neuentwicklungen zur Optimierung der Distanzimmobilisation. *Tierärztl. Prax.* **26 (G)**, 225–233.
- WINTZER, H. J., D. KRAUSE, C. SIEDENTOPF und H.-H. FREY (1985): Clonidin als Sedativum beim Pferd. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **98**, 190–193.
- WITTKE, G., E. SCHÄFFER und H. KRZYWANEK (1971): Wirkungen von Bay Va 1470 auf die Atmung des Rindes. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **84**, 409–411.
- YAMASHITA, K., S. TSUBAKISHITA, S. FUTAOK, I. UEDA, H. HAMAGUCHI, T. SENO, S. KATOH, Y. IZUMISAWA, T. KOTANI und W. W. MUIR (2000): Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **62**, 1025–1032.
- YATES, D. (1973): Klinische Anwendung von Xylazin – ein neues Präparat für alte Probleme. *Vet. Med. Nachr.* **2**, 347–349.

- YOUNG, L. E., D. H. BARTRAM, M. J. DIAMOND, A. S. GREGG und R. S. JONES (1993): Clinical evaluation of an infusion of xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anaesthesia in horses. *Equine Vet. J.* **25**, 115–119.
- YOUSEF, M. K., D. B. DILL und M. G. MAYES (1970): Shifts in body fluids during dehydration in the burro, *Equus asinus*. *J. appl. Physiol.* **29**, 345–349.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	Strukturformel von Xylazin nach SAGNER et al. (1968) erstellt mit CHEMSKETCH FREEWARE (2006)	22
Abb. 2.2	Schematische Darstellung des 2-Kompartiment-Modells nach LAU- VEN und RÖPER (1995); BOCK und KLOTZ (2000)	24
Abb. 2.3	Metaboliten von Xylazin im Pferdeurin nach MUTLIB et al. (1992) und SPYRIDAKI et al. (2004)	37
Abb. 2.4	Strukturformel von Clonidin nach U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2007) erstellt mit CHEMS- KETCH FREEWARE (2006)	41
Abb. 2.5	Strukturformel von Romifidin adaptiert aus U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2007), erstellt mit CHEMSKETCH FREEWARE (2006)	41
Abb. 2.6	Strukturformel von Detomidin adaptiert aus U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2007), erstellt mit CHEMSKETCH FREEWARE (2006)	42
Abb. 2.7	Strukturformel von Medetomidin adaptiert aus U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2007), erstellt mit CHEMSKETCH FREEWARE (2006)	43
Abb. 3.1	Unterdruck-Entnahmesystem, mit dem der 24h-Wert entnommen wurde	64
Abb. 4.1	Gewicht der Probanden	77
Abb. 4.2	Erythrozytenwerte aller Probanden	78
Abb. 4.3	MCH aller Probanden	79
Abb. 4.4	MCV aller Probanden	79
Abb. 4.5	MCHC aller Probanden	80
Abb. 4.6	Leukozytenwerte aller Probanden	80
Abb. 4.7	Harnsäurekonzentrationen aller Probanden	81
Abb. 4.8	Bewertung des Standvermögens im Verlauf	82

Abb. 4.9	Bewertung des Verhaltens im Verlauf	82
Abb. 4.10	Bewertung der Kopfhaltung im Verlauf	83
Abb. 4.11	Bewertung des Hängegrades der Ohren im Verlauf	84
Abb. 4.12	Bewertung des Hängegrades der Unterlippe im Verlauf	85
Abb. 4.13	Verlauf der Herzfrequenz im Hauptversuch	86
Abb. 4.14	Bewertung der Sensibilität am Ohrrand im Verlauf	87
Abb. 4.15	Verlauf der Körpertemperatur	88
Abb. 4.16	Verlauf der Atemfrequenz	89
Abb. 4.17	Bewertung der Reaktion auf einen akustischen Reiz im Verlauf . . .	90
Abb. 4.19	Bewertung des Schweißausbruches bei den Probanden im Verlauf	90
Abb. 4.18	Bewertung der Reaktion auf einen akustischen Reiz im Verlauf . . .	91
Abb. 4.20	Schweißausbruch bei Tier II zum Messzeitpunkt 30 Min.	92
Abb. 4.21	Schweißausbruch im Bugbereich bei Tier II zum Messzeitpunkt 30 Min.	93
Abb. 4.22	Bewertung des Penisprolapses im Verlauf	93
Abb. 4.23	Pharmakodynamik von Xylazin im Hauptversuch	96
Abb. 4.24	Chromatogramm von Meyers-Puffer	97
Abb. 4.25	Chromatogramm eines Leerwertes	98
Abb. 4.26	Chromatogramm von Tier I nach 15 Minuten	99
Abb. 4.27	Chromatogramm von Tier B nach 75 Minuten	99
Abb. 4.28	Linearität Xylazin	101
Abb. 4.29	Linearität Clonidin	101
Abb. 4.30	Kalibrationskurve für Xylazin im Plasma	102
Abb. 4.31	Pharmakokinetik von Xylazin im Hauptversuch	106
Abb. 4.32	Vergleich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Xylazin beim Haflinger	107
Abb. 4.33	Vergleich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Xylazin beim Maultier	108
Abb. 7.1	Herstellung von Meyers-Puffer	162
Abb. 7.2	Einzelschritte der Probenextraktion	163
Abb. 7.3	Einzelplasmakonzentrationsverläufe von Xylazin im Hauptversuch, Gruppe Hm, Haflinger männlich, n=6	164
Abb. 7.4	Einzelplasmakonzentrationsverläufe von Xylazin im Hauptversuch, Gruppe Mw, Maultier weiblich, n=6	165

Abb. 7.5 Einzelplasmakonzentrationsverläufe von Xylazin im Hauptversuch,
Gruppe Mm, Maultier männlich, n=6 166

