

## IV DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigten sich mit den Auswirkungen wiederholter Narkosen auf verschiedene Körperfunktionen bei Beagle-Hunden. Dabei galt ein besonderes Interesse der Frage nach der Bedeutung des zeitlichen Abstandes zwischen den Narkosen und des sich aus diesen Ergebnissen ergebenden Zeitpunktes zum Wiedereinsatz der Tiere aus pharmakologischer und tierschutzrechtlicher Sicht. Anstoß für diese Studie war der Erlass der neuen Tierschutz-Hundeverordnung (BGBl. I S. 838), die in weiten Bereichen auch die Haltung von Versuchshunden betrifft.

Die zugrundeliegenden Fragestellungen waren:

1. Hat eine Narkose Einfluss auf bestimmte Blutparameter (insbesondere Leber- und Nierenwerte), bestimmte Parameter der klinischen Allgemeinuntersuchung (Körpergewicht, Körpertemperatur, Atem- und Herzfrequenz, Funktionsfähigkeit einiger Hirnnerven), den Blutdruck, die Leistungsfähigkeit (Herzfrequenz unter definierter ergometrischer Belastung) und das Aufwachverhalten beim Hund?
2. Welche Bedeutung kommt dabei dem Abstand zwischen den Narkosen zu?
3. Welche Rolle spielt die Anzahl der Narkosen insgesamt?
4. Was bedeuten die Ergebnisse für die Durchführung von Mehrfachversuchen an Hunden im Sinne des Tierschutzgesetzes und für pharmakologische Untersuchungen?

Die Ergebnisse sollen eine Hilfe für die Beurteilung des Wohlbefindens und Gesundheitszustandes von Versuchshunden darstellen, damit für den wiederholten Einsatz von Hunden in Versuchen mit Narkose ein sicherer Zeitabstand zwischen den Versuchen festgelegt werden kann.

### **1. DISKUSSION DER EINZELERGEBNISSE**

#### **1.1 Auswirkungen auf das Körpergewicht**

Im Anschluss an jede einzelne Narkose kam es in den meisten Fällen zu einer temporären Verringerung des Körpergewichts. Dabei war kein Unterschied zwischen den Versuchsintervallen („selten“ gegenüber „häufig“) und der Anzahl der Narkosen zu finden. Der Gewichtsabfall trat am deutlichsten bei den Messungen 24 Stunden nach den Narkosen hervor und lag im Mittel zwischen 0,2 kg und 0,4 kg, teilweise war er auch erheblich (2,5 kg). In diesem genannten Einzelfall (Tier H1E-095 Versuch 7) konnte bei der Allgemeinuntersuchung kein krankhafter Prozess als Ursache festgestellt werden. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um einen Messfehler handelte. Da die Tiere auch am

Versuchstag nach der Narkose ausreichend Futter aufgenommen hatten, kann Nahrungsmangel als Ursache des Gewichtsverlusts ausgeschlossen werden.

Körpergewichtsveränderungen durch Narkosen sind bisher kaum untersucht worden. Im Anschluss an eine Isofluran-Narkose veränderte sich das Körpergewicht der untersuchten Personen bei einer Studie von Mazze et al. (1974) nicht. Bei dieser Untersuchung wurde der Verlust an Flüssigkeit komplett mit Kochsalz- und Dextrose-Infusionen ausgeglichen. Bei einer Vergleichsuntersuchung von Isofluran- und Ether-Narkosen an Ratten konnte zwar ebenfalls keine statistisch signifikante Beeinflussung des Körpergewichts durch die Narkosen gezeigt werden, allerdings führte Isofluran im Vergleich zu Ether tendenziell zu einem geringeren Gewichtsverlust (Chassagne et al., 2000). Ebenfalls an Ratten konnte gezeigt werden, dass es zu einem Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Futteraufnahme nach Operationen kommt. Dieser Effekt konnte durch die Gabe von Analgetika gemildert werden, so dass als Ursache Schmerzen angesehen wurden (Flecknell und Liles, 1991). Nach der Untersuchung von Murphy et al. (2001) an Ratten können Gewichtsverluste, hervorgerufen durch Manipulationen, die Stress bedeuten, verhindert werden, wenn die Ratten für die Manipulation eine kurze Halothan-Narkose erhalten.

Auf Grund dieser genannten Ergebnisse scheint die Narkose als Ursache des Gewichtsverlustes nicht in Frage zu kommen. Die Ergebnisse von Murphy et al. (2001) lassen eher den Schluss zu, dass Stress als Ursache angesehen werden kann. Auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchung stellte der Versuchsablauf einen Stressor dar. Dabei kann bereits ein einzelner Versuch als akute Stress-Situation angesehen werden. Die Wiederholung der Versuche, insbesondere in kurzen Abständen, kann zu einer chronischen Stress-Situation führen. Die Reduzierung der Futteraufnahme und/oder Gewichtsverlust werden als Anzeichen eines schlechten Wohlbefindens herangezogen (Breazile, 1987; Morton und Griffiths, 1985).

Als weitere Ursachen für einen Gewichtsverlust müssen Pankreasinsuffizienz, Malabsorption/Maldigestion (Breazile, 1987) und Diabetes mellitus berücksichtigt werden (Morton und Griffiths, 1985). In der vorliegenden Arbeit sind diese Möglichkeiten auszuschließen.

Neben den oben beschriebenen Befunden trat bei den Tieren der Gruppe 1 eine Gewichtszunahme innerhalb des 8-wöchigen Intervalls zwischen dem 1. und dem 2. Versuch der ersten Versuchsphase auf. In Anbetracht des Alters der Tiere ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um eine wachstumsbedingte Gewichtszunahme handelte. Bei den Tieren der Gruppe 2 konnte diese Körpergewichtszunahme in dem entsprechenden Zeitraum nicht beobachtet werden. Es scheint bei den Tieren der Gruppe 2 auf Grund der kurzen Intervalle zwischen den Versuchen im Vergleich zu den Tieren der Gruppe 1 zu einer Wachstumsdepression gekommen zu sein. Wachstumsdepressionen werden als Folge eines

schlechten Wohlbefindens, insbesondere im Zusammenhang mit der Nutztierhaltung, erwähnt (Broom, 1991). Der Einsatz von noch nicht vollständig ausgewachsenen Tieren sollte daher vermieden werden.

## **1.2 Auswirkungen auf die Körpertemperatur**

Es wurde bei den meisten Messungen 24 Stunden nach den Narkosen ein geringer Temperaturanstieg verzeichnet. Die Auswirkungen waren ebenfalls temporär und auf jeden einzelnen Versuch begrenzt. Es konnte wiederum keine Abhängigkeit vom Versuchsintervall oder der Anzahl der Versuche nachgewiesen werden.

Meist bewegte sich die Körpertemperatur der Hunde innerhalb des Referenzbereichs (37,5 bis 39 °C (Knickel et al., 1998)). Die nach Paddleford und Erhardt (1992) als kritisch bezeichnete Körpertemperatur von 39,5 °C (Fieber bzw. Hyperthermie) wurde bei 7 Messungen jeweils zum Zeitpunkt 24 Stunden nach der Narkose überschritten. Bei den Tieren, die eine solche Hyperthermie aufwiesen, konnten in der klinischen allgemeinen Untersuchung keine Befunde erhoben werden, die auf eine ursächliche Erkrankung schließen ließen. In den übrigen Fällen war der Temperaturanstieg 24 Stunden nach der Narkose nur gering (0 bis 1,3 °C).

