

*Aus der Klinik für Klauentiere und dem Institut für Veterinär-Anatomie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin*

**Machbarkeitsstudie zu einer applikationsgenauen und anwendersicheren seriellen
Subkutaninjektion bei Schweinen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von Alexa Rögels
Tierärztin aus Hanau

Berlin 2020

Journal-Nr.: 4174

**Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität
Berlin**

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Jürgen Zentek

1. Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johanna Plendl
3. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Robert Klopfleisch

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): pigs, subcutaneous injection, veterinary medicine, veterinary practice, application equipment

Tag der Promotion: 28.05.2020

Inhaltsverzeichnis	I
Akürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
2. Injektionssysteme und Literaturübersicht	3
2.1. Konventionelle Injektionsspritzen	3
2.1.1. Einwegspritze	3
2.1.2. Mehrwegspritze	3
2.2. Sicherheitsspritze	4
2.3. Konventionelle Kanüle	7
2.3.1. Einwegkanüle	8
2.3.2. Mehrwegkanüle	8
2.4. Geschosskanüle	8
2.5. Nadellose Injektionssysteme	9
2.6. Subkutaninjektion	10
2.6.1. Anatomische Grundlagen	10
2.6.2. Nachteile der Subkutaninjektion	11
2.6.2.1. Fehlapplikationen	11
2.6.2.2. Resorptionsverzögerung	12
2.6.3. Vorteile der Subkutaninjektion	13
2.6.3.1. Tierwohl	13
2.6.3.2. Applikation großer Injektionsvolumina	14
2.6.3.3. Lebensmittel-/Verbrauchersicherheit	14
2.6.3.4. Impfwirkungspotenzierung	15
2.6.4. Wirkstoffe zur subkutanen Applikation beim Schwein	16
2.6.5. Subkutane Injektion am fixierten Schwein	17
2.6.6. Subkutane Injektion am nicht fixierten Schwein	18
2.6.6.1. Risiken der freihändigen Subkutaninjektion	20
2.6.7. Erfolgskontrolle	20
2.7. Fazit und Studienziel	20
3. Material und Methoden	22
3.1. Studientiere	22
3.1.1. Spezifizierung	22
3.1.2. Herkunft	22
3.1.3. Umgang	23
3.1.4. Betäubung und Euthanasie	23
3.2. Hautdickenmessung	23
3.2.1. Ultraschallmessung	24

3.2.2. Kutimetermessung	27
3.3. Injektionsversuche	27
3.3.1. Injektionsversuch I: Vergleich konventioneller Kanüle mit Blasrohrkanüle	30
3.3.2. Injektionsversuch II: mit Sicherheitsspritze und Betäubungsgewehrkanüle	32
3.3.3. Injektionsversuch III: Funktionsprüfung eines Kanülen-Prototyps	33
3.4. Histologische Kontrolluntersuchung zur Injektionslokalisation	35
3.4.1. Gewebeprobenentnahme	37
3.4.2. Probenbearbeitung	37
3.4.3. Gewebeschnittauswertung	37
3.5. Statistik	40
4. Ergebnisse	41
4.1. Ultraschallmessung Kutis	41
4.1.1. Messung ohne und mit Vorlaufstrecke	41
4.1.2. Halsseite und Geschlecht	41
4.1.3. Rasse	42
4.1.4. Alters- und Gewichtsgruppe	43
4.1.5. Ultraschallmessung Subkutis	44
4.2. Kutimetermessung	44
4.3. Messmethodenvergleich	44
4.4. Injektionsversuch I	45
4.5. Injektionsversuch II	47
4.6. Injektionsversuch III	48
5. Diskussion	51
5.1. Methodenkritik	51
5.2. Ultraschallmessung	52
5.3. Kutimetermessung	53
5.4. Methodenvergleich	53
5.5. Injektionsversuch I	53
5.6. Injektionsversuch II	54
5.7. Injektionsversuch III	54
6. Schlussfolgerung	56
7. Zusammenfassung	57
8. Summary	59
9. Tabellenverzeichnis	61
10. Abbildungsverzeichnis	62
11. Literaturverzeichnis	64
12. Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
Aufl.	Auflage
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cm	Zentimeter
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
DL	Deutsche Landrasse
DU	Duroc
EMA	European Medicines Agency
et al.	et alia
FAZ	Ferkelaufzucht
G	Gauge
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
i.d.R.	in der Regel
i.m.	intramuskulär
Inj.-Lsg.	Injektionslösung
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
L	Landrasse
LAGESO	Landesamt für Gesundheit und Soziales
Lnn.	Lymphonodi
LW	Large White
M.	Musculus
M	Mastschwein
M. trapezius pars cerv.	Musculus trapezius, pars cervicalis
mm	Millimeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MHz	Megahertz
MRL	Maximum Residue Limit

µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
n	Anzahl
ng	Nanogramm
p	probability
PI	Pietrain
®	registered trademark (eingetragene Handelsmarke)
resp.	respektive
s.	siehe
S.	Seite
S	Sauen
s.c.	subkutan
SF	Saugferkel
Tab.	Tabelle
TM	Trademark
überarb.	überarbeitet
VL	Vorlauf
vs.	versus
\bar{X}	arithmetisches Mittel
x	Mal
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Ziel einer Injektion ist die Verabreichung eines ausreichend dosierten Wirkstoffes an den vorgeschriebenen Applikationsort, von dem dieser resorbiert und mit dem Blut zum Zielort transportiert wird. Fehlinjektionen können in einer veränderten Resorptionszeit und einem Nichterreichen des notwendigen Wirkstoffspiegels im Zielgewebe mit Wirkungsbeeinträchtigung resultieren. Die Verlängerung der Resorptionszeit bedingt durch die Rückstände der pharmakologisch wirksamen Substanzen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, auch eine Verlängerung der Wartezeiten. Ebenso kann eine nicht bestimmungsgemäße Applikation von Pharmaka oder Impfstoffen zu einer Gewebeerirritation und/oder Schmerzreaktionen führen. Eine zuverlässige, unter Praxisbedingungen durchführbare Injektionstechnik ist hier essenziell, um auch der tierärztlichen Sorgfaltspflicht zu genügen. Dies ist bei der fachgerecht durchgeführten intramuskulären Injektion auch beim nicht fixierten Schwein eher gewährleistet als bei der Subkutaninjektion. Dafür spricht, dass die Mehrzahl der Wirkstoffe, die bei kleinen Haustieren auch für die subkutane Anwendung bestimmt sind, bei Schweinen nur für die intramuskuläre Anwendung zugelassen sind. Bei der Subkutaninjektion lässt sich die korrekte Applikation selbst beim fixierten Tier nicht sicher überprüfen. Die Bildung einer Quaddel ist zwar ein vielversprechender Hinweis und wird häufig im Zusammenhang mit der Subkutaninjektion beobachtet (BARKE, 1943 und KOULAKIS, 2020), sie ist jedoch kein Beweis für eine 100%ige Injektatverteilung im Unterhautbindegewebe. Bei größeren Schweinen kommt erschwerend hinzu, dass sie selbst bei Fixierung durch eine Hilfsperson mit starken Abwehrbewegungen reagieren können (HEINRITZI und KÖNIG, 1988). Wegen Problemen beim Fangen und Fixieren, gerade bei größeren Schweinen ab dem Vormastalter, werden Injektionsbehandlungen am nicht fixierten Tier in der Gruppenhaltung oder beim eingeschränkt beweglichen Tier im Kastenstand vom Anwender „freihändig“ durchgeführt. Eine fachgerechte Subkutaninjektion, die einen eng bemessenen, flachen Einstichwinkel erfordert (LAHRMANN, 2016 b), ist unter diesen Umständen nur schwer realisierbar. Zudem besteht bei der freihändigen Injektion, insbesondere bei Massenbehandlungen von nicht fixierten Schweinen die Gefahr der Verletzung des Anwenders durch eine Selbstinjektion (HAFER et al., 1996; VAN SOEST & FRITSCHI, 2004; LEGGAT et al., 2009), am häufigsten in die Hände und Beine, mit nicht unerheblichen Gesundheitsrisiken.

Das Ziel dieser Machbarkeitsstudie war es daher zu untersuchen, ob eine Subkutaninjektion im rechten Anstellwinkel zur Haut, wie sie nur mit einer anwenderungefährlichen, neu entwickelten „Sicherheitsspritze“ möglich ist, die Treffsicherheit erhöhen kann. Selbst beim noch gut fixierbaren Ferkel oder Läuferschwein würde der Verzicht auf ein Hochziehen der

Hautfalte mit den Fingern eine enorme Zeitersparnis bei seriellen Behandlungen bringen und die Gefahr der Selbstinjektion in die Finger unterbinden. Dafür war es erforderlich, zunächst vor der Injektion die Kanüleneindringtiefe durch die Kutis zu ermitteln, wozu Ultraschall- und Kutimetermessungen im Vergleich durchgeführt wurden. Unter praxisähnlichen Bedingungen wurde dann geprüft, ob ein alternativer Kanülentyp mit Öffnung im Kanülenschaft im Vergleich zu einer herkömmlichen Kanüle für die Subkutaninjektion besser geeignet ist, was mittels Histologie als Goldstandardmethode in zwei aufeinander folgenden Injektionsversuchen kontrolliert wurde. In einem abschließenden Injektionsversuch unter Feldbedingungen wurde dann ein Kanülenprototyp für serielle Subkutanapplikationen getestet.

2. Injektionssysteme und Literaturübersicht

In der Einführung zu dieser Studie werden die auch bei Schweinen in der Praxis üblichen Injektionssysteme gemäß aktuellem Kenntnis- und Technikstand vorgestellt.

Mehr oder weniger ausführliche Hinweise zur fachgerechten Durchführung der Subkutaninjektion bei Schweinen finden sich in den Standardlehrbüchern für Schweinekrankheiten (GROSSE BEILAGE, 2013, REINER, 2015, PLONAIT, 2004) bzw. in den Propädeutikskripten tierärztlicher Ausbildungsstätten, während die Beschreibung von in vivo- und auch post mortem-Erfolgskontrollen sowohl nach Subkutaninjektionen bei fixierten Schweinen, als auch nach freihändiger Injektion bei nicht fixierten Schweinen nicht thematisiert wird. Empirisch werden gerade nach Applikationen von Wirkstoffen, die gemäß Zulassung streng subkutan verabreicht werden müssen, gehäuft lokale Unverträglichkeiten beobachtet, was unter anderem auch auf Fehlapplikationen hinweisen könnte.

Zur Wirkstoffapplikation in die Subkutis mittels senkrechter Injektion (90° Anstellwinkel) durch die Kutis sowie mittels Verwendung von Kanülen mit seitlichen Öffnungen fehlen ebenfalls Literaturhinweise.

2.1. Konventionelle Injektionsspritzen

2.1.1. Einwegspritze

Komplett aus Kunststoff bestehende Einwegspritzen sind für den Einmalgebrauch und für die Einzeltierbehandlung bestimmt. Auf den Luer-Lock-Anschluss wird i.d.R. eine Einwegkanüle gesteckt. Da der Konus von Einwegspritzen dünn ist, bricht er bei Abwehrbewegungen schnell am Übergang zum Spritzenzylinder ab (DUNCANSON, 2013). Daher werden Einwegspritzen nur am sicher fixierten Saugferkel oder Läufer verwendet.