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1	Dosierungsempfehlungen für Xylazin	29
Tab. 2.2	Wirkungen der Stimulation von α_2 -Adrenozeptoren im Organismus, adaptiert nach HALL et al. (2001)	30
Tab. 3.1	Im Vor- und Hauptversuch überprüfte Blutparameter	55
Tab. 3.2	Allgemeine Daten der Probanden	55
Tab. 3.3	Entnahmezeitpunkte der Plasmaproben	57
Tab. 3.4	Bewertung der Sedation mithilfe von Score-Punkten	63
Tab. 3.5	Überprüfungsbereich der Linearität für Clonidin	72
Tab. 3.6	Überprüfungsbereich der Linearität für Xylazin	72
Tab. 3.7	Kalibrationspunkte für Xylazin im Plasma	73
Tab. 3.8	Messpunkte für die Wiederfindungsraten für Xylazin und Clonidin .	75
Tab. 4.1	Ergebnisse für die Tagespräzision für Xylazin und Clonidin	102
Tab. 4.2	Ergebnisse für die Zwischenpräzision für Xylazin und Clonidin . . .	103
Tab. 4.3	Wiederfindungsraten für Xylazin	104
Tab. 4.4	Wiederfindungsraten für Clonidin	104
Tab. 4.5	Pharmakokinetische Daten berechnet nach dem 2-Kompartiment- Modell	110
Tab. 7.1	Laborwerte der Maultiere	167
Tab. 7.2	Laborwerte der Haflinger	168
Tab. 7.3	Score-Punkte der klinischen Parameter (1)	169
Tab. 7.4	Score-Punkte der klinischen Parameter (2)	170
Tab. 7.5	Messdaten zur Herzfrequenz im Verlauf	171
Tab. 7.6	Messdaten zur Atemfrequenz im Verlauf	172
Tab. 7.7	Messdaten zur Körpertemperatur im Verlauf	173
Tab. 7.8	Für die Laboranalytik verwendete Substanzen	174
Tab. 7.9	Gruppenmittelwerte der 3 Gruppen des Hauptversuchs: gemessene Plasmakonzentrationen von Xylazin	175

Anhang

Abbildung 7.1:

Herstellung von Meyers-Puffer

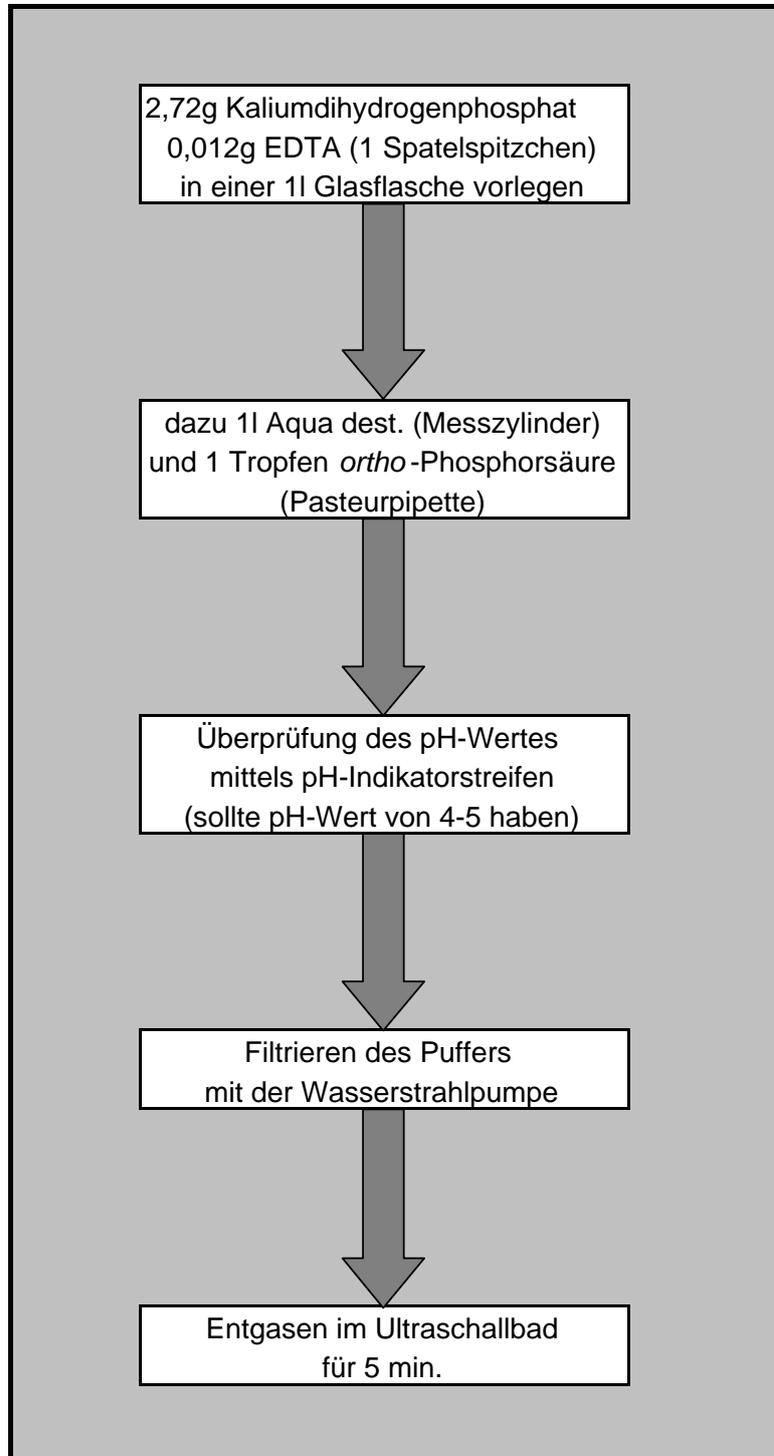


Abbildung 7.2:

Einzelschritte der Probenextraktion

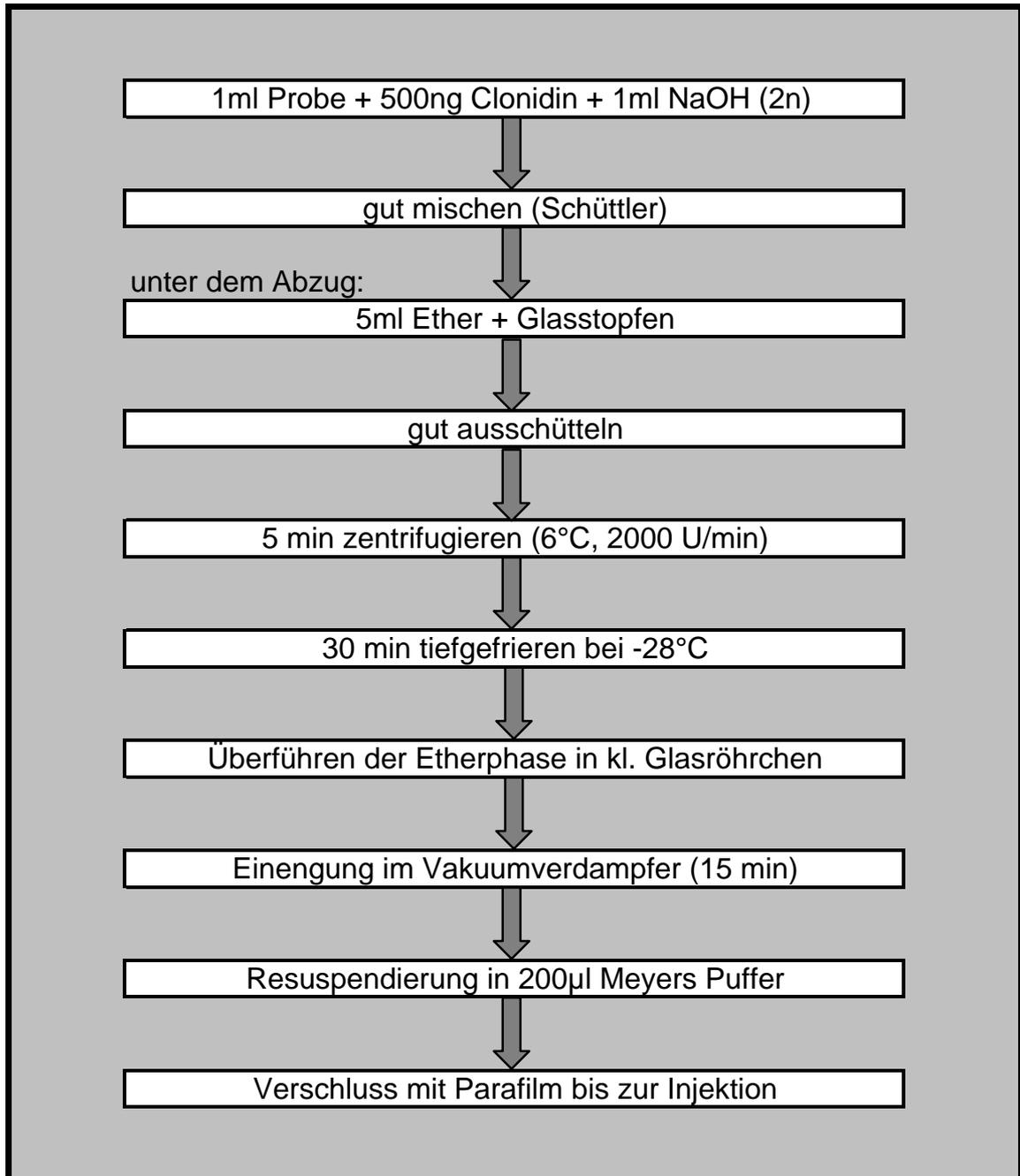


Abbildung 7.3: Einzelplasmakonzentrationsverläufe von Xylazin im Hauptversuch, Gruppe Hm, Haflinger männlich, n=6