Ebenfalls einen Anstieg der Körpertemperatur um durchschnittlich 0,5 °C beobachtete Winstanley (1974) nach der Gabe von Xylazin beim Hund. Dieser Temperaturanstieg trat innerhalb von 4 Minuten auf und erreichte sein Maximum nach etwa 1 Stunde. Bei der Untersuchung von Young et al. (1979) mit Xylazin (0,2 mg/kg KGW) bei Kälbern lag der Temperaturanstieg sogar bei 1,6 bis 1,9 °C mit dem Maximum etwa 5 Stunden nach der Injektion.

Als Ursachen für den in der vorliegenden Arbeit beobachteten temporären Körpertemperaturanstieg kommen folgende Faktoren in Frage (in: Paddleford und Erhardt, 1992):

- eine Zunahme der Stoffwechselftigkeit (Muskelaktivität durch postoperatives Zittern, Bakteriämie/Endotoxämie sowie maligne Hyperthermie).
- Störungen der zentralen Temperaturregulation, z. B. nach Xylazin und Inhalations-Narkotika beschrieben.
- Die Körpertemperatur dient außerdem als sensitiver Messwert zur Identifizierung von Stresszuständen (Manser, 1992), wobei ungewöhnliche Anstiege der Körpertemperatur kurzfristig nach Stress-Situationen (Isolation, Behandlung, Transport) beschrieben werden (Broom und Johnson, 1993).

Obwohl in der vorliegenden Arbeit versucht wurde, die Effekte wie Transport und Aufregung durch Reintegration in die Gruppe durch eine frühestens 30 Minuten nach Ankunft der Hunde

in der FU-Berlin einsetzende Untersuchung zu vermindern, kann eine Beeinflussung durch solche Stress-Situationen nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin wurde beobachtet, dass die Ausgangskörpertemperatur jeweils im ersten Versuch der ersten Versuchsphase bei den meisten Tieren minimal höher war im Vergleich zur Messung 1 Tag vor der Narkose im letzten Versuch der ersten Versuchsphase. Die Tiere scheinen sich im Laufe der Zeit an die Manipulation bei dem Messvorgang gewöhnt zu haben.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass es während einer Narkose, wie auch in der vorliegenden Untersuchung (unveröffentlichte Daten), zu einem Absinken der Körpertemperatur kommt. Dieser Abfall ist abhängig von der Dauer der Narkose und der Wärmezufuhr währenddessen. Cullen (1999) stellte fest, dass diese Hypothermie bei der Verwendung von Xylazin auch noch bis nach dem Aufwachen der Tiere anhalten kann. Die Tiere sollten daher nach einer Narkose warm gelagert werden, um einem Temperaturverlust entgegenzuwirken. Bei der Durchführung der eigenen Narkosen wurde sowohl mit einer Wärmematte während der Narkose als auch mit einer Wärmebox nach der Narkose dem Temperaturabfall entgegengewirkt, trotzdem sank die Körpertemperatur der Tiere teilweise zum Ende der Narkose hin auf bis zu 32,8 °C ab.

### **1.3 Auswirkungen auf die Atemfrequenz**

Die in dieser Studie gemessenen Atemfrequenzen befanden sich weitgehend innerhalb des in der Literatur verwendeten Referenzbereichs für den Beagle (15 bis 35 Züge/Minute (Knickel et al., 1998; Pickrell et al., 1971)). Nie wurde die mit Lungenfunktionsstörungen in Verbindung gebrachte Frequenz von 49 Zügen/Minute erreicht (Andersen, 1970). Die beobachteten Änderungen der Atemfrequenz im Zusammenhang mit den durchgeführten Narkosen sind ohne klinische Bedeutung.

Die verwendeten Medikamente Polamivet<sup>®</sup> (Bolz und Sommer, 1963), Xylazin (Schmidt-Oechtering und Alef, 1993) und Isofluran (Quail, 1989) vermindern schon in therapeutischen Dosen die Atemfrequenz. Eine Überdosierung von Levomethadon kann eine 2 bis 3 Tage nachweisbare Atemdepression hervorrufen (Jage, 1989). Allerdings wurden diese Wirkungen hier nicht beobachtet.

Teilweise waren die Atemfrequenzen bei den Messungen 24 Stunden nach den Narkosen höher als 1 Tag vor den Narkosen. Die Anstiege waren mit  $\leq 10$  Zügen/Minute gering und sind wahrscheinlich auf die Aufregung durch den Rücktransport und die Wiedereingliederung der Tiere in die Gruppe zurückzuführen. Unterstützt wird diese Überlegung dadurch, dass Stress bekanntermaßen zu einer Erhöhung der Atemfrequenz führt (Manser, 1992; Morton

und Griffiths, 1985). Als Ursache dieses Anstiegs spielt die psychische Beeinflussung des Wohlbefindens eher eine Rolle als eine rein physische Störung (Broom und Johnson, 1993).

#### **1.4 Auswirkungen auf die Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz der Hunde beider Gruppen lag bis auf wenige Ausnahmen innerhalb des als Ruhfrequenz für den Hund angegebenen Referenzbereichs von 80 bis 120 Schlägen/Minute (Knickel et al., 1998). Die Überschreitungen dieses Bereichs betragen in Einzelfällen maximal 20 Schläge/Minute und traten bei den Messungen 24 Stunden bzw. 7 Tage nach der Narkose auf. Auch innerhalb des Referenzbereichs konnte teilweise ein Anstieg der Herzfrequenz 24 Stunden nach der Narkose im Vergleich zur Messung 1 Tag vor der Narkose festgestellt werden. Es konnte kein Unterschied in der Beeinflussung der Herzfrequenz, bedingt durch die Versuchsintervalle, festgestellt werden. Ebenso spielte die Anzahl der Narkosen keine Rolle.

Ein Faktor, der die Herzfrequenz bei den Messungen 24 Stunden nach den Narkosen beeinflusst haben könnte, ist die Aufregung der Tiere durch den Messvorgang und die Rückkehr in den eigenen Stall. Es ist bekannt, dass die Herzfrequenz bei Stress ansteigt (Manser, 1992), daher wird sie auch als vegetativer Parameter zur Einschätzung von Stresseinwirkungen benutzt (Broom und Johnson, 1993). Die Verwendung eines telemetrischen Verfahrens beim Messvorgang ohne Kontakt zum Tier in gewohnter Umgebung wäre optimal (Broom und Johnson, 1993). Alternativ können die Tiere, wie in diesem Fall, an den Umgang mit dem Menschen gewöhnt werden. Auf Grund des hier nur geringen und sporadischen Anstiegs der Herzfrequenz ist davon auszugehen, dass der Messvorgang die Tiere kaum belastete bzw. sie sich, wie bei den Auswirkungen auf die Körpertemperatur bereits beschrieben, schnell an den Messvorgang gewöhnt haben.