2.1.2. Mehrwegspritze

Mehrwegspritzen werden nach entsprechender Reinigung und Desinfektion bzw. Sterilisation wiederverwendet.

Plexiglas- oder Nylonspritzen bestehen aus einem durablen Kunststoffzylinder und einem Metallkolben. Sie verfügen über einen Luer-Lock-Anschluss oder einen Gewindeanschluss, auf dem i.d.R. eine wiederverwendbare Stahlkanüle befestigt wird. Dieses Injektionssystem ist widerstandsfähiger gegenüber Abwehrreaktionen (GROSSE BEILAGE, 2013) und eignet sich daher besser für die Einzeltierbehandlung größerer Schweine. *Revolverspritzen* bestehen aus einem Metallgehäuse und einem Glaszylinder, der aktiv mit dem Metallkolben befüllt werden muss. Durch ein Dosierrad lässt sich das aufgezogene Wirkstoffvolumen einteilen, so dass ein oder auch mehrere Schweine mit einer Füllung behandelt werden können. Für die Injektion werden i.d.R. Schraubkanülen aus Stahl verwendet. Die

Wirkstoffapplikation erfolgt durch Betätigung eines mit einer Stahlfeder versehenen Handgriffes.

Selbstansaugende Spritzen („Automatikspritzen“) bestehen aus einem Glas- oder Kunststoffzylinder und einem Metall- oder Kunststoffgehäuse oder komplett aus Kunststoff. Auf das Gehäuse mit Verbindung zum Zylinder wird entweder eine Injektionsmittelflasche aufgesteckt oder Gehäuse und Flasche sind mit einem Plastikschlauch verbunden. Durch Drücken bzw. Loslassen des mit einer Stahlfeder versehenen Handgriffes entleert bzw. füllt sich der Zylinder automatisch. Die Injektion wird i.d.R. auch mit einer aufgesteckten oder aufgeschraubten Metallkanüle durchgeführt. Das zu applizierende Injektionsvolumen kann ggf. über ein Dosierrad eingestellt werden. Durch die automatische Wiederbefüllung des Zylinders sind Applikationen für serielle Behandlungen größerer Tiergruppen in kurzer Zeit möglich.

Revolver- und selbstansaugende Spritzen können durch den ergonomischen Griff mit einer Hand gehalten und bedient werden und eignen sich daher besonders für die freihändige Injektion bei nicht fixierten Schweinen.

2.2. Sicherheitsspritze

Eine von der Firma Simcro (Hamilton, Neuseeland) entwickelte Sicherheitsspritze (Safety Injector Simcro™ Sekurus™) für Rinder- und Schweinebehandlungen, die den Anwender vor Selbstinjektion schützt, ist bislang konkurrenzlos (Abb. 1).



Abbildung 1: Einhändig bedienbare Sicherheitsspritze „Safety Injector Simcro™ Sekurus™“ mit Kanülenprotector (ohne Spikes) (a)

Es handelt sich dabei um eine selbstansaugende Spritze mit einem Kanülenprotector (Needle Protector), der nach Lösen einer Arretierung auf einer Schiene zurückgleitet. Diese Spritze kann ebenfalls einhändig für serielle Behandlungen in einer Tiergruppe bedient werden. Erst bei unverrückbarem Kontakt des Kanülenprotectors mit dem Tier und der Betätigung einer Auslösetaste mit dem Zeigefinger am Spritzengehäuse, wird der Protector entsperrt, gleitet durch den Andruck ans Tier zurück und gibt die Kanüle für die Hautperforation frei. Durch anschließende Kompression des Handgriffs befördert der Zylinderkolben das Injektat durch die Kanüle. Das Injektionsvolumen ist auf 2 ml voreingestellt. Nach der Injektion gleitet der Protector automatisch wieder in die alte Position zurück (Produktinformation Simcro). Für die Subkutaninjektion bei Rindern mit einem schrägen Anstellwinkel von 45° wird ein Protector mit „Spikes“ verwendet, der ein Abrutschen von der Punktionsstelle verhindern soll. (Abb. 2).



Abbildung 2: Einhändig bedienbare Sicherheitsspritze „Safety Injector Simcro™ Sekurus™“ mit Spikes am Kanülenprotector (a)

Durch den Andruck schiebt sich eine Hautfalte auf, in die sich die Kanüle nach Betätigen der Auslösetaste hineinschiebt (Simcro™ Sekurus™ Produktinformation).

Beim Schwein bildet sich selbst am Hals, hinter dem Ohr, wo die Haut dünner und locker verschieblich ist, keine Hautfalte, da der Protector bei schrägem Anstellwinkel auf Grund der spärlichen Behaarung trotz Spikes über die Haut hinweggleitet. Die Spikes hinterlassen dabei Hautirritationen in Form von striemenartigen Effloreszenzen (Abb. 3). Durch den fehlenden Andruck kann der Injektionsmechanismus nicht ausgelöst werden (LAHRMANN,

2016 a).

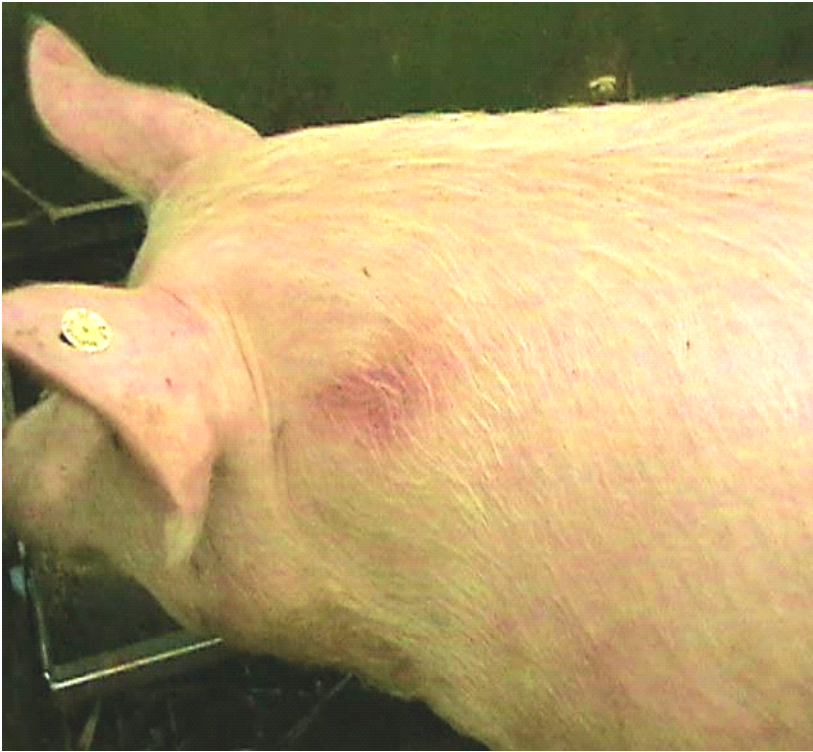


Abbildung 3: Hautirritationen nach Injektion mit dem „Safety Injector Simcro™ Sekurus™“ durch Kanülenprotector mit Spikes (LAHRMANN, 2016 a)

Der für die fachgerechte intramuskuläre Injektion vorgesehene senkrechte Anstellwinkel zur Körperoberfläche (LAHRMANN, 2016 b) verhindert dagegen auch beim Protector ohne Spikes (s. Abb. 1) ein Verrutschen auf der Haut und sichert gleichzeitig den notwendigen Andruckwiderstand für die Injektionsauslösung (Abb. 4).



Abbildung 4: Intramuskuläre Injektion im rechten Anstellwinkel unter Verwendung des Safety Injectors mit Kanülenprotector ohne Spikes (LAHRMANN, 2016 a, b)

2.3. Konventionelle Kanüle

Kanülen dienen der parenteralen Applikation von flüssigen Arzneimitteln und Impfstoffen. An der Kanülenspitze befindet sich ein Facetten- oder Lanzettschliff, der die Penetration der Haut erleichtert und ein minimales Trauma bedingt.

Der Alterskategorie und dem Applikationsziel entsprechend werden im landwirtschaftlichen oder veterinärmedizinischen Zubehörhandel Kanülen mit unterschiedlichen Schaftlängen und Außendurchmessern angeboten. Die Länge des Facettenschliffs entspricht dabei annähernd dem Längsdurchmesser der Kanülenöffnung (Tab.1).

Betreffend der Kanülenspitze unterscheiden sich die Kanülen bezüglich der Spitzenlänge und des Grundschliffwinkels, während bei den verschiedenen Kanülen Innendurchmesser und Außendurchmesser variieren können.

Tabelle 1: Gebräuchliche Kanülenlängen und -durchmesser für Schweine

Alterskategorie	G	Einwegkanüle	Mehrwegkanüle	Facettenschliff
		Durchmesser x Länge (mm)	Durchmesser x Länge (mm)	Länge (mm)
Ferkel	20	0,9 x 13	1,0 x 10	4
	18	1,2 x 16	1,2 x 15	
Läuferschwein	16	1,6 x 19	1,6 x 13	4
			1,6 x 20	
Mastschwein	14	2,1 x 25	2,0 x 25	6
Sau, Eber	14	2,1 x 38	2,2 x 35	6

Anmerkung: angegebene Maße sind bezogen auf den Außendurchmesser und die Länge des Kanülenschaftes.

Auszug aus Katalogangaben von GFS-TopShop, Schulze Bremer und Empfehlungen von DEITMER (2008).

2.3.1. Einwegkanüle

Einwegkanülen sind aus Aluminium, Messing oder rostfreiem Stahl gefertigt. Sie sind zur einmaligen Benutzung beim Einzeltier vorgesehen, werden in der Schweinepraxis häufig aber auch für die serielle Behandlung einer Tiergruppe verwendet, bevor sie ausgetauscht werden, weil der Anschliff auf Grund des weicheren Metalls (Aluminium) schnell stumpf wird und der Kanülenschaft bereits bei leichteren Abwehrbewegungen des Tieres verbiegt oder abbricht (HOFF & SUNDBERG, 1999; REINER, 2015; MAJCHER et al., 2018).

2.3.2. Mehrwegkanüle

Mehrwegkanülen sind aus rostfreiem Stahl oder Chrom-Nickel-Edelstahlverbindungen gefertigt. Durch die Verwendung härteren Materials bleibt der Anschliff der Kanüle länger scharf, wodurch eine schmerzärmere Injektion auch bei serieller Benutzung gewährleistet ist. Verbiegen und Abbrechen der Kanüle kommt durch die Nutzung von härterem Material selbst bei heftigeren Abwehrbewegungen nicht fixierter Schweine seltener vor.

2.4. Geschosskanüle

Hierbei handelt es sich um Kanülen, die in Betäubungsgewehren und Blasrohren zur intramuskulären Immobilisation von Wildtieren oder schwer beherrschbaren bzw. unzugänglichen Haus- und Nutztieren Anwendung finden.