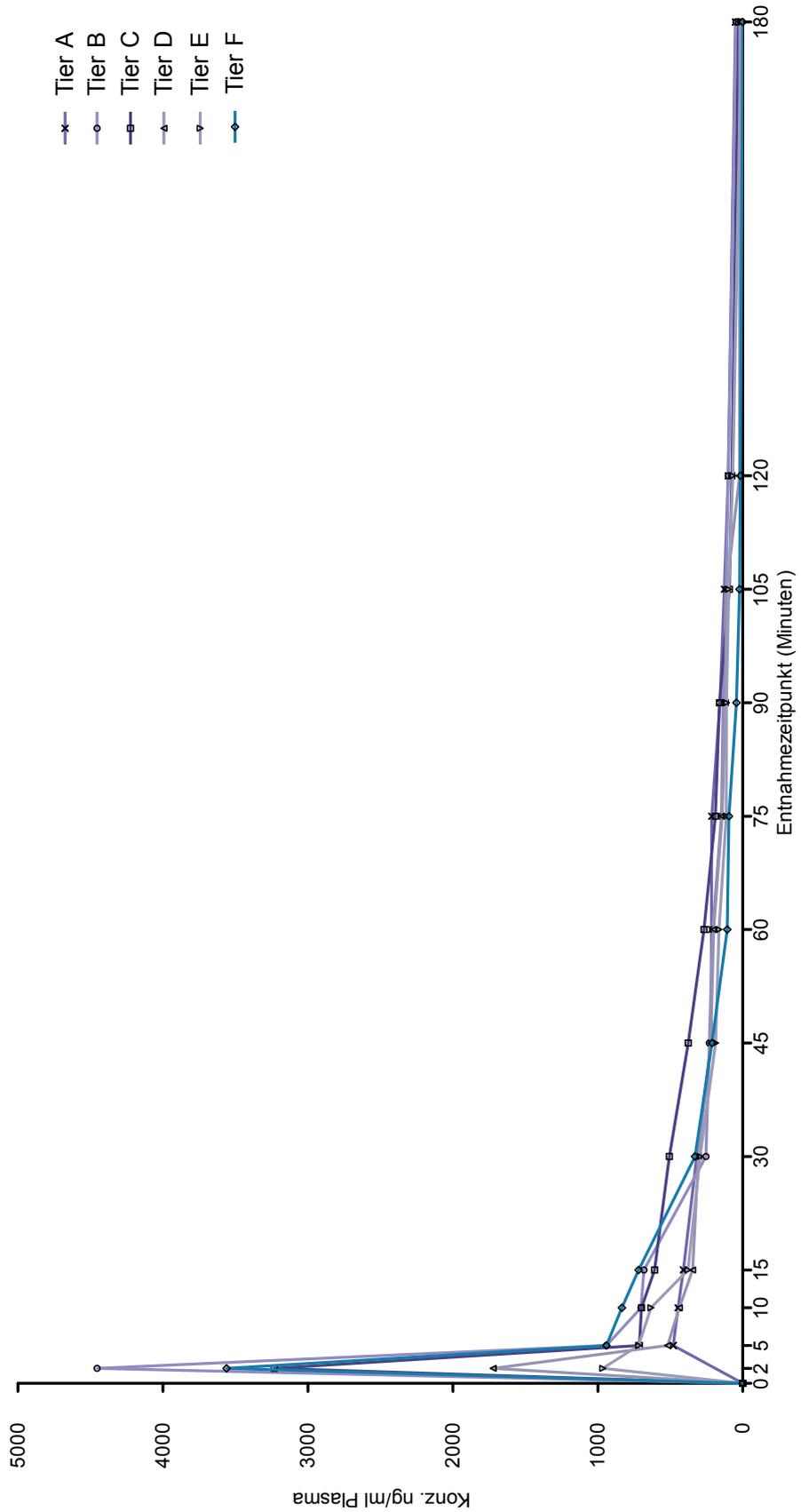


Abbildung 7.4: Einzelplasmakonzentrationsverläufe von Xylazin im Hauptversuch, Gruppe Mw, Maultier weiblich, n=6

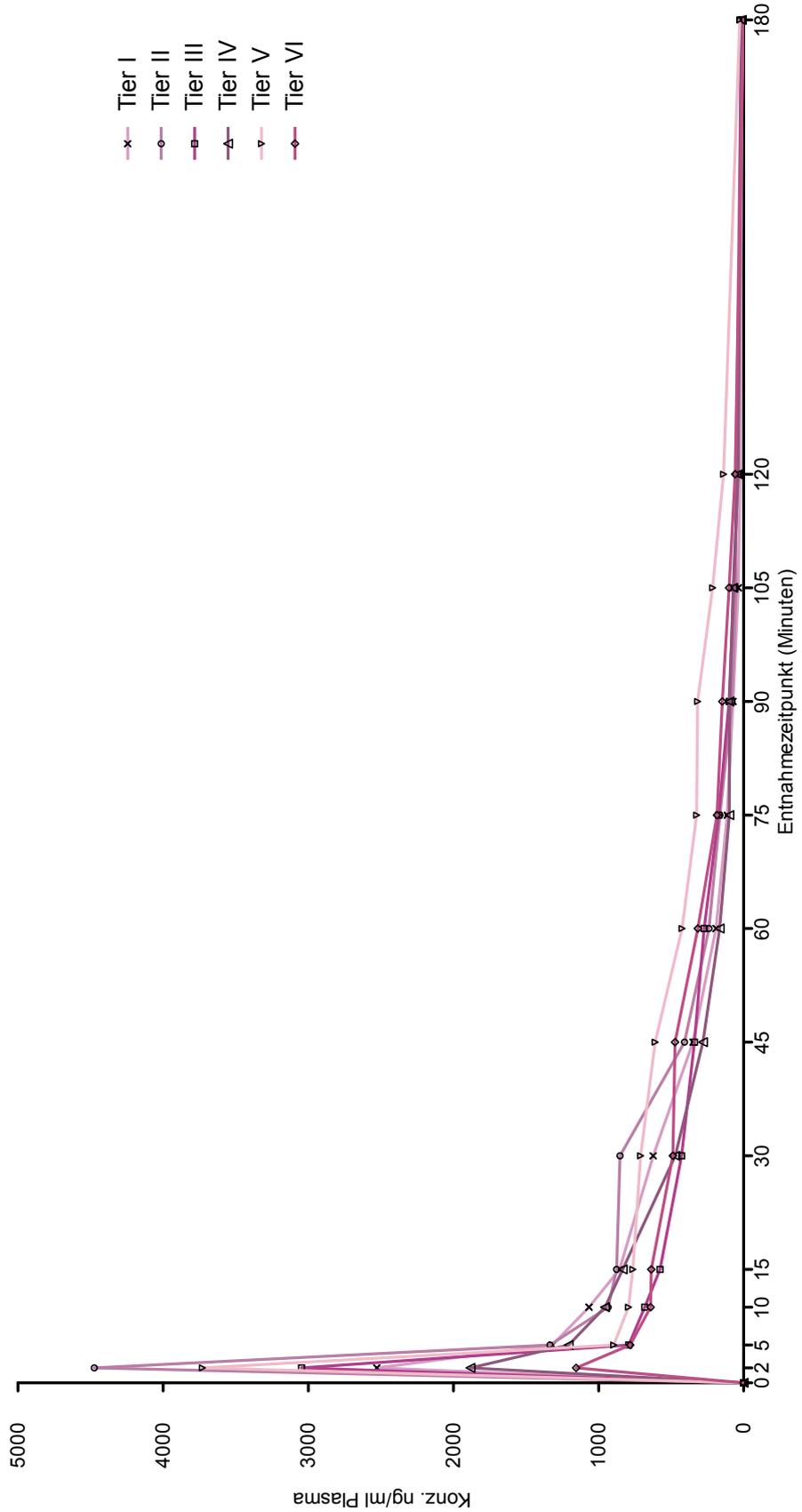


Abbildung 7.5: Einzelplasmakonzentrationsverläufe von Xylazin im Hauptversuch, Gruppe Mm, Maultier männlich, n=6