Ferner wird eine Erhöhung der Herzfrequenz als Folge postoperativen Zitterns beschrieben. Eine Prämedikation mit Anticholinergika, in diesem Fall wurde Fenpipramid (im Polamivet<sup>®</sup> enthalten) verwendet, kann sowohl direkt als auch indirekt über einer Zunahme der Häufigkeit und der Stärke des postoperativen Zitterns (Baxendale et al., 1994) zu einer erhöhten Herzfrequenz führen.

Eine Beeinflussung durch die weiteren verwendeten Arzneimittel ist unwahrscheinlich. Sie führen während ihrer Wirkungsdauer in den verwendeten Dosen eher zu einer Verringerung der Herzfrequenz. Dies wurde für Xylazin- (Alef und Schmidt-Oechtering, 1993) und für Levomethadongabe (Berge und Müller, 1949) beschrieben.

Einzig die Entwicklung eines schwachen Herzgeräusches, welches auch bei einigen Tieren in dieser Untersuchung 24 Stunden nach den Narkosen beobachtet wurde, wird im

Zusammenhang mit Isofluran-Narkosen beschrieben. Diese Herzgeräusche, die durch hämodynamische Veränderungen bedingt durch die Narkose hervorgerufen werden, können mehrere Tage nach der Narkose noch hörbar sein, bleiben aber ohne klinische Bedeutung (Poulsen Nautrup, 2004).

### **1.5 Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit der Hirnnerven**

Anhand der Ergebnisse der hier durchgeführten Funktionsüberprüfung der Hirnnerven besteht kein Anhalt für eine Störung. Auf Grund der eher protektiven Eigenschaften von Isofluran auf das Gehirn (Newberg et al., 1983; Newberg et al., 1984) war dies auch nicht zu erwarten. Isofluran führt zu keinen Veränderungen in der EEG Struktur (Wade und Stevens, 1981), und die mentalen Funktionen kehren schnell zur Norm zurück (in: Eger, 1981). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese Form der neurologischen Untersuchung nur eine sehr „grobe“ Methode ist.

### **1.6 Auswirkungen auf den Blutdruck**

Die Ergebnisse zeigen, dass weder die Durchführung einer Narkose, noch die Anzahl und der Abstand der Narkosen einen Einfluss auf den Blutdruck der Tiere hatten.

Die in dieser Untersuchung angewendeten Arzneimittel führen alle während ihrer Wirkungsdauer zu einer Hypotension (Erhardt und Henke, 1996), längerfristige Auswirkungen sind nicht beobachtet worden.

Der Blutdruck ist auch ein Parameter zur Identifizierung von chronischen Stresszuständen (Manser, 1992). Insbesondere der systolische Blutdruck reagiert, beeinflusst durch den Sympathikus, sehr schnell und kurzfristig auf Stimmungsschwankungen der Tiere (Bodey und Michell, 1996). Sozial gestresste Ratten und Mäuse zeigten vor allem eine Hypertonie, die in der Mehrzahl der Fälle zu persistieren scheint (Manser, 1992). Dies konnte in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden, ebenso wenig wie ein Anstieg des Blutdrucks durch postoperatives Zittern (Baxendale et al., 1994). Über die Dauer dieser Wirkung gibt es keine Angaben.

Im Vergleich zu den in der Bedienungsanleitung des Messgerätes Memoprint<sup>®</sup> für den Hund angegebenen Referenzwerte (SBD: 90 bis 165 mmHg und DBD: 60 bis 115 mmHg (Erhardt, 1997) und auch den Angaben aus der Literatur zur indirekten Messtechnik (Tabelle 22), bewegten sich die Werte der Hunde dieser Studie insgesamt im unteren Bereich. Der systolische Blutdruck lag teilweise auch unterhalb der angegebenen Referenzgrenzen. Bei den Angaben aus der Literatur ist zu berücksichtigen, dass es sich sowohl um verschiedene

Geräte als auch unterschiedliche Messmethoden handelte. Die niedrigen Werte sind darauf zurückzuführen, dass die Tiere die Umgebung und den Ablauf des Messvorganges genau kannten und daher dabei kaum Aufregung verspürten.

Die oszillometrische Blutdruckmessung ist eine Messtechnik, die mit den Werten der invasiven Technik korreliert (Henke et al., 2000). Positiv auf die Genauigkeit wirkt sich, wie in dieser Studie angewendet, die Bestimmung des Mittelwertes aus mehreren Messungen (Coulter und Keith, 1984) und die Lagerung der Tiere in ruhiger Seitenlage aus (Bodey et al., 1996). Der Blutdruck bei weiblichen und bei jungen Tieren ist niedriger, bei kleinen Rassen aber höher im Vergleich zum jeweiligen Pendant. Signifikante Veränderungen der Werte können durch Veränderungen der Technik und des Verhaltens beim Messen oder der Umgebung hervorgerufen werden (Coulter und Keith, 1984). In der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, die Bedingungen so konstant wie möglich zu halten. Werte, die im Zusammenhang mit einer wahrnehmbaren Aufregung oder Bewegung der Tiere standen, wurden nicht berücksichtigt.

<b>SBD</b>	<b>DBD</b>	<b>Referenz</b>	<b>Methode</b>
70 – 191	49 - 128	ruhige Tiere < 2 Jahre, < 18 kg, in ruhiger Umgebung (Coulter und Keith, 1984)	indirekt oszillometrisch Dinamap®
130 - 160	60 - 95	(Weiser et al., 1977)	indirekt Ultraschall-Doppler
134 - 166	73 - 99	(Remillard et al., 1991)	indirekt Ultraschall-Doppler
110 - 167	63 - 118	(Sander et al., 1996)	indirekt oszillometrisch Dinamap®

*Tab. 22: Referenzwerte für den systolischen (SBD) und den diastolischen (DBD) Blutdruck [mmHg] des Hundes, indirekt gemessen mit unterschiedlichen Geräten.*

### **1.7 Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit**

Bei den hier durchgeführten Herzfrequenzmessungen vor und unter steigender ergometrischer Belastung zeigte sich bei der Messung 24 Stunden nach der Narkose ein Anstieg der Herzfrequenz im Mittel um etwa 13 Schläge/Minute. Maximal betrug dieser Anstieg bis zu 58 Schläge/Minute, so dass hier von einem relevanten Befund gesprochen werden sollte. Bei den beiden höheren Leistungsstufen (5 und 6 km/h) war der Anstieg der Herzfrequenz am deutlichsten. Eine Verstärkung der Effekte abhängig von der Anzahl oder dem Abstand der Narkosen konnte nicht gesehen werden. Die jeweils erste Versuchsphase scheint etwas belastender für die Tiere gewesen zu sein. In der zweiten Versuchsphase

waren die Anstiege der Herzfrequenz 24 Stunden nach den Narkosen im Vergleich zu 1 Tag vor den Narkosen meist etwas geringer als in der ersten Versuchsphase. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich wie bei der Körpertemperatur in der Gewöhnung an den Untersuchungsablauf zu sehen.