Man unterscheidet *Betäubungsgewehrkanülen* aus Stahl mit Punktschliff (Pencil-Point-Format) der geschlossenen Kanülenspitze und zwei gegenüberliegenden Öffnungen im Kanülenschaft und *Blasrohrkanülen* aus Aluminium mit Facettenschliff der verschlossenen Kanülenspitze und einer seitlichen Öffnung im Kanülenschaft. Das Lumen unterhalb der

Austrittsöffnung ist jeweils ausgefüllt. Vor dem Abschuss der Kanüle werden die Öffnungen durch ein Silikonverschlusssteil, ähnlich einer straffen Gummimanschette, das dem Kanülenschaft eng anliegt, verschlossen gehalten. Durch den Aufprall und das Eindringen der Kanülenspitze in den Tierkörper wird das Verschlusssteil von der Öffnung weggeschoben und der vorher mit pneumatischem Druck befüllte Spritzeninhalt tritt durch die Öffnung an der Injektionsstelle aus (WARREN, 1979).

2.5. Nadellose Injektionssysteme

Nadellose Injektionssysteme nutzen einen durch Hochdruck erzeugten Flüssigkeitsstrahl mit hoher kinetischer Energie, um Gewebe wie Haut und Muskulatur zu durchdringen. Somit kann das Injektat Haut, Unterhaut und Muskulatur penetrieren (MITRAGOTRI, 2006). Der hohe Druck entsteht, indem die Flüssigkeit mit hoher Geschwindigkeit durch eine Düse mit einem Durchmesser von wenigen Mikrometern gedrückt wird. Der Durchmesser variiert zwischen 100 bis 500 µm. Die Druckerzeugung wird mechanisch durch eine Sprungfeder oder durch Druckluft erzielt (SCHRAMM und MITRAGOTRI, 2002). Durch Variation der Geschwindigkeit und des Durchmessers kann die kinetische Energie, mit der das Injektat das Gewebe penetriert – und somit die Eindringtiefe der Injektionslösung – verändert werden (INOUE et al., 2010). Neben dem positiven Hygieneaspekt der nadellosen Injektion war eine weniger schmerzhaft Injektion ebenfalls Intention bei der Entwicklung nadelloser Injektionssysteme. Dennoch werden nach nadellosen Injektionen – äquivalent zu den Reaktionen nach traditioneller Injektion mit einer Kanüle – Schwellungen, Verhärtungen, Rötungen und Hämatome am Injektionsort beobachtet (SCHNEIDER et al, 1994; JACKSON et al, 2001, EPSTEIN et al., 2002, MITRAGOTRI, 2006; ARAPOSTATHIS et al., 2010). Vorteilhaft ist, dass die Tiere zur Durchführung nicht fixiert werden müssen und nur ein kurzer Tierkontakt notwendig ist.

Die verfügbaren nadellosen Injektionssysteme zur intrakutanen, subkutanen und intramuskulären Applikation, die zur Injektion senkrecht zur Körperoberfläche angesetzt werden, erlauben bisher aber nur kleine Injektionsvolumina (0,1 bis 2,5 ml). In der Schweinepraxis stehen sie daher bis jetzt nur für eine begrenzte Anzahl von Anwendungsmöglichkeiten zur Verfügung (z.B. AcuShot, GFS Ascheberg, Deutschland; IDAL, SP Intervet, Unterschleißheim, Deutschland; MS Pulse, Schippers, Kerken, Deutschland). Höhere Injektionsvolumina würden einen größeren Applikationsdruck erfordern und damit auch eine größere Gewebeirritation und Schmerz nach sich ziehen. Essenziell für eine korrekt platzierte intrakutane, subkutane oder intramuskuläre Injektion durch ein nadelloses Injektionsgerät ist aber auch hier die Kenntnis der Hautschichtdicken, um Fehlinjektionen zu vermeiden. Kontrollstudien zur Überprüfung der Zielgenauigkeit

solcher Injektionsgeräte liegen bisher nicht vor. REY et al. ermittelten 2013 in ihren Studien, dass nach nadelloser Impfung signifikant häufiger lokale Hautreaktion bei Kälbern auftraten als im Vergleich nach Applikation mit einer Kanüle. UHL (2013) konnte dies auch für die Anwendung am Schwein feststellen.

Nach Angabe der Hersteller ist es beim Tragen von Schutzkleidung aus dickem Stoff aber nahezu ausgeschlossen, dass sich der Anwender versehentlich selbst injiziert. Vorteilhaft ist, dass durch das Fehlen einer Injektionsnadel das Keimverschleppungsrisiko vermindert wird. RAY et al. (2010) berichtet in seiner Studie jedoch, dass bei der nadellosen Injektion mehr Oberflächenkeime der Haut durch die Injektion in den Muskel verbracht werden können, als bei der Injektion mit Nadel. Ebenso ist der Applikationsort am Tier zumindest bei der intrakutanen Applikation variabel, was die Anwendung erleichtert.

2.6. Subkutaninjektion

Ziel der fachgerechten Subkutaninjektion ist die Applikation der Injektionslösung in das Bindegewebe der Unterhaut. Nach der intramuskulären Injektion ist die Subkutaninjektion die zweithäufigste Applikationsmethode beim Schwein.

2.6.1. Anatomische Grundlagen

Generell lässt sich auch die Haut des Schweins in die Kutis, bestehend aus Oberhaut (Epidermis) und Lederhaut (Dermis) und in die Unterhaut (Subkutis) unterteilen.

Die Haut beim Schwein verfügt an verschiedenen Körperregionen über eine unterschiedliche Dicke. Besonders im Nacken, am Rücken und der Schulterregion ist die Haut dicker, während sie am seitlichen Hals (hinter dem Ohransatz), an den Innenseiten der Gliedmaßen und am Bauch dünner ist. Im Gegensatz zur Dermis zeigt die Epidermis des Schweins keine Dickenabnahme vom Rücken zum Bauch (MEYER, 1986).

Da die Haut hinter dem Ohransatz nicht nur dünn, sondern auch gut verschieblich und zumindest geringgradig abhebbar ist und die darunter liegende Halsmuskulatur die am geringsten wertige Fleischpartie beim Nutztier Schwein darstellt, ist diese Lokalisation für die Injektion prädisponiert und außerdem für den Anwender bei seriellen (Massen-)Behandlungen wie z.B. Impfungen leichter zugänglich als andere Lokalisationen (PLONAIT, 2004; LAHRMANN, 2016 b).

Die Unterhaut bildet die bindegewebige Verschiebeschicht zwischen der Haut und den Faszien der darunter liegenden Muskulatur und ist durch das Vorhandensein vieler Fett- und Bindegewebszellen geprägt. Vorwiegende Zelltypen sind hier Fibrozyten, Histozyten, Mastzellen und in geringem Maße auch Leukozyten (MEYER, 1986). Das aus weißem Fettgewebe bestehende Stratum adiposum subcutis wird durch bindegewebige Septen in

einzelne Läppchen unterteilt und verfügt an den verschiedenen Körperregionen über eine unterschiedliche Dicke. Es dient als Energiereserve und Schutzpolster. Ebenso ist es ein wichtiger Speicherort von fettlöslichen Hormonen (KIRCHENGAST et al., 1996). Da die Durchblutung der Haut über die Rami arteriosi cutanei, die das Rete arteriosum dermale bilden, und ihre venösen Kapillargeflechte und Venen von der oberflächlichen bis zur mittleren Dermis abnimmt, befinden sich im Subkutanraum nur noch wenige Gefäße (MEYER, 1986). Die Lymphgefäße der Halsregion liegen auf oder unter der Halsfaszie und führen über das Rete lymphocapillare cutis profundum und das Rete lymphocapillare subcutaneum zum Lymphonodus cervicalis superficialis dorsalis sowie Lymphonodus cervicalis superficialis ventralis (SALOMON und CERNY, 2011).

Die sensible und vegetative Innervation der Subkutis erfolgt durch Hautäste der Spinalnerven, die perivaskulären Äste. Die Enden der Nerven liegen frei oder an Nervenendkörperchen und dienen der Temperatur-, Druck- und Schmerzwahrnehmung (KÖNIG und LIEBICH, 2012).

Durch das Vorkommen von Immunzellen dient die Haut als Barriere für Antigene. Die Langerhans-Zellen oder dendritischen Zellen sind spezialisierte Immunzellen der Körperoberflächen, die sich auch unabhängig von immunstimulierenden Situationen vor allem im Stratum spinosum der Haut befinden. Allein in der Haut liegen fünf unterschiedliche Typen von dendritischen Zellen vor (STEBUT, 2011), deren lokales Vorkommen durch Migration nach Stimulation durch Antigenmaterial um das Zehnfache des Ursprungswertes ansteigen kann (SADLER, 2005).

2.6.2. Nachteile der Subkutaninjektion

2.6.2.1. Fehlapplikation

Nachteilig an der Subkutaninjektion ist die fehlende Überprüfbarkeit des richtigen Sitzes der Kanülenspitze, insbesondere bei der „freihändigen Injektion“ am nicht fixierten Tier, die zu Fehlapplikation führen kann. Bei der Fehlapplikation handelt es sich um eine Applikation von Injektionslösung in ein Gewebe, welches nicht das Zielgewebe ist.

Der flache Einstichwinkel erschwert v.a. die Subkutaninjektion mit Impfstäben, Teleskopspritzen und Revolverspritzen. Schon aus leichter Variation des Einstichwinkels kann eine intramuskuläre Fehlinjektion resultieren (Abb. 8, S. 20).

Insbesondere bei Applikation intramuskulär unverträglicher Wirkstoffe oder Trägersubstanzen kann dies zu erheblichen Gewebeirritationen und Schmerzreaktionen führen. Eine Fehlinjektion bei einer zu weit kranialen Stichrichtung kann den Ohrgrund, die Ohrspeicheldrüse und die Lnn. parotidici oder die Lnn. retropharyngici laterales beschädigen (PAULICK et al., 1967).

Die humanmedizinische Studie von GIBNEY et al. (2010) weist darauf hin, dass zu lang gewählte Injektionskanülen und die Unkenntnis über die Dicke des Subkutangewebes häufig zu intramuskulären Fehlinjektionen führen.

2.6.2.2. Resorptionsverzögerung

Ob subkutan verabreichte Wirkstoffe langsamer resorbiert werden als intramuskulär verabreichte, wird in der Literatur strittig diskutiert.

Generell werden subkutan applizierte Stoffe entweder über die Aufnahme in die Blutbahn über Kapillaren oder in das Lymphsystem über Lymphgefäße aus dem Subkutangewebe abtransportiert (RICHTER et al., 2012).