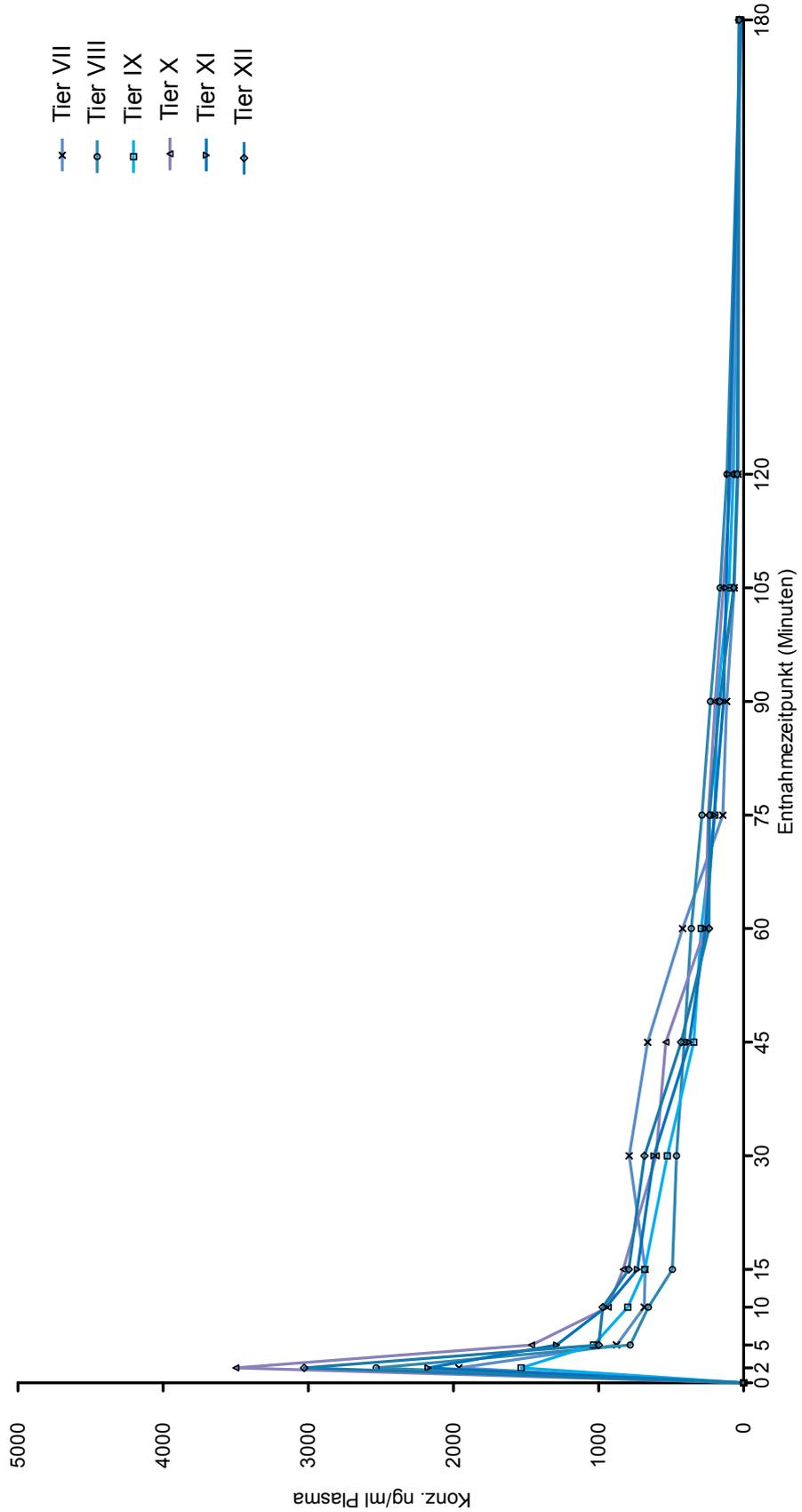


Tabelle 7.1:

Laborwerte der Maultiere (n=14)

Parameter	Einheit	5%	Median	95%
Erythrozyten	Mio./ μ l	4,91	6,33	7,75
Hb	g/dl	9,70	11,60	14,20
Htkt	%	27,00	32,00	38,00
MCH	pg/Ery	17,80	19,55	20,60
MCV	fl	48,70	53,70	55,40
MCHC	g/dl	35,90	36,65	37,30
Leukozyten	Tsd./ μ l	3,00	5,55	7,90
Thrombozyten	Tsd./ μ l	13,00	123,0	201,0
Creatinin	mg/dl	1,00	1,20	1,40
Harnstoff	mg/dl	28,00	36,00	41,00
Harnsäure	mg/dl	0,10	0,10	0,20
Bilirubin	mg/dl	0,70	0,90	1,10
GE	g/l	58,00	65,00	72,00
CK	U/l	143,0	181,0	428,0
GOT/ASAT	U/l	236,0	334,0	505,0
GPT	U/l	8,000	12,00	15,00
γ-GT	U/l	11,00	16,50	18,00
AP	U/l	75,00	106,0	194,0
GLDH	U/l	2,00	2,00	2,80

Tabelle 7.2:

Laborwerte der Haflinger (n=6)

Parameter	Einheit	5%	Median	95%
Erythrozyten	Mio./ μ l	6,44	6,75	7,08
Hb	g/dl	11,90	12,30	12,50
Htkt	%	32,00	32,50	34,00
MCH	pg/Ery	17,70	18,25	18,60
MCV	fl	46,40	48,55	50,10
MCHC	g/dl	37,00	37,55	38,00
Leukozyten	Tsd./ μ l	5,40	6,75	7,10
Thrombozyten	Tsd./ μ l	58,00	70,00	86,00
Creatinin	mg/dl	1,00	1,25	1,40
Harnstoff	mg/dl	30,00	34,50	40,00
Harnsäure	mg/dl	0,20	0,30	0,30
Bilirubin	mg/dl	0,80	1,00	1,40
GE	g/l	63,00	66,50	71,00
CK	U/l	191,0	227,0	297,0
GOT/ASAT	U/l	314,0	403,0	557,0
GPT	U/l	11,00	13,00	15,00
γ-GT	U/l	19,00	20,00	31,00
AP	U/l	84,00	94,50	150,0
GLDH	U/l	2,00	2,20	4,80

Tabelle 7.3: Score-Punkte der klinischen Parameter (1)