Im Zusammenhang mit Narkosen gibt es bisher keine Analysen zur Leistungsfähigkeit bei Tieren. Aus Untersuchungen in der Humanmedizin ist bekannt, dass Personen in der postoperativen Phase bei einer Belastung leichter ermüden als vor der Operation. Dies spiegelt sich unter anderem in einer höheren Herzfrequenz unter Belastung nach der Operation im Vergleich zu vor der Operation wider (Christensen et al., 1989). Kraft und Ausdauerfähigkeit der Muskulatur sind verringert, die Adaptationsfähigkeit der Herzfrequenz unter Belastung ist eingeschränkt (Christensen und Kehlet, 1993). Dies könnte die hier beobachtete Steigerung der Herzfrequenz 24 Stunden nach jeder Narkose erklären. Der Leistungsabfall beim Menschen kann bis zu einem Monat anhalten. Dies konnte in unserer Untersuchung an Hunden nicht gezeigt werden, da der Anstieg der Herzfrequenz auf die Messung 24 Stunden nach der Narkose beschränkt war.

Beim Menschen wird ein Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff diskutiert (Christensen und Kehlet, 1993). Dies konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht unterstützt werden, denn die Narkose allein führte zu einer Verminderung der Leistungsfähigkeit 24 Stunden nach der Narkose.

Entsprechend früherer Berichte (Andersen, 1970; Helmke, 2000) war auch in der gegenwärtigen Untersuchung die Bereitschaft der Hunde zur Bewegung auf dem Laufband sehr unterschiedlich. Jeder Hund brauchte unterschiedlich lange, um sich an das Laufen auf dem Laufband zu gewöhnen. Insbesondere die Bereitschaft auf einem Laufband schnell zu rennen, benötigt mehrere Monate Übung (Helmke, 2000).

Da in der vorliegenden Arbeit die Eingewöhnungsphase, in der sich die Tiere neben der Arbeit auf dem Laufband auch an den weiteren Untersuchungsablauf gewöhnen mussten, nur 2 Monate betrug, wurde die ergometrische Belastung begrenzt, so dass die Hunde auf dem Laufband nicht angestrengt rennen, sondern nur zügig laufen mussten. In der Eingewöhnungsphase passten sich die Hunde an dieses regelmäßige Training auf dem Laufband an, dazu gehörten auch die auf einem Trainingseffekt beruhenden physiologischen Anpassungen im Körper wie unter anderem die Erniedrigung des Ruhepulses. Es ist davon auszugehen, dass sich die Tiere im Anschluss an die Eingewöhnungsphase auf einem Trainingsplateau befunden haben, das durch das gleichbleibende Training in den Versuchsphasen nicht mehr verändert wird (Hartmann, 1994). Im Laufe der Versuchsphasen kam es folglich nicht zu einem weiteren Trainingseffekt.



Anfangs wollten einige Tiere häufig von dem Band springen, daher wurden sie mit einem Geschirr angeleint. Zum Ende der ersten Versuchsphase begannen einige Tiere damit sich bei höheren Belastungsstufen regelrecht in dem Geschirr hängen zu lassen. Daraufhin fand in der zweiten Versuchsphase die Belastung nur noch ohne Leine und ohne Geschirr statt. Die Hunde liefen entspannt, konnten sich aber nicht mehr ausruhen. Kotabsetzen und Urinieren stellte, ebenso wie Absteigen über das hintere Ende des Laufbands, entsprechend der Ergebnisse in einer anderen Arbeit (Helmke, 2000) kein Problem dar.

### **1.8 Auswirkungen auf die Leberfunktion**

Bei der Auswertung der Auswirkungen auf die Leberfunktion anhand der Leberenzyme AST und ALT ergab sich mit der Cross-Over-Methode statistisch kein Unterschied zwischen den Versuchsphasen (Treatmenteffekt). Die Ursache für den in unserer Untersuchung unter der Cross-Over-Methode ermittelten Unterschied der Enzymaktivität der ALP zwischen den beiden Versuchsphasen ist unbekannt. Bei beiden Gruppen kam es jeweils in der Versuchsphase „selten“ im Vergleich zur Versuchsphase „häufig“ zu einem stärkeren Anstieg der Enzymaktivität 24 Stunden nach der Narkose. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dem Test nur ein Stichprobenumfang von 3 Tieren zu Grunde liegt und es sich auch um einen Zufall handeln kann. Es ist unwahrscheinlich, dass das größere Versuchsintervall eine stärkere Belastung für die Leber der Tiere dargestellt hat. Ebenso kommt auf Grund des Cross-Over-Designs Gewöhnung an die Medikamente und damit verbunden eine stärkere Reaktion der ALP am Anfang der Untersuchung nicht in Frage.

Die zunehmende Anzahl der Narkosen blieb ohne weitere Effekte auf die Leberenzyme AST, ALT und ALP. Dies entspricht sowohl der Meinung von Eger (1984), als auch den Arbeiten von Nishyama et al. (1998; 1998b), die nach 2-maliger Isofluran-Narkose im Abstand von 30 bis 90 bzw. 30 bis 180 Tagen keinen Unterschied zwischen den beiden Narkosen bezüglich ihrer Beeinflussung der Leberenzymaktivität feststellten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte aber im Anschluss an jede Narkose bei der Messung 24 Stunden nach der Narkose häufig ein Anstieg der Enzymaktivität der AST, ALT und ALP verzeichnet werden. Diese sind erhöht bei Leber- bzw. Gallengangsveränderungen. AST und ALP sind nicht leberspezifisch (Kraft und Dürr, 1999). Die ALT befindet sich fast ausschließlich in der Leber (Nelson, 1970; Sear, 1980). Eine Erhöhung der ALT deutet daher am ehesten auf eine Leberzellschädigung (Hepatitis) hin (Sear, 1980). Bei einer Erhöhung aller 3 Enzymaktivitäten ist mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Beeinträchtigung der Leberfunktion auszugehen. Die Aktivitätserhöhungen der Enzyme traten 24 Stunden nach der Narkose auf und bewegten sich meist innerhalb der Referenzgrenzen. Sie waren nach 14 Tagen wieder auf das Ausgangsniveau gesunken. Die Aktivitätssteigerung der ALT

überschritt den Referenzbereich nur im Zusammenhang mit den durchgeführten Impfungen und Entwurmungen deutlich. Bei der AST trat eine Überschreitung um das 3-fache (schwere Steigerung (Kraft und Dürr, 1999)) nur bei einem Tier der Gruppe 2 auf. Nur bei der ALP traten schwere Aktivitätssteigerungen nach mehreren Narkosen und an verschiedenen Hunden auf. Auch Tacke et al. (1998) stellten bei ihren Untersuchungen an Hunden nach einmaliger Isofluran-Narkose nur geringgradige Aktivitätssteigerungen der Enzyme fest. Bei der Untersuchung von Topal et al. (2003) wurde ein signifikanter Anstieg der AST und ALT am 2. und 7. Tag nach einer Isofluran-Narkose bei Hunden festgestellt. Als ausschlaggebende Ursache solcher Enzymanstiege betrachtete Ngai (1980) die verminderte Durchblutung und geringere Sauerstoffversorgung der Leber während der Narkose. Bei Untersuchungen der Folgen von Isofluran-Narkosen bei anderen Spezies (Schwein und Katze) wurde die biologische Bedeutung der Enzymerhöhung auf Grund der Höhe der Abweichung als gering eingestuft (Hikasa et al., 2002; Hikasa et al., 1996; Holmes et al., 1990). Nishiyama et al. (1998a; 1999) sowie Nishiyama und Hanaoka (1998) kamen nach ihren Untersuchungen mit Isofluran am Menschen, bei denen sie einen geringen Anstieg der AST und ALT mit dem jeweils höchsten Wert 3 oder 7 Tage nach der Narkose beobachteten, zu dem Schluss, dass es zwar zu einer Schädigung von Leberzellen kam, diese aber nicht mit Leberversagen oder schwerwiegender Funktionsstörung einherging. Als mögliche Ursachen führten sie einen erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel, die Metabolisierung von Isofluran zu Trifluoressigsäure, die Verringerung der Leberdurchblutung und die mögliche Wirkung anderer Medikamente, die vor der Narkose verabreicht wurden, an.