Nach AMMAN (1954) und SCHELER (1980) besitzt die Muskulatur eine bessere Resorptionsfähigkeit als der Subkutanraum. Nach SCHOU (1961) und VORA et al. (1993) entscheidet der Durchblutungsgrad des Applikationsgewebes über die Resorptionsgeschwindigkeit des verabreichten Pharmakons. Durch das engmaschige Kapillarnetz und die gute Durchblutung der Skelettmuskulatur geht auch BUCHER (1973) davon aus, dass intramuskulär verabreichte Medikamente eine kürzere Resorptionsdauer haben als subkutan verabreichte Medikamente, was wiederum im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von MARSHALL und PALMER (1980) steht. Diese konnten in einem Injektionsversuch an Kälbern nachweisen, dass bei Ampicillin nach subkutaner und intramuskulärer Injektion vergleichbar hohe Serumkonzentrationen zu erreichen sind. Dies ist dadurch zu erklären, dass die großflächige Verteilung der subkutan applizierten Injektionslösung im lockeren Bindegewebe eine große Resorptionsfläche für das Injektat schafft.

KIM (2017) erläutert in seiner Studie, dass sich das Resorptionsvermögen aus dem Subkutangewebe an verschiedenen Applikationsorten durch die Dichte des dort vorliegenden subkutanen Kapillarnetzes unterscheiden kann, wodurch sich widersprüchliche Ergebnisse nach Injektionsversuchen an unterschiedlichen Applikationsorten erklären lassen.

Neben der Vaskularisierung des Injektionsgewebes nimmt auch die Körpertemperatur bzw. die Kreislaufzahl des Tieres Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit applizierter Pharmaka. Während Muskelgewebe über viele Blutgefäße (Kapillaren) verfügt, liegen hier jedoch nur wenige Lymphgefäße vor. Die Durchblutung des Subkutangewebe ist, verglichen mit Muskelgewebe, schlechter, jedoch liegen hier viele Lymphgefäße vor. Nach SCHELER (1980) ist das Lymphsystem an der Resorption aus dem subkutanen Gewebe jedoch kaum beteiligt. Injektionsstudien von MARSHALL und PALMER (1980) und NORA (1964) wiederum kamen zu dem Ergebnis, dass das Resorptionsvermögen beider Gewebetypen

ähnlich ist. Tiere mit Fieber und gestörter Kreislaufregulation erreichen die maximale Serumkonzentration verabreichter Pharmaka langsamer als vergleichbare Tiere mit ungestörter Kreislaufregulation. Ebenso wird die Resorption verlangsamt, wenn die Injektionsstelle gekühlt wird, oder der Injektionslösung Adrenalin zugefügt wird, da durch Vasokonstriktion die Durchblutung vermindert ist. Große Injektionsvolumina unterliegen insbesondere im subkutanen Raum einer besseren Resorption, weil durch das breite Verteilungsmuster die Resorptionsfläche vergrößert ist. Bei der intramuskulären Injektion größerer Injektionsvolumina kann dies durch den sich dadurch aufbauenden Druck auf die Gefäße im Muskelbauch sogar zu einer gestörten Resorption führen. Desweiteren nehmen die Galenik und die chemischen Eigenschaften der Injektionslösung sowie die Molekülgröße des applizierten Stoffes Einfluss auf die Resorptionsdauer (KADIR, 1992; AKTORIES, 2009; RICHTER et al., 2012).

2.6.3. Vorteile der Subkutaninjektion

2.6.3.1. Tierwohl

In der Kleintiermedizin sowie bei Pferden und Rindern wird die subkutane Injektion weitaus häufiger angewendet als die intramuskuläre Injektion, da sie weniger schmerzhaft (HUNTER, 2008) ist und weniger Risiken, wie beispielsweise Abszesse oder Muskelentzündungen, birgt. Auch in Hinblick auf den immer weiter in den Fokus des Tierarztes und des Verbrauchers rückenden Wunsch nach mehr Tierschutz bei lebensmittelliefernden Tieren wäre eine schonendere Applikationsart von Medikamenten und Impfstoffen durch subkutane Injektionen ein Fortschritt. Das Arbeitspapier „*Empfehlung zur Substanzapplikation bei Versuchstieren*“ (GV-SOLAS und TVT, 1999) weist beispielsweise auf ein maximales intramuskuläres Injektionsvolumen von 5 ml beim Minipig hin, während die Subkutaninjektion mit 1 ml pro kg Körpergewicht als Empfehlung gilt. Daraus lässt sich ableiten, dass in der Schweinepraxis auch bei traditionellen Hausschweinerassen häufig zu große Injektionsvolumina bei der intramuskulären Injektion gewählt werden. In der Humanmedizin werden intramuskuläre Injektionen bei Kindern von der WHO aus Gründen der potenzierten Schmerzhaftigkeit abgelehnt (WHO, 1998).

Nach JUUL et al. (2012) sind dünnere Nadeln aus Gründen der Schmerzvermeidung und kürzere Nadeln (TUBIANA-RUFI, 1999) zur Verhinderung schmerzhafter intramuskulärer Injektionen vorzuziehen. Hierbei ist jedoch der Tatsache Beachtung beizumessen, dass dünne Nadeln schneller verbiegen und abbrechen (GROSSE BEILAGE und WENDT, 2013).

2.6.3.2. Applikation großer Injektionsvolumina

Die Gewebestruktur der Subkutis erlaubt dagegen die Verabreichung auch großer Volumina wie z.B. von Infusionslösungen, weil das lockere Unterhautbindegewebe dehnbarer ist, wodurch weniger unmittelbarer Druckschmerz und Nekrosen entstehen, wie von ALTER (1939) und AMMAN (1954) beschrieben. Nach KOULAKIS (2020) kann sich Subkutangewebe von Schweinen nach Injektion größerer Volumina um bis zu dem dreifachen seiner Ursprungsdicke ausdehnen. In der Humanmedizin werden subkutane Infusionen (Hypodermoclysis) mit Volumina bis zu 3000 ml pro Tag durchgeführt (SASSON, 2001).

Die gewichtsabhängige Dosierung von Injektionslösungen bei Schweinen, insbesondere bei Mastschweinen und Sauen, erfordert häufig große Injektionsvolumina.

Die großflächige Verteilung der Subkutaninjektion entlang der oberflächlichen Bindegewebssepten (JUUL et al., 2012) erlaubt auch die Applikation größerer Injektionsvolumina an die gleiche Stelle. Das Injektat sickert der Schwerkraft folgend entlang der Faszie zur Körperunterseite. Der intramuskuläre Raum bietet hingegen eng umschriebene Platzverhältnisse, da sich das Injektat nur um die Muskelstränge herum im Bindegewebe verteilen kann. Limitierender Faktor ist das Endo- bzw. Perimysium, welches die einzelnen Muskelstränge bzw. den Muskelbauch umgibt. Ist dieser Raum ausgefüllt, kommt es bei der weiteren Injektion zu veränderten Druckverhältnissen im Muskel, sodass neben Schmerzen für das Tier auch Zellschäden bis hin zur Zerreißung des Muskels entstehen können. Durch den limitierten Raum und die im Vergleich zur subkutanen Injektion fehlende Ausbreitung des Injektats steht nur eine limitierte Resorptionsfläche zur Verfügung. Bei Applikation größerer Injektionsmengen in den Subkutanraum, insbesondere bei jungen Schweinen, entsteht eine Quaddel. Das Fehlen einer Quaddel ist jedoch auch kein sicheres Indiz dafür, dass es sich um eine Fehlinjektion handelt (LAHRMANN, 2016 b).

2.6.3.3 Lebensmittel- /Verbrauchersicherheit

Die fachgerechte Subkutaninjektion vermeidet Qualitätsmängel am Schlachtkörper durch lokale Muskelnekrosen oder Narbengewebsbildung nach intramuskulären Injektionen (GEYER, 1982, SPIES VON BÜLLESHEIM, 1988).

Ebenso mindert sie ein Infektionsrisiko des Menschen durch Keimeintrag in das Muskelgewebe. Sichtbare Muskelabszesse führen fleischbeschauerechtlich in der Regel zur Untauglichkeit des Schlachtkörpers (VO (EG) NR. 854/2004). Nach CANNON et al. (1996) liegt der Anteil der aufgrund von fehlerhaften Injektionen verworfenen Schlachtkörperteile in den USA bei 3,9% in der Schlachthalle und 13,5% im Zerlegebetrieb. Da die möglichen Verbraucherrisiken bei der Schlachtkörperkontrolle nicht immer sichtbar sind, wäre nach

einer Forderung der EMA / CVMP (2013) eine Injektionsmethode zu bevorzugen, bei der für den Verzehr bestimmte Gewebe nicht negativ beeinflusst werden. Durch eine Subkutaninjektion verringert sich auch das Risiko von Arzneimittelrückständen in Geweben, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind. Nach ROEBER et al. (2001) konnten durch Injektionen bedingte Läsionen an der Injektionsstelle bei Fleischrindern mit Relevanz für den Verzehr von 21 % auf 2,1 % gesenkt werden, nachdem die Injektionslösung für die subkutane Injektion zugelassen wurde.

Für Pharmaka, die bei lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden, gelten verbindliche Wartezeiten. Die für das Medikament ermittelte Wartezeit legt den Zeitraum von der letzten Applikation bis zur erlaubten Gewinnung des jeweiligen tierischen Produktes fest. In vorgeschriebenen Studien zum jeweiligen Medikament wird die Metabolisierung und Ausscheidung des Medikamentes über Kot, Urin und Milch, sowie die Rückstandsmenge im Muskel ermittelt. Maximale Rückstandsmengen (Maximum Residue Limits = MRL) werden, basierend auf pharmakologischen Rückstandsstudien aus Geweben wie Muskel, Fett, Leber und Niere für das jeweilige Medikament festgelegt. Die Rückstandsmenge kann sich zum gleichen Zeitpunkt in den verschiedenen Körpergeweben unterscheiden, weswegen für Milch und Eier bei einigen Arzneimitteln andere Wartezeiten gelten als für das Fleisch desselben Tieres. Für die Wartezeitermittlung werden die MRL-Werte für Muskelgewebe herangezogen, nicht aber aus Muskelgewebe an der Injektionsstelle, wobei dort mit einem längeren Rückstandsverhalten gerechnet werden müsste (EMA / CVMP, 2013, BVL, 2018). NOUWS (1990) beschreibt in seiner Studie, dass insbesondere bei Oxytetracyclin-Injektionslösungen mit Rückständen am Injektionsort zu rechnen ist, während Routine-Rückstandsuntersuchungen aus anderem Muskelgewebe als dem Injektionsgewebe negativ ausfallen. Während die Haut und das Subkutangewebe nicht für den Verzehr vorgesehen ist, kann mit Rückständen belastetes Muskelgewebe, insbesondere aus dem Injektionsbereich, unerkannt in die Lebensmittelkette gelangen.