	Min. p. appl.	Haflinger						Maultier											
		A	B	C	D	E	F	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Kopfhaltung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	4	2	3	1	2	3	1	2	2	2	2	3	0	0	1	1	1	1
	5	3	2	3	1	3	4	1	2	4	4	3	4	0	0	1	3	2	1
	10	3	3	2	1	3	4	1	2	4	4	1	4	0	0	1	2	3	1
	15	4	2	3	0	1	3	0	1	3	2	1	3	0	0	1	2	0	1
	30	2	1	2	0	0	1	0	0	0	1	1	2	0	0	1	0	0	0
	45	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ohrtonus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	2	1
	5	3	2	2	1	2	3	1	2	3	3	2	2	0	0	0	2	2	2
	10	2	2	2	3	3	2	0	1	2	3	2	2	0	0	0	2	2	2
	15	2	2	3	3	3	1	0	0	2	2	1	0	0	0	0	2	1	1
	30	1	1	2	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	45	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unterlippe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	4	2	2	2	0	3	2	3	2	1	4	2	0	1	0	1	2	2
	5	4	3	4	3	1	3	1	3	4	2	4	3	0	1	1	2	3	2
	10	4	3	3	3	3	2	0	2	3	2	3	2	0	0	2	3	3	2
	15	3	3	2	2	2	2	0	2	2	3	2	1	0	0	2	2	1	2
	30	2	3	2	1	1	2	0	1	1	2	1	1	0	0	0	1	0	1
	45	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
akust. Reiz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2	1	3	1	2	2	1	3	1	3	2	1	1	2	0	1	3	3
	5	3	1	3	1	2	2	1	3	3	2	3	3	1	2	0	2	3	3
	10	2	2	3	1	2	2	0	3	3	2	2	3	1	0	0	1	3	1
	15	2	2	3	2	1	2	0	1	3	3	0	2	1	0	0	1	3	0
	30	1	2	2	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	45	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 7.4: Score-Punkte der klinischen Parameter (2)

	Min. p. appl.	Haflinger						Maultier											
		A	B	C	D	E	F	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
opt. Reiz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	1	3	1	2	2	1	3	1	3	2	3	0	2	2	1	2	3
	5	3	1	3	1	2	2	1	3	3	3	3	3	0	2	2	2	2	3
	10	2	2	3	1	2	2	0	3	3	3	3	3	0	0	1	1	3	1
	15	2	2	3	3	1	2	0	1	3	3	0	3	0	0	0	1	3	0
	30	1	1	2	0	0	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	45	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ohrsensibilität	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	3	0	3	2	0	2	0	2	3	0	2	2	1	1	0	0	2	2
	5	2	1	3	2	2	3	0	2	3	0	3	2	1	1	0	0	3	2
	10	2	2	3	2	2	3	0	0	3	2	2	1	1	0	0	2	2	2
	15	2	2	3	2	2	1	0	0	3	1	2	1	1	0	0	0	2	2
	30	1	2	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1
	45	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	60	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Standvermögen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1	1	3	0	0	2	1	2	3	0	0	1	1	0	0	1	3	1
	5	1	2	3	3	1	3	0	1	3	3	2	2	1	0	0	0	2	1
	10	1	2	3	2	2	2	0	0	3	2	2	1	0	0	0	0	1	1
	15	0	1	3	0	2	1	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	30	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	45	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 7.5: Messdaten zur Herzfrequenz im Verlauf

Tier	Minuten post applicationem von Xylazin															
	0	2	5	10	15	30	45	60	75	90	105	120	180	240	480	1440
A	60	30	32	32	32	40	32	40	36	40	40	42	36	36	32	
B	60	30	32	32	32	36	36	36	36	36	36	36	36	32	36	
C	48	28	28	32	36	32	32	32	36	36	36	32	36	36	36	
D	36	32	32	32	32	32	32	32	32	36	32	32	36	32	32	
E	40	32	28	32	32	32	32	32	32	32	32	36	36	32	32	36
F	36	22	24	36	36	32	32	36	36	32	32	36	36	36	36	36
I	44	32	36	36	36	36	40	44	40	36	36	36	36	36	36	
II	36	28	32	36	36	32	32	36	36	36	32	36	32	36	36	
III	36	28	28	32	32	36	36	36	36	36	36	36	44	40	36	
IV	32	28	32	28	32	32	32	36	36	32	32	32	32	32	36	32
V	32	32	24	32	40	28	32	32	28	28	28	28	32	36	36	32
VI	36	36	36	36	36	36	32	32	36	36	36	32	32	40	36	36
VII	36	28	28	32	32	32	36	40	40	36	36	36	36	40	36	36
VIII	44	36	32	32	44	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
IX	36	32	32	32	60	36	36	36	36	36	36	36	32	36	36	32
X	32	24	32	32	32	32	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
XI	36	18	24	28	32	36	36	36	36	36	36	36	36	32	36	36
XII	36	32	32	32	32	32	36	36	36	36	32	36	36	32	36	36

Tabelle 7.6: Messdaten zur Atemfrequenz im Verlauf

Tier	Minuten post applicationem von Xylazin															
	0	2	5	10	15	30	45	60	75	90	105	120	180	240	480	1440
A	16	8	12	12	12	10	16	12	16	16	16	16	12	12	12	
B	16	8	8	8	8	8	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
C	12	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	12	12	12	
D	20	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	
E	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
F	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	16
I	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	16	
II	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
III	20	14	12	12	12	12	16	20	12	12	12	12	16	12	16	
IV	16	12	24	20	20	20	24	24	30	16	16	16	16	16	20	16
V	16	16	12	12	20	16	16	16	16	16	16	16	16	20	16	16
VI	20	20	20	20	20	20	16	16	16	16	16	16	16	20	20	20
VII	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	20	16	12	12	12
VIII	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
IX	12	12	16	16	20	16	16	16	12	12	12	12	12	12	12	12
X	16	16	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
XI	16	12	12	12	8	12	12	12	12	12	12	12	12	12	16	16
XII	16	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	16	16	16	16	16