Zu berücksichtigen ist, dass auch Einzelfallberichte aus der Humanmedizin existieren, in denen wiederholt aufeinanderfolgende Narkosen mit Isofluran zum Leberversagen mit massiver Nekrose geführt haben (Brunt et al., 1991; Weitz et al., 1997). Die Ursache dieser Leberschädigungen, die mit einer Erhöhung der Leberenzyme einhergehen, muss nicht unbedingt die Isofluran-Narkose allein sein. Ein multifaktorielles Geschehen ist wahrscheinlich. Als mögliche Begleitfaktoren kommen u. a. Hypotonie, Hypoxie, Cholestase, Infektionen und Vorschädigungen der Leber in Frage (Stoelting, 1987).

Die Beeinflussung der Leberdurchblutung und damit der Sauerstoffversorgung durch Isofluran wird widersprüchlich diskutiert. So gehen Gelman et al. (1984) von einer ausreichenden Sauerstoffversorgung durch gesteigerte arterielle Leberdurchblutung aus, hingegen stellten Miller et al. (1990) bei Hunden eine abnehmende, hypotoniebedingte O<sub>2</sub>-Sättigung in den Lebergefäßen fest. Eine Hypoxämie kann durch die Entwicklung einer Bradypnoe hervorgerufen werden. Ebenso wird eine Hypoxämie begünstigt, wenn die Tiere, wie in der vorliegenden Untersuchung, während der Narkose Raumluft atmen (Paddleford und Erhardt, 1992).

Die Enzymerhöhung kann in diesem Fall als vorübergehend und von geringer Bedeutung eingestuft werden. Da es bei vielen Tieren nach den Versuchen zu einem Anstieg der Leberenzyme kommt, kann das Risiko einer Leberschädigung bei der wiederholten Anwendung von Narkosen durch Isofluran nicht ausgeschlossen werden. Es kann angenommen werden, dass das Risiko größer wird, wenn eine vorherige Enzyminduktion oder eine Hypoxie in der Leber hinzukommen (McLaughlin und Eger, 1984).

Leberschädigungen im Anschluss an Isofluran-Narkosen, die sich im mikroskopischen Bild als hydropische und fettige Degenerationen der Leberzellen darstellen, müssen jedoch auf Grund des enormen Regenerations- und Kompensationsvermögens der Leber nicht unbedingt – in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Veränderungen – mit Funktionsstörungen einhergehen (Byles et al., 1971a; Byles et al., 1971b; Byles et al., 1971c). Insbesondere das Risiko des Auftretens von Todesfällen ist als gering einzustufen, denn dazu kam es nicht einmal bei täglich durchgeführten Barbiturat-Narkosen (Frey und Benitz, 1955a; Frey und Benitz, 1955b), die als wesentlich leberbelastender eingestuft werden, trotz beobachteter eindeutiger Leberzellschädigungen (Degeneration & Glykogenverarmung).

Weiterhin wurde in der vorliegenden Untersuchung beobachtet, dass es häufig während der Narkose zu einem teilweise deutlichen Abfall der Enzymaktivität der AST, ALT und ALP kam. Auch in anderen Untersuchungen wurden sinkende Enzymaktivitäten während einer Isofluran-Narkose bei Hunden gefunden (Byles et al., 1971b), aber nicht weiter diskutiert und ohne klinische Bedeutung angesehen. Eine mögliche Erklärung wäre eine Veränderung des Hydratationszustandes der Tiere, der auf eine bisher nicht bekannte Wirkung der Medikamente der Prämedikation oder Narkose zurückzuführen sein könnte. Eine vermehrte Auswärtsfiltration von proteinfreier, interstitieller Flüssigkeit könnte zu einem erhöhten Plasmavolumen geführt haben, wodurch die gemessenen Enzymkonzentrationen im Blut vorübergehend erniedrigt erscheinen, da sie als Anteil pro Volumen berechnet werden.

### **1.9 Auswirkungen auf die Nierenfunktion**

In dieser Untersuchung zeigte sich bei der Mehrheit der Hunde, entsprechend der Ergebnisse anderer Studien, keine klinisch bedeutsame Beeinflussung der Nierenparameter Serum-Harnstoff und –Kreatinin durch die Narkosen (Higuchi et al., 1998; Kharasch et al., 2001; Mazze et al., 1974).

Allerdings wurde bei einem Tier der Gruppe 1 (H1E-095) in der zweiten Versuchsphase jeweils am Versuchsende vorübergehend eine Erhöhung der Serum-Harnstoffkonzentrationen nachgewiesen, ebenso war bei einem Tier der Gruppe 2 (H1E-109) die

Harnstoff-Konzentration zu den meisten Messzeitpunkten unabhängig von den Narkosen über die obere Referenz hinaus erhöht. Bei den übrigen Tieren traten vereinzelt nach verschiedenen Narkosen zu unterschiedlichen Zeitpunkten über die obere Referenzgrenze erhöhte Werte auf. Eine Überschreitung der Referenzwerte bei Kreatinin konnte nur in Einzelfällen (H1E-129 und H1E-109) nachgewiesen werden. Die Ursache für diese erhöhten Konzentrationen kann eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sein, was als Indikator für Nierenfunktionsstörung herangezogen werden kann (Hikasa et al., 2002). Es ist bekannt, dass Isofluran in der verwendeten Dosierung sowohl die GFR als auch die Endharnproduktion senken kann (in: Eger, 1981). Entsprechendes trifft auf die Wirkung von Opioiden zu (Burchardi und Kaczmarczyk, 1994; Papich, 2000). Auch eine Hypothermie, die häufig unter Narkose auftritt, hat eine Verminderung der GFR zur Folge (Hirate et al., 1984). Eine nierenschädigende Wirkung kann folglich nicht generell ausgeschlossen werden, das Risiko kann aber als gering eingestuft werden. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass der in dieser Untersuchung verwendete Referenzbereich im Vergleich z. B. mit dem nach Kraft und Dürr (1999) für den Hund angegebenen Referenzbereich sehr viel enger gefasst ist.

Durch eine Narkose kann die Funktion der Niere direkt und indirekt beeinflusst werden, wobei die indirekten Faktoren, wie die Beeinflussung der Hämodynamik und der Regulationen des Flüssigkeitshaushaltes, eine bedeutendere Rolle spielen (Burchardi und Kaczmarczyk, 1994). Eine direkt toxische Wirkung auf die Nieren haben bei halogenierten Inhalations-Narkotika nur die bei der Metabolisierung entstehenden Fluoride, die allerdings bei Isofluran nur in ganz geringen Mengen entstehen (Dobkin et al., 1973; Goldberg et al., 1996).