2.6.3.4. Impfwirkungspotenzierung

Das subkutane Gewebe eignet sich aufgrund der kontinuierlichen Antigenpräsentation gut zur Impfstoffapplikation (KIM, 2017). Das Vorhandensein von Langerhans-Zellen, verzweigten Immunzellen, die nicht ortsgebunden sind, sorgt für eine schnelle Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem ins Subkutangewebe injizierten Antigen. Bereits kleine Antigenmengen reichen aus, um eine starke Immunantwort der dendritischen Zellen auszulösen (DANIELS, 2010). In menschlicher Haut liegen 10^9 Langerhans-Zellen vor. BAUTISTA (2002) konnte in Studien $2,6 \times 10^7$ dendritische Zellen aus Schweinehaut isolieren. Die unreifen dendritischen Zellen liegen oberhalb der Basalzellschicht von

proliferierenden Keratinozyten vor (BANCHEREAU und STEINMAN, 1998). Sie können jedoch durch den Antigenstimulus in andere Hautschichten auswandern, ausreifen und eine primäre Immunantwort initiieren, um nachfolgend in lymphoide Organe zu migrieren (SAID, 2014), wodurch sich durch die subkutane Applikation von Impfstoffen eine schnellere Immunantwort erklärt als bei der intramuskulären Applikation.

Studien von BERNAU (2015) zeigen, dass nach intramuskulärer Injektion von Impfstoffen noch bis zu 5 Wochen nach der Injektion lokale Reaktionen im Injektionsgebiet zu verzeichnen sind, für den Subkutanraum liegen keine Ergebnisse vor.

2.6.4. Wirkstoffe zur subkutanen Applikation beim Schwein

Tabelle 2: Wirkstoffe mit ausschließlicher Zulassung zur Subkutaninjektion bei Schweinen

Impfstoffe:

Produktbezeichnung	Zielgruppe	Hersteller
Salmoporc	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Haepovac	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Coliporc PLUS	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Clostriporc A	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Clostricol	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Respiporc ART+EP	Sauen, Mastschweine	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Rhusiovac	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Covexin 8	Sauen	Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland
Improvac	Mastschwein	Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschla

Pharmaka:

Produktbezeichnung	Zielgruppe	Hersteller
Fermectin	Läufer, Sauen, Mastschwein	Medistar, Ascheberg, Deutschland
Levamisol	Läufer, Sauen, Mastschweine	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, Deutschland

Ivomec-S	Sauen, Mastschweine	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland
Alfamectin-Inj.Lsg.	Sauen, Mastschweine	Alfabet Tierarzneimittel GmbH, Neumünster, Deutschland
Suigonan	Sauen	Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland
Pregmagon	Sauen	IDT Biologika GmbH, Dessau, Deutschland
Strepdipen	Saugferkel	Serumwerk Bernburg, Deutschland

2.6.5. Subkutane Injektion am fixierten Schwein

Bei Ferkeln und bei älteren Schweinen wird die Subkutaninjektion in die locker anliegende, faltige, unbehaarte Haut kaudal vom Ohransatz vorgenommen (PLONAIT, 2004; LAHRMANN, 2016 b): Beim fixierten Tier wird entweder das Medikament in eine von den Fingern hochgezogene Hautfalte injiziert (Abb. 5)



Abbildung 5: Subkutaninjektion unter die manuell hochgezogene Hautfalte hinter dem Ohr beim Ferkel (Klinik für Klautiere, Freie Universität Berlin)

oder die Kanüle wird bei anliegender Haut im flachen Winkel Richtung Ohrgrund eingestochen. Dabei muss die Kanüle unter der Haut stets frei beweglich sein. (Abb. 6).



Abbildung 6: Subkutaninjektion mit flachem Einstichwinkel unter die Haut hinter dem Ohr beim Ferkel (Klinik für Klautiere, Freie Universität Berlin)

Bei fixierten Ferkeln kann die Injektion auch in die Kniefalte vorgenommen werden: die Tiere werden dabei mit dem Kopf nach unten hängend mit zwei Händen an den Hinterbeinen festgehalten. Das Medikament wird dann senkrecht in die Kniefalte injiziert. Auf diese Weise können auch größere Mengen einer Flüssigkeit im Bereich der Kniefalte, alternativ auch in die Hautfalte medial des Ellenbogens appliziert werden.

2.6.6. Subkutane Injektion am nicht fixierten Schwein

Bei nicht bzw. schwer fixierbaren Schweinen in der Gruppenhaltung oder auch in Kastenständen kann oft nur „freihändig“ injiziert werden, wobei die Lokalisation hinter dem Ohr für die Subkutaninjektion im Hinblick auf eine intramuskuläre Fehlapplikation wegen des minderwertigeren Teilstückes präferiert wird (PLONAIT, 2004; LAHRMANN, 2016 b); (Abb. 7 und 8).



Abbildung 7: Freihändige Subkutaninjektion beim freilaufenden Schwein mit Automatikspritze (links) und beim Schwein im Kastenstand mit Impfstab (rechts); (Klinik für Kleintiere, Freie Universität Berlin)

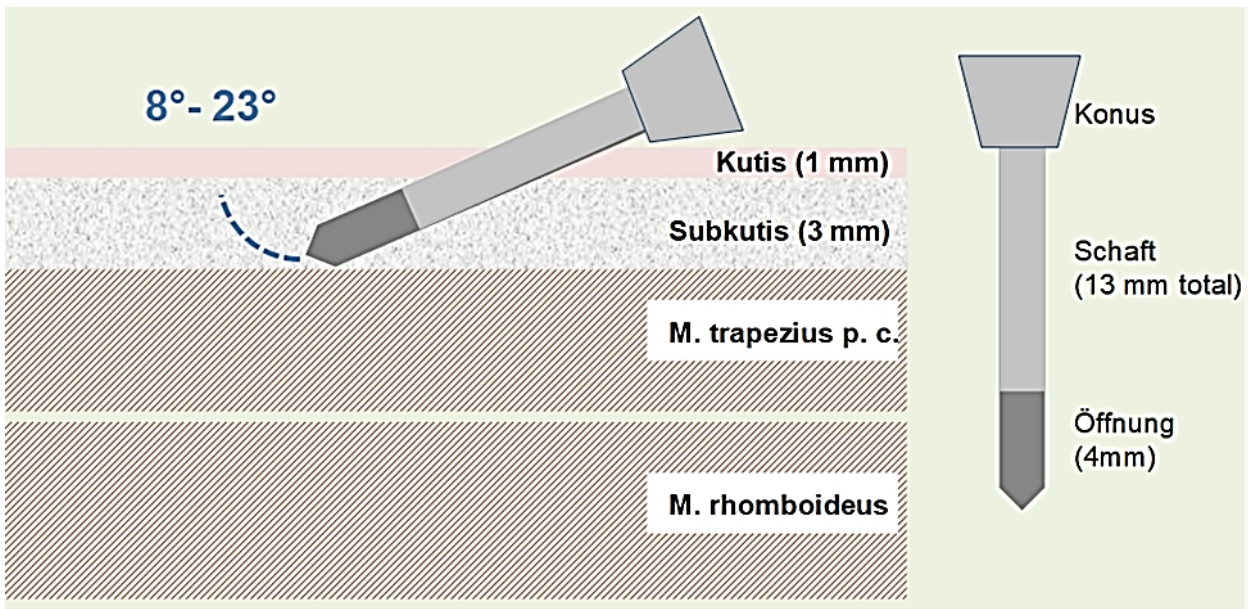


Abbildung 8: Einstichwinkel für die korrekte Subkutaninjektion bei einem Mastläufer mit einer Kanüle: 16 G x ½ " (1,6 x 13 mm); (LAHRMANN, 2016 b)

2.6.6.1. Risiken der freihändigen Subkutaninjektion

Bei freilaufenden Schweinen besteht nicht nur ein erhöhtes Risiko von Fehlapplikationen in die seitliche Hals-/Nackermuskulatur oder die Ohrspeicheldrüse durch eine unpassende Kanülenlänge und/oder einen unpassenden Einstichwinkel (Abb. 8), sondern auch die Gefahr von einer Selbstinjektion des Anwenders. Diese ist zwar bei Verwendung eines Impfstabes (Abb. 7) auf Grund der Distanz geringer, doch die Einhaltung des Einstichwinkels ist wegen der Distanz noch schwieriger als mit einer Revolver- oder Automatikspritze. Grundsätzlich besteht durch unkontrollierte Abwehrbewegungen des Tieres auch die Gefahr des Kanülenbruchs oder des Herausrutschens der Kanüle ohne Wirkstoffapplikation.

2.6.7. Erfolgskontrolle

Beim fixierten Ferkel und Läufer kann die freie Beweglichkeit der Kanülenspitze unter der Haut als Hinweis für die Lokalisation im lockeren Unterhautbindegewebe gewertet werden. Die Bildung einer Quaddel nach Applikation der Injektionslösung ist jedoch kein sicheres Indiz für die richtige Platzierung. Insbesondere bei kleinen Injektionsvolumina kann eine Quaddelbildung auch ausbleiben (PLONAIT, 2004; LAHRMANN, 2016 b). Ein hoher Widerstand bei der Applikation deutet darauf hin, dass die Injektion intrakutan erfolgt ist.

Eine fachgerechte Subkutaninjektion ließe sich unmittelbar *intra vitam* mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie oder der Computertomographie überprüfen (KOULAKIS, 2020), jedoch sind diese Verfahren nicht praxistauglich.

Mittels Sonographie lassen sich im injizierten Hautareal die unterschiedlichen Schichten gut darstellen (CRISAN et al., 2012). In der humanmedizinischen Dermatologie werden dafür Hochfrequenzgeräte (20 MHz) und Mittelfrequenzgeräte (7,5 MHz – 15 MHz) eingesetzt (DILL-MUELLER und MASCHKE, 2007). In der humanmedizinischen Hauttumordiagnostik liefert die Hochfrequenz-Sonographie mit der Histologie vergleichbare Ergebnisse (HARLAND, 1993).

Der Goldstandard der Erfolgskontrolle ist jedoch die histologische Untersuchung des injizierten Bereiches zum Ausschluss von Fehl-injektionen auch kleinster Wirkstoffmengen in die Muskulatur.

2.7. Fazit und Studienziel

Mit der praxisüblichen freihändigen Injektion bei nicht fixierten Schweinen ist bei flachem Einstichwinkel durch die Kutis eine komplette Wirkstoffapplikation in die Subkutis rein zufällig. Praxistaugliche Methoden zur Hautschichtdickenmessung wie z. B. die Sonographie oder die Kutimetermessung vor der geplanten Injektion, welche die Applikationsgenauigkeit mit einer entsprechend angepassten Injektionstiefe verbessern würden, sind bisher nicht

beschrieben.

Das freihändige Hantieren mit den traditionellen Injektionssystemen ohne Kanülenprotector beinhaltet auch ein Verletzungsrisiko des Anwenders durch Selbstinjektion. Eine fachgerechte, d. h. wirkstoffeffiziente, dem Tierwohl wie dem Anwender- und dem Verbraucherschutz gleichermaßen dienliche Subkutaninjektion bei der seriellen Behandlung von Schweinen mit einem Injektionssystem, bestehend aus einer „*Sicherheitsspritze und Kanülen mit seitlicher Öffnung im Kanülenschaft*“, ist nach dem bisherigen Kenntnisstand ebenfalls nicht existent und soll daher im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie unter praxisähnlichen Bedingungen untersucht werden. Studienziel ist es, zu bestimmen, ob mit diesem Injektionssystem die Applikationsgenauigkeit im Vergleich zur herkömmlichen freihändigen Subkutaninjektion verbessert werden kann.