Tabelle 7.7: Messdaten zur Körperinnentemperatur im Verlauf

Min. p. appl.	0	5	10	15	30	45	60	75
A	37,62	37,59	37,59	37,37	37,37	37,00	37,65	37,53
B	37,61	37,63	37,68	37,69	37,72	37,85	37,76	37,80
C	37,56	37,75	37,79	37,68	37,75	37,66	37,68	37,62
D	37,44	37,69	37,70	37,72	37,65	37,46	37,47	37,47
E	37,69	37,75	37,75	37,75	37,44	37,22	37,09	37,09
F	37,12	36,80	36,80	36,80	36,80	37,00	37,06	37,06
I	37,75	37,85	37,85	37,82	37,75	37,56	37,53	37,57
II	37,13	37,20	37,40	37,45	37,55	37,44	37,37	37,30
III	37,53	37,57	37,83	37,87	37,81	37,87	37,46	37,34
IV	37,42	37,44	37,50	37,53	37,44	37,30	37,25	37,25
V	37,53	37,59	37,59	37,59	37,56	37,44	37,47	37,26
VI	37,00	37,20	37,40	37,30	37,30	37,20	37,10	37,10
VII	36,74	37,19	37,19	37,12	37,31	37,33	37,47	37,49
VIII	37,03	37,00	37,49	37,36	37,34	37,09	37,03	37,10
IX	37,47	nm	nm	nm	37,38	37,37	37,33	37,25
X	37,03	37,06	37,06	37,00	37,00	36,60	36,50	36,50
XI	nm							
XII	nm							

Min. p. appl.	90	105	120	180	240	480	1440
A	37,59	37,58	37,50	37,70	37,62	37,62	
B	37,82	37,79	37,69	37,50	37,60	37,62	
C	37,62	37,73	37,69	37,69	37,67	37,58	
D	37,47	37,47	37,59	37,57	37,31	37,58	
E	37,09	37,22	37,45	37,50	37,31	37,42	37,50
F	37,06	37,06	37,00	37,40	37,40	37,40	37,40
I	37,52	37,37	37,31	37,58	37,62	37,72	
II	37,32	37,31	37,36	37,47	37,44	37,36	
III	nm	nm	nm	nm	nm	37,50	
IV	37,19	37,13	37,19	37,19	37,19	37,46	37,40
V	37,37	37,31	37,31	37,29	37,00	37,73	37,00
VI	37,29	37,48	37,50	37,46	37,37	38,56	37,10
VII	37,47	37,36	37,99	37,03	36,85	37,55	36,67
VIII	37,02	37,00	37,09	37,10	37,28	37,30	37,00
IX	37,32	37,47	37,21	37,34	37,42	37,82	37,48
X	36,30	36,50	36,50	36,50	36,50	37,00	37,00

Tabelle 7.8:

Laboranalytik: Verwendete Substanzen

Substanz	Hersteller
Acetonitril („Baker Analyzed“)	Mallinckrodt Baker, Deventer, Holland
Aqua dest.	Milli-Q Reagent Water Systems, Millipore S.A., Molsheim, Frankreich im Inst. f. Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, LMU München
Clonidin Hydrochlorid	Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
Diethylether (getrocknet)	Mallinckrodt Baker, Deventer, Holland
EDTA (Sigma Grade, Purity 99%)	Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.
Kaliumdihydrogenphosphat p.a.	Merck, Darmstadt
Methanol („HPLC Analyzed“)	Mallinckrodt Baker, Deventer, Holland
Natriumhydroxid Plätzchen reinst	Merck, Darmstadt
<i>ortho</i>-Phosphorsäure (mind. 85%, etwa 1.71, p.a.)	Merck, Darmstadt
Xylazine (Minimum 99%)	Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim

Tabelle 7.9:

Gruppenmittelwerte der 3 Gruppen des Hauptversuchs:
gemessene Plasmakonzentrationen von Xylazin

Entnahme (p.appl.) min	Haflinger männlich			Maultier weiblich			Maultier männlich		
	\bar{x} ng/ml	\pm SE ng/ml	n	\bar{x} ng/ml	\pm SE ng/ml	n	\bar{x} ng/ml	\pm SE ng/ml	n
0	0	0	6	0	0	6	0	0	6
2	2787,01	633,49	5	2803,11	494,98	6	2455,50	294,04	6
5	718,91^a	80,80	6	1055,15^b	106,41	6	1073,98^c	104,58	6
10	626,02^a	63,83	6	845,97^b	68,17	6	832,60^c	56,65	6
15	524,07^a	67,28	6	757,12^b	50,50	6	701,59^c	48,51	6
30	335,45^a	35,80	6	595,93^b	67,12	6	614,15^c	46,96	6
45	241,76^a	27,47	6	410,29^b	48,20	6	460,28^c	48,56	6
60	194,39^a	22,20	6	268,80^b	38,32	6	307,53^c	28,77	6
75	150,72	18,17	6	176,89	32,55	6	219,48	19,92	6
90	122,13	17,58	6	136,78	37,87	6	171,83	16,45	6
105	94,84	15,50	6	91,53	25,99	6	110,91	15,91	6
120	64,86	15,06	6	59,90	16,72	6	76,55	12,60	6
180	26,10	8,38	6	14,20	3,60	6	25,23	2,49	6
240	10,92	4,19	6	5,35	2,41	6	3,69	2,37	6
480	6,78	4,04	6	2,57	1,67	6	0	0	6
1440	0	0	3	0	0	3	0	0	6

- alle Werte über der Nachweisgrenze von 20 ng/ml Plasma sind fettgedruckt -

a:b (p<0,05)

a:c (p<0,05)

b:c ns

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Oberstabsveterinär PD Dr. Claus Peter Bartmann, für das mit der Überlassung dieses Themas in mich gesetzte Vertrauen und die wissenschaftliche Betreuung. Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich für die verlässliche Unterstützung und die konstruktive Kritik sowie für die Organisation der Versuchstage in Bad Reichenhall.

Frau Prof. Dr. Heidrun Potschka danke ich für die wissenschaftliche Betreuung, die konstruktive Kritik und dafür, dass sie mir trotz der schwierigen Auf- und Umbauphasen die Auswertung der Proben in München ermöglicht hat. Allen Mitarbeitern des Institutes für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie danke ich für die abwechslungsreiche Zeit in München und dafür, dass sie ‚die mit den Maultieren‘ so herzlich bei sich aufgenommen haben.