Eine ungewöhnliche Beobachtung war der teilweise signifikante Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration aller Tiere zu Narkoseende hin, über deren Ursache nur spekuliert werden kann. In der Literatur ist diese Beobachtung nur vereinzelt als unkommentierter Nebenbefund zu finden (Byles et al., 1971b; Byles et al., 1971c). Niedrige Kreatininwerte werden nur bei sehr jungen und kleinen Tieren sowie bei erheblichen Muskelmasseverlusten beschrieben (Finco und Duncan, 1976). Ein Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentrationen durch Veränderungen des Muskelstoffwechsels kann ausgeschlossen werden. Eine denkbare Erklärung wäre eine Veränderung des Hydratationszustandes der Tiere, der zu einem erhöhten Plasmavolumen geführt haben könnte, wodurch die gemessenen Kreatinin-Konzentrationen im Blut (auch Harnstoff-Konzentrationen) vorübergehend erniedrigt erscheinen, da sie als Anteil pro Volumen berechnet werden (vgl. Kap. IV, 1.8.). Eine direkte Beeinflussung des Kreatininstoffwechsels scheint eher unwahrscheinlich, muss aber bedacht werden.

Zur Abklärung dieser Fragestellung empfiehlt es sich, die Plasma-Clearance mit exogenem Kreatinin während der Narkose zu bestimmen. Zusätzlich sollte das Serum-Gesamtprotein bestimmt werden, um die Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes zu verifizieren.

### **1.10 Auswirkungen auf weitere Blutparameter**

Die Blutuntersuchungen jeweils direkt vor den Versuchsphasen und etwa 2 Wochen nach der letzten Narkose jeder Versuchsphase sollten dazu dienen, mögliche langfristige Veränderungen, hervorgerufen durch die Narkosen, anhand von verschiedenen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutparametern, zu erkennen. Wieder stand die Abhängigkeit von den Versuchsintervallen im Fokus des Interesses. Es wurde davon ausgegangen, dass die Versuchsphase „häufig“ für die Tiere eine größere Belastung darstellt und dementsprechend die Veränderungen bei der Gruppe 2 in der ersten und bei der Gruppe 1 in der zweiten Versuchsphase deutlich werden. Dies war jedoch nicht gegeben.

Die Zahl der Erythrozyten, der Hämatokrit, die Erythrozytenindizes (MCV, MCH und MCHC), die Zahl der Thrombozyten und Leukozyten sowie die prozentuale Verteilung der Leukozytenpopulation (neutrophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und peroxidase-negative Zellen) zeigten zwar Schwankungen (teilweise auch einheitlich innerhalb einer Gruppe), aber auf Grund der Tatsache, dass die Werte sich jeweils innerhalb ihres Referenzbereiches bewegten, ist eine klinische Bedeutung eher unwahrscheinlich. Eine Abhängigkeit von dem Narkoseintervall oder der Anzahl der Narkosen konnte nicht nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen aus ähnlichen Untersuchungen, die diese Parameter während bzw. kurz nach der Narkose untersucht haben (Hikasa et al., 2002; Hikasa et al., 1996).

Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten bewegte sich ebenfalls weitgehend innerhalb des Referenzbereichs. Die Ursachen für die vereinzelt beobachteten Überschreitungen der Referenzgrenze können Parasiteninfektionen, allergische Reaktionen, Entzündungen und weitere schwerwiegende Erkrankungen sein (Kraft und Dürr, 1999). Es lag der Verdacht eines Wurmbefalls bei einigen Hunden nahe, daher wurde eine Entwurmung aller Tiere durchgeführt. Für die anderen Faktoren fehlten jedoch weitere klinische Symptome. Auch nach der Gabe von Xylazin soll es zu einer Eosinophilie kommen können (Gopalan et al., 1980; Peshin et al., 1980).

Da die Cholesterin-Konzentration bei 3 von 6 Tieren (H1E-125, H1E-129 Gr.1 und H1E-109 Gr.2) im Anschluss an die erste Versuchsphase, bei dem Tier der Gruppe 2 auch nach der zweiten Versuchsphase über der Referenzgrenze lagen, kann eine Beeinflussung durch die

Versuche nicht ausgeschlossen werden, dabei spielt aber scheinbar weder das Intervall der Narkosen, noch die Anzahl eine ausschlaggebende Rolle. Es ist bekannt, dass Stress zu einer Hyperlipidämie (Breazile, 1987) führen kann. Allerdings wird die Veränderung der Cholesterin-Konzentration im Serum als sehr variabel beschrieben (Breazile, 1987; Broom und Johnson, 1993). Weiterhin treten mittelgradige Erhöhungen der Cholesterin-Konzentrationen (sekundäre Hyperlipämien) beim Hund durch Nierenerkrankungen und bei obstruktiven Lebererkrankungen auf (Hartmann, 1994).

In der vorliegenden Untersuchung wurden teilweise (9 von 24 Messungen) im Anschluss an die Versuchsphasen niedrigere Glukose-Konzentrationen als vorher, im Einzelfall auch unterhalb der angegebenen Referenzgrenze, gemessen. Da alle Blutentnahmen bei den Tieren in nüchternem Zustand erfolgten, kommt eine präprandiale Hypoglykämie als Ursache nicht in Frage. Ein Zusammenhang mit den Narkosen ist auf Grund des zeitlichen Abstandes (14 Tage) zwischen der letzten Narkose und der Blutentnahme als gering einzustufen.

Der Serum-Proteingehalt lag, entsprechend einer Untersuchung mit Isofluran-Narkosen an Katzen (Hikasa et al., 1996), zu keinem Zeitpunkt bedeutend außerhalb des Referenzbereichs. Es ist aber zu bedenken, dass es zu einem Absinken des Proteingehaltes im Anschluss an die Versuchsphasen kam. Ursache könnte eine gestörte Leberfunktion gewesen sein, da der Hauptanteil der Serum-Proteine in Hepatozyten synthetisiert wird (Kraft und Dürr, 1999).

Bei der Untersuchung der Elektrolyte war keine Abhängigkeit von den Narkoseintervallen oder der Anzahl der Narkosen auf die untersuchten Parameter zu erkennen. Die beobachteten Schwankungen bewegten sich weitestgehend innerhalb ihres Referenzbereichs, waren temporär und ihre Bedeutung wird, entsprechend anderer Untersuchungen (Chassagne et al., 2000; Rupieper und Termeer, 1975), als gering eingestuft.

### **1.11 Auswirkungen auf das Verhalten**

Zur Beurteilung von Verhaltensänderungen ist es von essentieller Bedeutung, dass man das Normalverhalten der Tiere kennt (Morton und Griffiths, 1985). Das Verhalten, welches die Tiere in dieser Untersuchung zeigten, ist auf Grund der außergewöhnlichen Situation, in der sich die Tiere befanden (Narkosewirkung ließ langsam nach, Isolation in einem begrenzten Raum (Wärmebox)), nicht mit normalen Verhaltensweisen zu vergleichen. Es war aber möglich, das spezielle Verhalten der Tiere im Anschluss an die Narkosen, zu identifizieren

und zu erkennen, dass sich dieses Verhalten durch den Abstand zwischen den Narkosen und die zunehmende Anzahl der Narkosen nicht verändert.