3. Material und Methoden

3.1. Studientiere

Die bei den lebenden Schweinen im Zeitraum von 2013 bis 2016 vorgenommenen nichtinvasiven und schmerzfreien Hautmessverfahren (s. 3.2., S. 23) sind konform gem. Tierschutzgesetz §7 Abs. 2, Satz 1 und der Tierschutzrichtlinie 2010/63/EU Artikel 1, Absatz 5, Buchstabe f. Das gilt auch für die post mortem durchgeführten Injektionsversuche an euthanasierten Schweinen und den zu kurativen Zwecken behandelten Schweinen (s. 3.3., S. 27).

3.1.1. Spezifizierung

An der Studie waren männliche und weibliche Schweine aller Alters- bzw. Gewichtskategorien beteiligt, ermittelt auf der Grundlage individueller Wägungen:

- Saugferkel (1-5 kg KGW)
- Aufzuchtferkel (6-17 kg KGW)
- Läuferschweine (18-30 kg KGW)
- Mastschweine (75-100 kg KGW)
- Sauen (180-250 kg KGW)

Genetisch handelte es sich um Hybridschweine aus typischen Zweirassenkreuzungen (Landrasse x Pietrain; Duroc x Large White) oder Dreirassenkreuzungen (Large White x Landrasse x Pietrain).

3.1.2. Herkunft

Für die **Hautdickenmessung** an der Injektionsstelle hinter dem Ohransatz standen Schweine aus folgenden Herkünften zur Verfügung:

- Patienten der Klinik für Klautiere der Freien Universität Berlin im Zusammenhang mit einer indizierten Injektionsbehandlung
- Sauen eines Ferkelerzeugerbetriebes im Rahmen einer routinemäßigen Impfung
- Schweine des Institutes für Tierernährung der Freien Universität Berlin (Tierversuchsvorhaben A 0100/13, LAGESO Berlin)

Für die nachfolgenden **Injektionsversuche I und II** mit Markersubstanzen standen frisch euthanasierte Versuchstiere (Läuferschweine) aus dem Institut für Tierernährung zur Verfügung (Tierversuchsvorhaben A 0100/13, LAGESO Berlin)

Der **Injektionsversuch III** erfolgte im Rahmen einer kurativen Behandlung von Patienten der Klinik und Patienten eines Ferkelerzeugerbetriebes.

3.1.3. Umgang

Für eine störungsfreie Hautmessung wurden Ferkel und Läufer Schweine bis zu einem Körpergewicht von ca. 26 kg von einer kräftigen Hilfsperson hochgehoben und der Rumpf sowie der Kopf mit Händen und Armen abwehrsicher fixiert (LAHRMANN, 2016 b).

Sauen (im Ferkelerzeugerbetrieb) konnten durch die bewegungseingeschränkte Haltung in Kastenständen des Deckstalles ebenfalls störungsfrei gemessen werden.

Mastläufer und Mastschweine können in Ermangelung einer stressfreien Fixiermöglichkeit für die störungsfreie Hautmessung nur betäubt werden. Dafür wurden Operationspatienten der Klinik mitgenutzt.

3.1.4. Betäubung und Euthanasie

Die für die Injektionsversuche I und II mitgenutzten Läufer Schweine aus den externen Tierversuchen wurden mit Ketamin (Ursotamin®, Serumwerk Bernburg A, Deutschland, 20 mg/kg KGW) und Azaperon (Stresnil®, Elanco Animal Health, Bad Homburg, Deutschland, 2mg/kg KGW) durch intramuskuläre Injektion betäubt (LAHRMANN, 2006). Im Hinblick auf die Schonung der Halsregion für die spätere Kontrolle der Subkutaninjektion wurden an Stelle der sonst bevorzugten Halsmuskulatur die Wirkstoffe in die lange Sitzbeinmuskulatur appliziert (LAHRMANN, 2016 b). Unter Betäubung wurden die Schweine dann mittels intravenöser (Ohrvene) oder intrakardialer Applikation von T 61® (Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim) nach Wirkung bis zum Erreichen des Atem- und Herzstillstandes getötet (GROSSE BEILAGE und WENDT, 2013).

3.2. Hautdickenmessung

Die Messung der Hautdicke konnte bei insgesamt 201 Schweinen durchgeführt werden.

Sowohl für die Ultraschall- als auch die Kutimetermessung wurde die Punktionsstelle auf Höhe des mittigen Ohransatzes vor dem Übergang von der spärlich zur stärker behaarten Haut (LAHRMANN, 2016 b) mit einem Farbkreis von 2,5 cm Durchmesser mit Hilfe einer Schablone und einem wasserfesten Stift (Edding®) markiert. Auf diesen Kreis wurde der Linearschallkopf des Ultraschallgerätes exakt in der Mitte, die ebenfalls mit einem Farbstift markiert war, senkrecht zur Körperlängsachse aufgelegt (Abb. 9). Damit wurde sichergestellt, dass die Messergebnisse in der Mitte des Ultraschallbildes die Verhältnisse an der Punktionsstelle widerspiegeln. Unmittelbar im Anschluss an die Sonographie wurde an der gleichen Markierung mit den Fingern eine Hautfalte für die Kutimetermessung angehoben (Abb. 10)



Abbildung 9 (links): Ultraschallmessung an der Injektionsstelle zur Subkutaninjektion

Abbildung 10 (rechts): Kutimetermessung an der Injektionsstelle zur Subkutaninjektion

3.2.1. Ultraschallmessung

Für die Ultraschallvermessung der Haut wurde das tragbare **Tringa Linear** Ultraschallgerät (Abb. 11) mit einem **7,5 MHz Linearschallkopf** (Mittelfrequenz-Sonographie, B-Modus) verwendet (Esaote Biomedica Deutschland GmbH, Köln, Deutschland).



Abbildung 11: Ultraschallgerät Tringa Linear

Dieser Scanner findet in der Schweinepraxis Anwendung bei der Trächtigkeitsuntersuchung, der Ovardiagnostik sowie der Bestimmung der Rückenspeckdicke bei Sauen und Mastschweinen.

Zur Überprüfung, ob mit direktem Hautkontakt des Schallkopfes auch die obersten Schichten messtechnisch miterfasst werden, wurde bei 94 Schweinen eine Doppelmessung „auf Abstand“ mit einer speziell für diesen Schallkopftyp vorgesehenen „Vorlaufstrecke“ aus Silikon (Esaote Biomedical GmbH Deutschland, Köln, Deutschland) durchgeführt (Abb. 12).

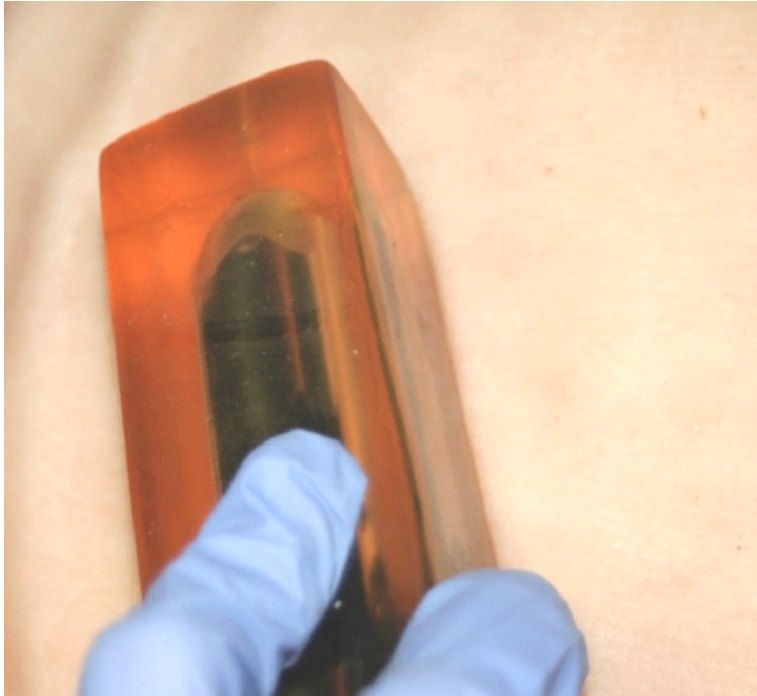


Abbildung 12: Ultraschallmessung mit Silikonvorlauf über dem Linearschallkopf

Im B-Modus (Brightness-Modulation) wird die Intensität des Schallechos zu einem zweidimensionalen Querschnittsbild in Grautönen auf dem Bildschirm umgewandelt, die Rückschlüsse auf die Schalldichte der untersuchten Gewebeschichten zulassen. Schwache Signale von wenig echogenen Strukturen werden schwarz dargestellt, während hoch echogene Strukturen weiß dargestellt werden.

An Stelle von Kontaktgel wurde der Schallkopf mit 70%igem Alkohol befeuchtet. Dies ersparte das Entfernen des Gleitmittels von der Haut für die im Anschluss durchgeführte Hautfaltenmessung mit dem Federkutimeter. Der Schallkopf bzw. die Vorlaufstrecke wurde mit sanftem Andruck auf die Haut aufgelegt. Sobald das Bild auf dem Gerätemonitor störungsfrei und scharf war, wurde es mit der Feststelltaste eingefroren und anschließend auf dem geräteinternen Datenträger abgespeichert. Exakt in der Bildmitte wurden mit den Cursorstasten des Gerätes in vertikaler Richtung drei Markierungen (weiße Kreuze) für die

Distanzberechnungen an folgenden Stellen positioniert (Abb. 13).