Unsäglicher Dank gilt jedoch Herrn Dr. Bernward Rittgerodt für die schnelle, kompetente und überaus freundliche Rettung in höchster Not!

Dem Dienststellenleiter des Einsatz- und Ausbildungszentrums für Gebirgstragtierwesen 230, Herrn Oberfeldveterinär Dr. von Rennenkampf, der Gebirgsjägerbrigade 23 in Bad Reichenhall und dem Sanitätsamt der Bundeswehr, Abt. VII Veterinärwesen danke ich für die Genehmigung zur Untersuchung der Probanden.

Allen Angehörigen des EAZ 230 in Bad Reichenhall danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung. Besonders bei Herrn Hauptgefreiten Michael Harmsen bedanke ich mich ganz herzlich für seine überaus qualifizierte Hilfe und seinen engagierten Einsatz. Ein ganz spezielles Dankeschön auch an alle meine Probanden für die meist sehr kooperative und geduldige Teilnahme an dieser Studie.

Dem Ehepaar Fischer danke ich ganz herzlich für das lebhaftes Interesse am Fortgang meiner Arbeit und die wertvollen Beiträge und Ideen. Elke Fischer danke ich außerdem für die verlässliche Unterstützung in der Analytik. Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Heinrich Fischer und dem Team der Laborgemeinschaft Olgemöller und Co. für die unkomplizierte Bestimmung der Blutparameter meiner Probanden bedanken.

Bei der Firma BayerHealthcare, insbesondere bei Herrn Dr. Bernhard Westphal, bedanke ich mich für die großzügige Unterstützung.

Herrn PD Dr. Sven Reese danke ich ganz herzlich für die schnelle und unkomplizierte Hilfestellung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Meinem derzeitigen Chef, Herrn Chris van der Meijden, danke ich für seine verständnisvolle Unterstützung während der letzten Schreibphase. Danke auch an Christoph für die ständige Motivation und an Tim für die akribische Fehlersuche.

DANKSAGUNG

Wesentlich zur schnellen Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben außerdem folgende ‚Felsen in der Brandung‘:

Meine Tante Inka, mein Onkel Wilhelm und meine Cousinen und Cousins, weil sie mir so selbstverständlich und herzlich in München ein Zuhause geben und immer ein offenes Ohr für meine Sorgen und Nöte haben. Vielen lieben Dank!

Allen meinen guten Freunden und Bekannten danke ich dafür, dass sie während der Studien- und Promotionszeit dafür gesorgt haben, dass ich nicht vergesse ‚zu leben‘ und immer aufbauende Worte für mich haben. Besonders bedanke ich mich bei Florian (auch für einen gewissen ‚Schubs‘), Odett (für’s Korrekturlesen!), Anja, André, Dominic, Ruth, Jens, Petra (und Lugano), Stefan, Thomas, Elmar, Susi und Arne.

Zwei ganz besondere Menschen in meinem Leben, Hanna und Kurt-Hans Baer, haben leider das Ende meiner Studienzzeit und die Promotion nicht mehr erleben dürfen. Ihr fester Glaube an meinen Erfolg und die Zeit mit ihren Tieren vom Höfener ‚Baerenhof‘ haben mich wesentlich darin bestärkt, diesen Berufsweg einzuschlagen.

Nicht zuletzt besass ich die Unterstützung meiner grossen Familie:

Meinem Onkel Georg danke ich für seine rege Anteilnahme an meinem beruflichen Fortkommen und die finanzielle Rückendeckung für mein Auto.

Meinen Brüdern Philipp, Richard, Christoph und David danke ich, dass ihr so fest an mich geglaubt habt und vor allem dafür, dass ihr mich immer wieder zum Lachen bringt. Ich bin so froh, dass es euch gibt!

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir durch ihre großzügige Finanzierung Studium und Doktorarbeit erheblich erleichtert haben. Danke für eure Liebe und die Gewissheit, dass ihr sehr stolz auf mich seid!

Curriculum Vitae

Sylvia Tatjana Latzel

geb. am 16. September 1981 in Bamberg

Schulzeit

- Sept. 1987 bis Juli 1991 Grundschule Kunigundenschule in Bamberg
- Sept. 1991 bis Juli 1997 Dientzenhofer-Gymnasium in Bamberg
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig)
- Sept. bis Dez. 1997 1 Trimester in Frankreich mit Besuch der 2e5
am Lycée René Descartes in Cournon d'Auvergne
- Jan. bis Juni 1998 1 Semester in den USA als Junior
an der Maryville High School in Maryville, Tennessee
- Sept. 1998 bis Juni 2000 Kollegstufe am Dientzenhofer-Gymnasium in Bamberg;
Leistungskurse: Biologie und Englisch
Abitur am 30. Juni 2000 in Bamberg (Bayern)

Studium

- Okt. 2000 bis Feb. 2006 Studium der Veterinärmedizin
an der Tierärztlichen Hochschule Hannover
- Juni 2003 bis Mai 2004 studentische Hilfskraft in der Klinik für Pferde
der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
- Hill's Wettbewerb 2003 1. Preis in der Kategorie ‚Bester Krankenbericht Kleintier‘
- Klinische Praktika Tierärztliche Klinik für Kleintiere und Pferde in Bamberg
Gestüt Lewitz in Neustadt-Glewe
Tierärztliche Klinik für Kleintiere und Pferde in Starnberg
Tierärztliche Prüfung am 6. Februar 2006 in Hannover
Approbation am 20. Februar 2006 in Hannover

Berufliche Tätigkeit

- März bis Mai 2006 Tierärztin auf dem Gestüt Lewitz in Neustadt-Glewe
- seit Juni 2006 Anfertigung der vorliegenden Dissertation
- seit Dezember 2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin der Rechnerbetriebsgruppe
der Tierärztlichen Fakultät der LMU-München
Schwerpunkt: wissenschaftliches Publizieren
mit dem Textsatzsystem $\text{T}_{\text{E}}\text{X}/\text{L}_{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$

München, April 2008