Es wurden, in Anlehnung an Arbeiten anderer Autoren (Hellebrekers, 1986; Johnson et al., 1998; Polis et al., 2001), entsprechende Parameter zur Bestimmung des Aufwachzeitpunktes nach Isofluran-Narkosen mit Prämedikation verwendet. Im Verhältnis zu diesen Arbeiten waren die Aufwachzeiten in der vorliegenden Arbeit kürzer. Ursache dafür könnten die in dieser Arbeit längeren Narkosen sein, wodurch am Ende der Narkose die Wirkungen der Medikamente der Prämedikation weitgehend abgeklungen waren und somit nur noch das Isofluran abgeatmet werden musste. Außerdem konnte die Narkose insgesamt niedrig dosiert werden, da kein schmerzhafter Eingriff vorgenommen wurde. Hinzu kommt, dass Xylazin die Aufwachgeschwindigkeit nicht beeinflusst (Kim und Dobkin, 1973). Ferner unterlagen die Aufwachzeiten individuellen Schwankungen, die unabhängig von der Gruppe, dem Narkoseintervall und auch der Anzahl der Narkosen sind.

Allerdings konnte in dieser Arbeit auch festgestellt werden, dass die Tiere teilweise noch 2 Stunden nach der Narkose Koordinationsschwierigkeiten aufwiesen. Sie zeigten starkes Schwanken bis zum Umfallen. Bei den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen wurden die Tiere nur kurze Zeit nach der Narkose überwacht, so dass solche Beobachtungen bisher kaum gemacht wurden. Diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit, die Tiere nicht sofort wieder unbeaufsichtigt in ihre Gruppe zu integrieren, da sie von anderen Sozialpartnern auf Grund ihrer Schwäche oder ihres ungewohnten Verhaltens angegriffen werden könnten.

Bei der Beurteilung des Verhaltens nach jeder Narkose fiel auf, dass die Tiere sich intensiv mit ihrer Umgebung auseinandersetzen. Insbesondere hatte man den Eindruck, dass sie versuchen würden, einen Ausweg aus der Wärmebox zu finden (Beschnüffeln der Luftschlitze, Kratzen am Boden, den Wänden und der Tür). Als Ursache kommen das Bedürfnis nach Freiheit und das Interesse am Raum außerhalb der Wärmebox in Frage. Als Antwort auf eine Stress-Situation kann auch verstärkt Explorationsverhalten gezeigt werden (Broom und Johnson, 1993). Die Tiere springen dann hoch, erkunden alles mit der Nase und geben Laute ab. Die Intensität, Dauer und Häufigkeit solcher Reaktionen können als Maß für die Stärke der Störung des Gleichgewichts zwischen Tier und Umgebung herangezogen werden. Dabei ist immer zu bedenken, dass die Reaktionen von Tieren individuell verschieden sind (Broom und Johnson, 1993). Der relativ große und konstante Anteil an Ruheverhalten lässt entsprechend der Untersuchung von Sigg und Weihe (1986) darauf schließen, dass die Tiere keine größeren Probleme hatten, sich an die neue Situation anzupassen.

Ob das beobachtete Zittern durch die Untertemperierung während der Narkose oder durch eine von der Thermoregulation unabhängige Ursache ausgelöst wurde, ist nicht zu klären. Als Ursachen des Zitterns müssen auch Angst und Aufregung bedacht werden. Das Zittern kann unabhängig von der Ursache zu den in dieser Untersuchung beobachteten Anstiegen der Körpertemperatur und der Herzfrequenz sowie der Verminderung der Leistungsfähigkeit 24 Stunden nach den Narkosen geführt haben.

Es ist davon auszugehen, dass die Narkosen das Wohlbefinden der Tiere zeitweilig negativ beeinflusst haben. Die Tiere hatten während und bis zu 2 Stunden nach den Narkosen keine Kontrolle über sich oder die Situation, sie konnten sich danach nicht frei bewegen, waren eingesperrt in einem kleinen Raum, isoliert von der Gruppe und litten möglicherweise noch unter den Nachwirkungen der Narkose (Benommenheit, Bewegungsstörungen, Schwäche, Energiemangel durch das Zittern und eventuelle Schmerzen durch das Ausbinden während der Narkosen). Der Versuchsablauf kann außerdem Angst (u. a. Trennungsangst) und Furcht hervorrufen (Manser, 1992). Allerdings sind diese Beobachtungen nicht zu objektivieren.

## **2. SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Auf Grund der neuen Tierschutz-Hundeverordnung (BGBl. I S. 838) müssen auch Versuchshunde entsprechend den geforderten Bedingungen gehalten werden. Kritiker sehen in einigen der geforderten Maßnahmen keine Verbesserung für die Hunde, sondern nur eine Zunahme der Variablen im Versuch (GV-SOLAS, 2001). Die in der Wissenschaft als wichtig empfundene Standardisierung der äußeren Faktoren (Lebensbedingungen) – so die Kritiker – fallen weitgehend weg. Verursacht werden Schwankungen unter anderem durch mehr sozialen Stress (Rangordnung, Läufigkeit), Umweltstress (Tag-/Nacht-Rhythmus) und Infektionen, hervorgerufen durch Gruppenhaltung, einen vermehrten und längeren Kontakt zum Menschen und der Außenwelt. Diese Variablen könnten zu Schwierigkeiten beim Austausch von Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen führen. Um eine eindeutige Interpretation von Daten zu gewährleisten, könnten Wiederholungsversuche und im Endeffekt eine größere Anzahl von Versuchstieren notwendig werden (GV-SOLAS, 2001). Hinzu kommt, dass die neue Haltungsform mit einem größeren Platzbedarf verbunden ist. Diesem können einige Forschungseinrichtungen an ihren Standorten nur begrenzt nachkommen, so dass sie für die fristgerechte Umsetzung der Verordnung teilweise den Bestand an Hunden verringert und/oder diese Tiere bei externen Haltern, die bereits die



Haltungsvoraussetzungen erfüllen, untergebracht haben. Daraus ergeben sich die in dieser Arbeit diskutierten Probleme:

1. Die reduzierte Tierzahl kann zu einem häufigeren Einsatz oder zu kürzeren Abständen zwischen den Versuchen führen.
2. Die Tiere müssen für die Versuche von den externen Standorten zu den Versuchseinrichtungen gebracht werden. Das kann für die Tiere zusätzlicher Stress bedeuten (Transport, neue Umgebung, Trennung von der Gruppe u. ä.).

Anhand der Versuchsergebnisse lassen sich Empfehlungen für den Wiedereinsatz der Tiere formulieren, dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse an nur 6 Hunden unter den genannten Versuchsbedingungen erhoben wurden. Insbesondere die statistischen Verfahren beruhen auf einer zu geringen Tierzahl ( $n = 3$ ) und müssen sehr zurückhaltend interpretiert werden.