- Hautoberfläche (oberer Bildrand)
- Grenze Haut - Unterhaut (Übergang von der hyperechogenen zur hypoechogenen Gewebestruktur)
- Grenze Unterhaut – Muskel (hyperechogene „weiße“ Linie entspricht der oberen Faszie des M. trapezius pars cervicalis)

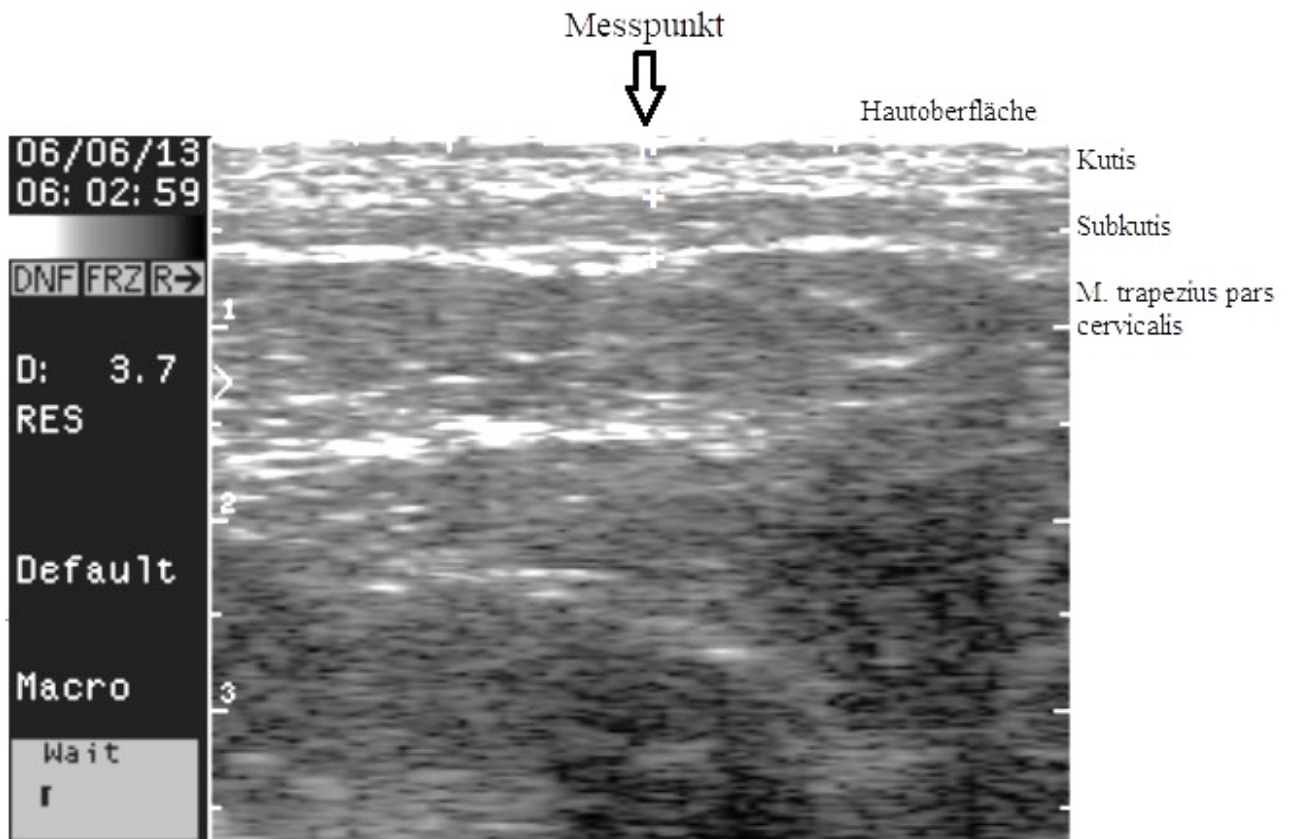


Abbildung 13: Bildschirmablichtung von der Messstelle (Punktionsstelle) mit Distanzmarkierungen (weiße Kreuze).

Für eine zehntelmillimeter-genaue Berechnung der Hautschichtdicken wurden die abgespeicherten Bilder auf einen Computer exportiert und mit der Bildbearbeitungssoftware IrfanView 4.44 (Irfan Skiljan, Jajce, Bosnien) mit Hilfe einer Bildvergrößerung analysiert.

Bei der sonographischen Kutisvermessung der Injektionsversuche I und II wurden die vom Gerät ausgegebenen Cursordistanzen mit Zehntelmillimetergenauigkeit als Messwerte verwendet.

3.2.2. Kutimetermessung

Für die Hautfaltenstärkemessung wurde das für die Tuberkulinprobe gebräuchliche analoge Federkutimeter mit Uhranzeiger benutzt (Hauptner Herberholz, Solingen, Deutschland; s. Abb. 10, S. 24). An der markierten Punktionsstelle wurde die Haut mit den Fingern einer Hand angehoben und zwischen die geriffelten Backen des mit der anderen Hand und Zeigefinger zu bedienenden Kutimeters eingeklemmt. Die Backenstellung wurde dann mit einem Feststellrad arretiert, um anschließend den Messwert in Millimetern vom Anzeiger abzulesen. Beim Verrutschen bzw. Entgleiten der Hautfalte wurde der Vorgang wiederholt. Der „halbierte Messwert“ wurde für die spätere Auswertung als „Kutisstärke“ definiert und mit den entsprechenden Ultraschallmesswerten verglichen.

Bei Mastschweinen und Sauen konnten die Hautfalten aufgrund von Abwehrbewegungen mit dem Federkutimeter jedoch nicht mehr sicher, d.h. fest und lange genug für eine Messwertablesung fixiert werden, sodass in diesen Altersgruppen auf die Kutimetermessung verzichtet wurde.

3.3. Injektionsversuche

Grundlage der Injektionsversuche bildete die sonographische Hautdickenmessung. Dabei diente die mit dem Ultraschallgerät anhand der auf dem Display gesetzten Cursormarkierungen berechnete Kutisdicke (Epidermis + Dermis) als Maß für die Kanüleneindringtiefe, ausgehend von der Oberkante der Kanülenöffnung bis zum Konus. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass selbst im (unwahrscheinlichen) Fall einer fehlenden Komprimierung der Kutis durch den Punktionsandruck die Kanülenöffnung bei jedem verwendeten Kanülentyp sicher subkutan liegt (Abb. 14 und 15).

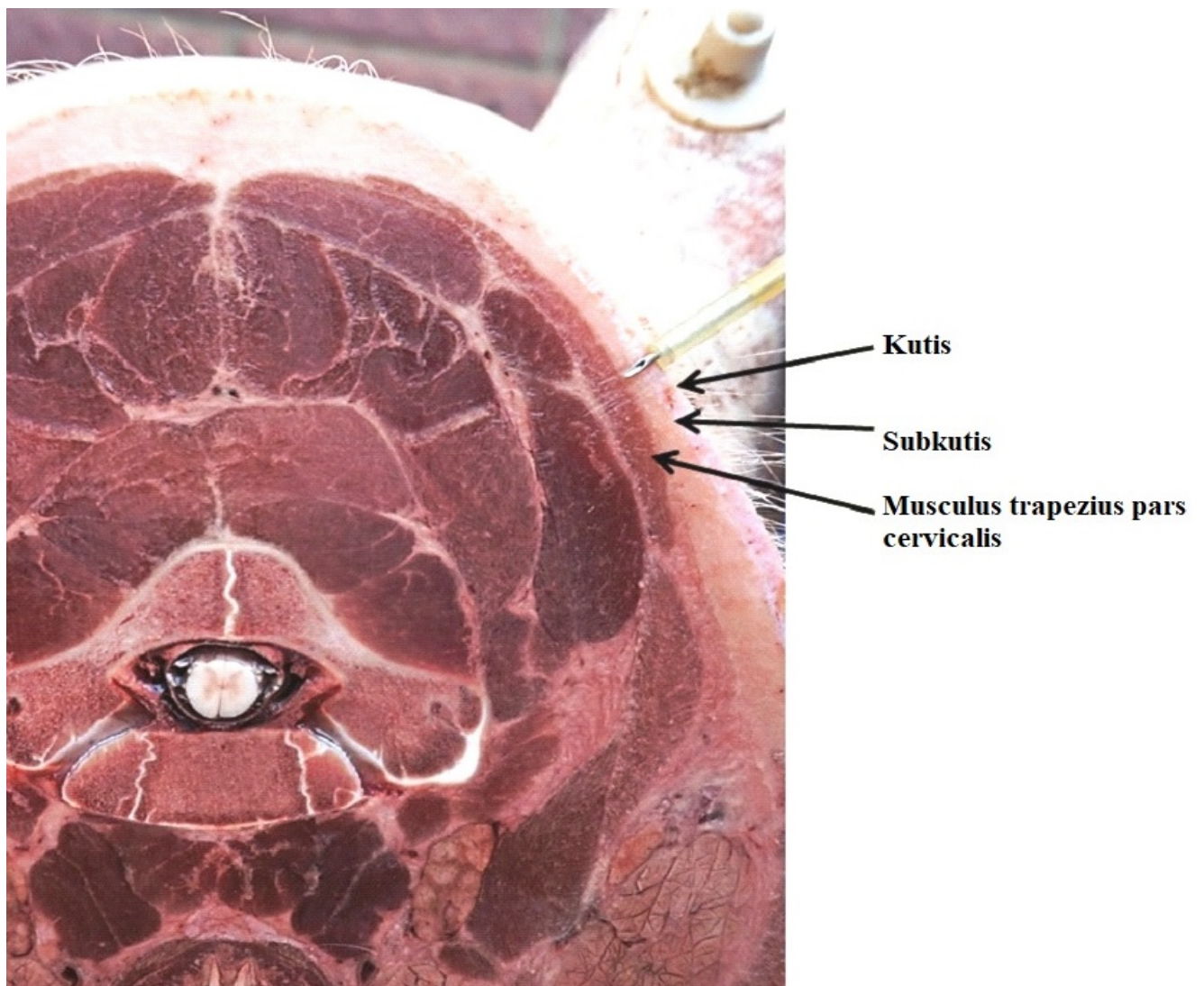


Abbildung 14: Subkutane Lokalisation der Kanülenöffnung einer herkömmlichen Kanüle (G 18 x 1 ½“) angepasster Eindringtiefe (Halsquerschnitt in Höhe C1 eines Mastläufers; Präparat vom Institut für Veterinär-Anatomie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin)