Eine Schwierigkeit besteht darin, die beobachteten Effekte einer Ursache zuzuordnen, denn viele der Beobachtungen können sowohl durch die Narkose als auch durch Stress (Transport, neue Umgebung) hervorgerufen werden. Die Narkose selbst war ebenfalls ein Faktor, der Stress verursachen (Otto, 2001) und das Wohlbefinden der Tiere negativ beeinflussen kann. Dabei steht außer Frage, dass Narkosen nicht nur nach dem Tierschutzgesetz (BGBl. I S. 1105) bei schmerzhaften Versuchen eine ethische Pflicht sind, sondern auch sinnvoll sind, um den Tieren größeren und unnötigen Stress, insbesondere bei langandauernden Versuchen, zu ersparen (Wallace et al., 1990). Das Narkoserisiko wurde in dieser Untersuchung durch die Kombination von Prämedikation und Inhalationsnarkose (Alef und Oechtering, 1998) reduziert. Die potentielle Gefahr einer langfristigen Schädigung von Organen durch Isofluran ist gering, da weniger als 0,2 % metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden werden (Holaday et al., 1975).

Für die Hunde stellte der erste Versuch mit Transport und Unterbringung in einer neuen Umgebung sicherlich die erheblichste Stress-Situation dar. Die Tiere wussten nicht, was sie erwartet und hatten keine Möglichkeit, der Situation auszuweichen. Gerade diese beiden Faktoren, die Unvorhersehbarkeit und Unbeeinflussbarkeit, tragen maßgeblich zur Entwicklung eines schlechten Wohlbefindens bei (Broom und Johnson, 1993).

Sich wiederholende Maßnahmen und kurze Abstände zwischen Versuchen, die das Adaptationsvermögen der Tiere überschreiten, können sich negativ auswirken (Wallace et al., 1990). Dies scheint in diesem Versuch keine Rolle zu spielen, da kein Unterschied in der Beeinflussung durch die unterschiedlichen Narkoseintervalle auszumachen war. Auch die zunehmende Anzahl der Narkosen blieb ohne weitere negative Folgen, sondern führte eher zu einer Gewöhnung der Hunde an diese neue Situation.

Als Stressoren kommen im vorliegenden Versuchsablauf folgende Situationen in Frage:

1. Die bevorstehende ergometrische Belastung führte bei den Tieren zu einem Anstieg der Ruheherzfrequenz (Vergleich der Herzfrequenzmessung im Behandlungsraum zur Messung vor dem Laufband). Ursache könnte die Aufregung der Tiere sein.
2. Die Blutentnahmen stellten ebenfalls eine unangenehme Situation dar, die aus diesem Grund an das Ende der Untersuchungen gelegt wurden.
3. Transport ist für die meisten Tierarten belastend (Broom, 1991). Sie können die Situation nicht kontrollieren und sind von der beschützenden Gruppe getrennt.
4. Ungewohnte Umgebung, fremde Personen und die Trennung von der Gruppe beeinflussten ebenfalls das Wohlbefinden. Hinzu kamen eventuell Schmerzen durch die Injektionen und Angst, ausgelöst durch den Verlust der Selbstkontrolle durch die Prämedikation.

Die durchgeführten Untersuchungen stellten auf Grund der frühzeitigen und sorgfältigen Gewöhnung an die von ihnen verlangten Aufgaben nur anfangs eine Stress-Situation für die Hunde dar. Dies spiegelte sich in der Abnahme der Ausgangswerte von Körpertemperatur und Atemfrequenz bei einigen Tieren innerhalb der ersten Versuchsphase wider.

Folgende Ergebnisse können festgehalten werden:

Bei der Entwicklung des Körpergewichts kam es in der ersten Versuchsphase, in der die Hunde noch nicht vollständig ausgewachsen waren, durch die häufigen Versuche zu einer temporären Verzögerung. Es wäre sinnvoll, bei Versuchen, die das Körpergewicht als Messparameter miteinbeziehen, die Tiere erst mit einem Alter von eineinhalb Jahren einzusetzen. Um die Auswirkungen von Versuchen mit Narkosen auf das Körpergewicht genauer bestimmen zu können, sollten die Tiere einzeln, mit abgemessenen Mengen gefüttert und das Körpergewicht täglich kontrolliert werden.

Der Leistungsverlust, der sich bei den meisten Tieren unter Belastung anhand der höheren Herzfrequenzen darstellte, lässt eine negative Beeinflussung, insbesondere des Muskelstoffwechsels und des Energiehaushaltes, durch die Narkosen und das postoperative Zittern vermuten.

Weiterhin kann festgehalten werden, dass es nicht zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Leberfunktion kam. Der temporäre Anstieg der Enzymaktivität ist aber zu berücksichtigen, da er zu einer Fehlinterpretation von Versuchsergebnissen, z. B. bei pharmakologischen Untersuchungen, führen kann.

Eine dauerhafte Beeinflussung der Nierenfunktion wurde ebenfalls nicht beobachtet. Allerdings war eine vorübergehende Beeinträchtigung bei einigen Tieren auf Grund der erhöhten Serum-Harnstoffwerte nicht generell auszuschließen. Die Beeinflussung der Leber-

und Nierenfunktion wurde wahrscheinlich durch die verwendeten Pharmaka für die Prämedikation und Narkose verursacht.

Die neurologische Grobuntersuchung – Reflexstatus – zeigte keine Veränderungen.

Die Blutdruckwerte sprechen gegen eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens oder des Gesundheitszustandes, da sie sich immer innerhalb des Referenzbereiches bewegten und hauptsächlich individuelle, versuchsunabhängige Schwankungen aufwiesen.

Das Aufwachverhalten und die Aufwachgeschwindigkeit veränderten sich nicht. Die Anzahl oder das Intervall der Narkosen spielten keine Rolle. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um eine Beeinflussung des allgemeinen Verhaltens in der Gruppe in Abhängigkeit von den Versuchen interpretieren zu können.

Die Blutparameter (hämatologische und klinisch-chemische Untersuchung jeweils vor und 2 Wochen nach jeder Versuchsphase) lassen keine eindeutigen Rückschlüsse auf eine Beeinflussung durch Narkosen oder Stress ziehen.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung lassen sich keine Unterschiede zwischen den Auswirkungen von Narkosen, die im Abstand von 14 Tagen erfolgen im Gegensatz zu solchen, die im Abstand von 8 Wochen erfolgen, erkennen. Weiterhin kann geschlussfolgert werden, dass es durch die Versuche jeweils zu einer temporären Beeinflussung des Wohlbefindens, verursacht durch die Narkosen und den Stress, kommt, aber eine weitere Klassifizierung nicht möglich ist. Die Beeinträchtigung stellte sich anhand der bei den Messungen 24 Stunden nach jeder Narkose veränderten Parameter (Körpergewicht und -temperatur, Atem- und Herzfrequenz) bei den meisten Hunden dar. Dieser Zustand hielt teilweise 7 Tage an, erst dann hatten sich die Parameter wieder normalisiert. Der Unterschied zwischen den Hunden resultierte wahrscheinlich aus deren divergenten Reaktionen auf die entsprechenden Umweltreize (Manser, 1992).

Abschließend ist festzuhalten, dass es nach Mehrfachnarkosen mit Isofluran und Xylazin/Polamivet<sup>®</sup> Prämedikation anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht zu einer dauerhaften Beeinträchtigung des Wohlbefindens und des Gesundheitszustandes der in dieser Studie verwendeten Hunde kam.