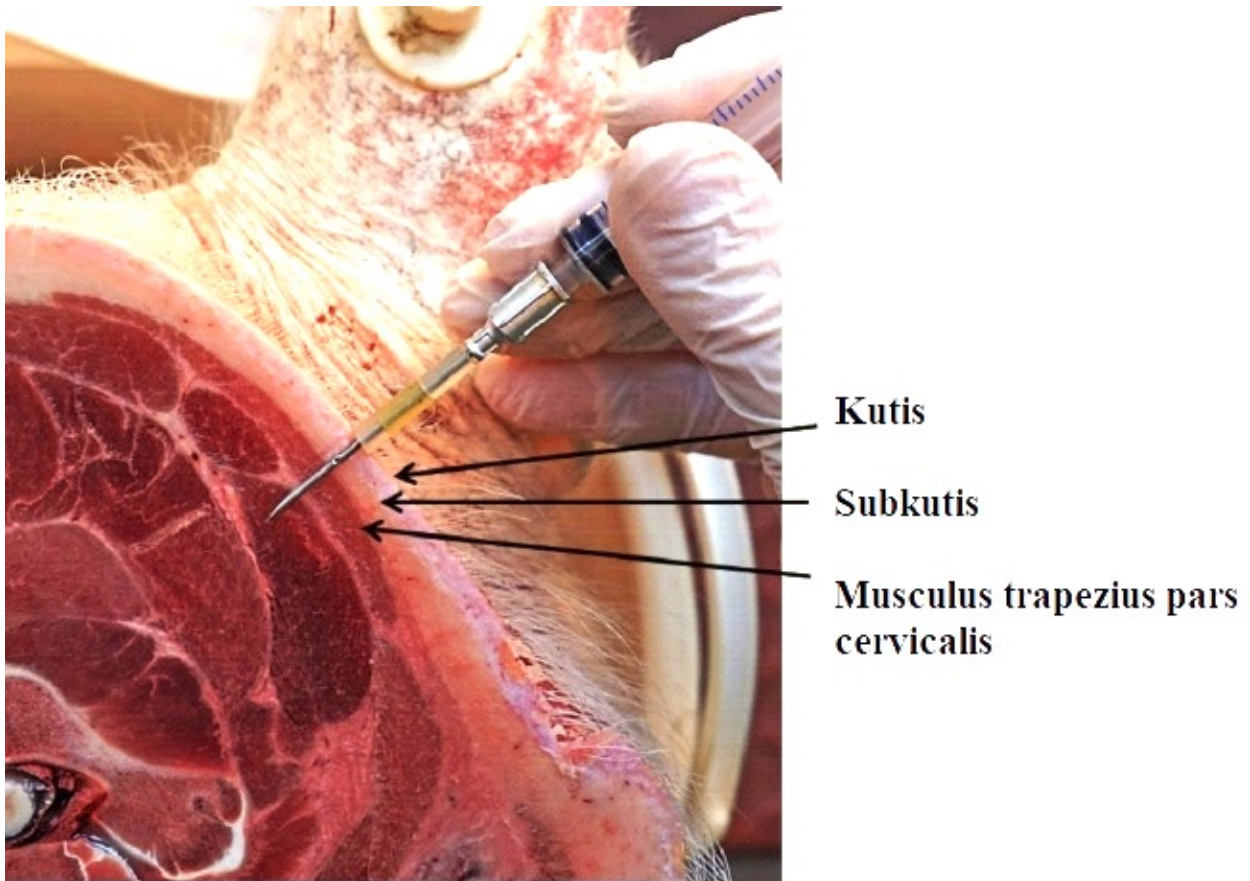


Abbildung 15: Subkutane Lokalisation der Kanülenöffnung einer Blasrohrkanüle (G 18 x 1 ½“) mit angepasster Eindringtiefe (Halsquerschnitt in Höhe C1 eines Mastläufers; Präparat vom Institut für Veterinär-Anatomie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin)

Die Punktionsstellen wurden unmittelbar rechts und links, mittig neben dem Linearschallkopf mit einem wasserfesten Farbkreuz (Edding®) markiert. Bei jedem euthanasierten Schwein wurden auf jeder Halsseite zwei Injektionen im 90°-Anstellwinkel zur Hautoberfläche durchgeführt: beim Injektionsversuch I mit einer Einwegspritze (Abb. 16), beim Injektionsversuch II mit der Sicherheitsspritze (Abb. 4, S. 7).



Abbildung 16: Subkutaninjektion mit 90° Anstellwinkel mit der Einwegspritze und -kanüle

Zur Kontrolle der Injektatlokalisation wurde als Markersubstanz 2 ml einer selbst hergestellten 10%tigen tief schwarzbraunen Eisenoxidlösung (Institut für Veterinär-Anatomie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin) für die histologische Untersuchung (Injektionsversuch I und II) appliziert. Eine subkutan zu verabreichende Wirkstoffmenge von 2 ml ist bei Schweinen eine häufige Volumendosis zur Eisensubstitution und zur Immunprophylaxe.

3.3.1. Injektionsversuch I: Vergleich von konventioneller Kanüle und Blasrohrkanüle

Beide Einwegkanülen aus Aluminium wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit in identischer Größe (18 G x 1½" = 1,2 mm Durchmesser x 40 mm Schaftlänge), mit identischem Facettenanschliff an der Kanülenspitze (Längsdurchmesser 4 mm) gewählt. Im Gegensatz zur herkömmlichen Kanüle mit hohler Spitze (B. Braun, Melsungen, Deutschland) ist bei der Blasrohrkanüle (Telinject, Dudenhofen, Deutschland) die Spitze geschlossen, dafür befindet sich 14 mm oberhalb dieser Spitze im Kanülenschaft eine kreisrunde Öffnung mit 1 mm Durchmesser. Die mittels Ultraschallgerät individuell ermittelte Kanüleneindringtiefe (mit Zehntelmillimetergenauigkeit) wurde mit Hilfe von „Silikonstoppern“

(sogenannte Verschlusssteile aus Silikon für Geschosskanülen der Firma Telinject, Dudenhofen, Deutschland), die über den Kanülenschaft bis zum Konus unverrückbar geschoben werden, exakt für jedes Tier durch Auf- oder Abrundung des Kutismesswertes millimetergenau eingestellt (Abb. 17).

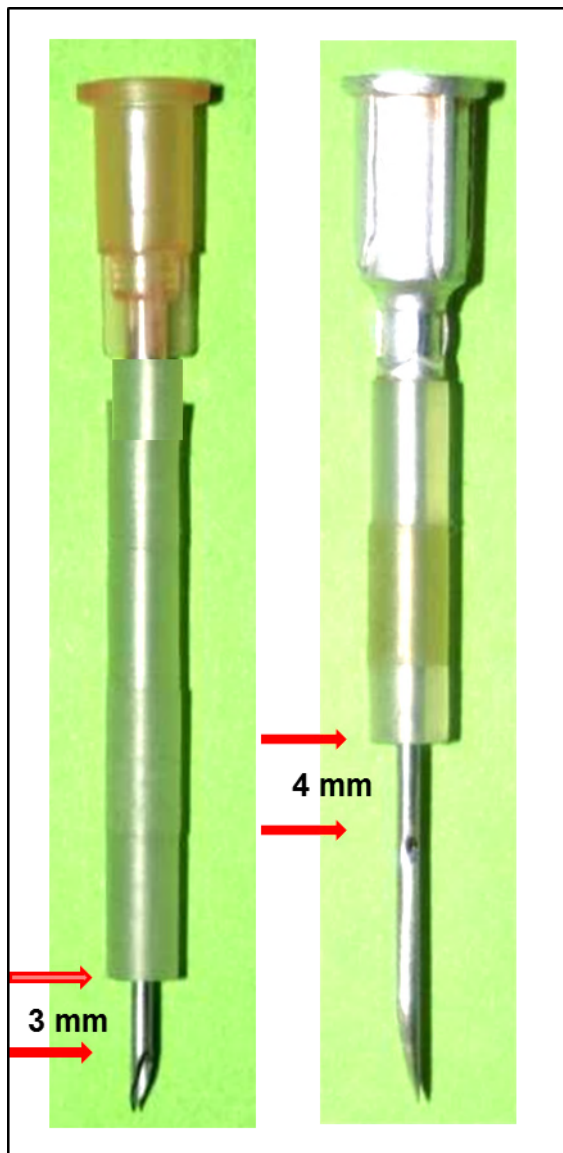


Abbildung 17: Mit Silikonstoppfern (Verschlusssteile für Blasrohrkanülen) angepasste Eindringtiefe: herkömmliche Kanüle (links), Blasrohrkanüle (rechts), beide: 18 G x 1 ½" (1,2 mm Durchmesser x 40 mm Schaftlänge)

Für die zwei Injektionen auf jeder Halsseite wurde jeweils ein Kanülentyp eingesetzt. Die Injektionslösung wurde mit einer 3 ml Einwegspritze appliziert. Auf der linken Halsseite wurden die Injektionen mit der Blasrohrkanüle durchgeführt, während auf der rechten Halsseite die Injektionen mit der herkömmlichen Kanüle durchgeführt wurden.

44 Läufer Schweine (Versuchstierbestand des Instituts für Tierernährung der Freien Universität Berlin) im Gewichtsbereich 20-25 kg standen hierfür zur Verfügung.

3.3.2. Injektionsversuch II: mit Sicherheitsspritze und Betäubungsgewehrkanüle

Nach dem vielversprechenden Ergebnis des Injektionsversuchs I sollte ein für serielle Behandlungen praxistauglicheres Injektionssystem getestet werden, das den Sicherheitsansprüchen des Anwenders, der Applikationsgenauigkeit und auch der Haltbarkeit bzw. Wiederverwendbarkeit der Kanülen besser entspricht:

Als Sicherheitsspritze kam dafür der **Safety Injector** Simcro™ Sekurus™ (Simcro, Hamilton, Neuseeland) zum Einsatz (s. Abb. 1, S. 4). Da die Eindringtiefe der zur Verfügung stehenden Kanüle (s. u.) nach Betätigen der Auslösetaste für die entsprechende Gewichtskategorie zu groß war, wurde an Stelle von Silikonstoppfen mit Hilfe einer provisorischen Gewindeschraube der Rückgleitweg des Kanülenprotektors entsprechend verkürzt, wodurch anstatt 2 ml Injektat aber nur 1 ml Injektat verabreicht werden konnten (Abb. 18).



Abbildung 18: Anpassung der Kanüleneindringtiefe (Betäubungsgewehrkanüle rechts) mittels provisorischer Gewindeschraube am Kanülenprotektor der Sicherheitsspritze (links).

In Ermangelung einer kommerziell erhältlichen „Schaftlochkanüle aus Stahl mit verschlossener Spitze im Facettenschliff“ wurde als „Provisorium“ eine Betäubungsgewehrkanüle des Typs Vario (Model K1238B; 1,5 mm Durchmesser x 20mm Schaftlänge) der Firma Telinject (Dudenhofen, Deutschland) mit geschlossener runder Kanülenspitze (Pencil-Point-Format) und 2 runden, gegenüberliegenden Öffnungen im Kanülenschaft (Durchmesser jeweils 1 mm) 8 mm oberhalb der Kanülenspitze verwendet (Abb. 18).

Anders als beim Injektionsversuch I mit individueller Bestimmung der Kanüleneindringtiefe vor jeder Injektion sollte bei diesem Versuch für die spätere Praxisanwendung überprüft werden, ob die Berechnung der durchschnittlichen Kanüleneindringtiefe aus der Stichprobe einer bestimmten Alters-/Gewichtskategorie ein akzeptables Ergebnis liefert. Dazu wurde vom optisch kleinsten, mittleren und größten Schwein dieser Gruppe der arithmetische Mittelwert der Kutisdicke berechnet und auf eine volle Stelle abgerundet. Einerseits lassen sich nur ganzzahlige Millimeteindringtiefen mit der Stellschraube einstellen, andererseits trägt die mathematische Abrundung der zu erwartenden Kompression der Kutis bei der Punktion Rechnung, die wegen der „stumpferen“ Spitze beim Pencil-Point-Schliff höher ausfallen dürfte als beim scharfen Facettenschliff.

3.3.3. Injektionsversuch III: Funktionsprüfung eines Kanülenprototyps

Nach dem positiven Resultat des Injektionsversuch II wurde der Prototyp einer „Schaftlochkanüle aus Stahl mit verschlossener Spitze mit Facettenschliff“ in der Praxis mit dem Schwerpunkt auf Hautperforationseigenschaft und Haltbarkeit/Wiederverwendbarkeit bei seriellen Injektionen getestet:

Der von der Firma Telinject (Dudenhofen, Deutschland) hergestellte Prototyp hat eine geschlossene Spitze mit Facettenschliff, deren Längsdurchmesser wie bei den herkömmlichen Kanülen 4 mm beträgt. Der Kanülenkopf besteht aus einem Luer-Lock-Anschluß. Der Kanülenspitzenabstand der zwei gegenüberliegenden Kanülenöffnungen im Schaft mit einem Durchmesser von 1 mm beträgt 6 mm. Der Prototyp wurde zunächst mit einem Kanülendurchmesser von 2 mm und einer Schaftlänge von 20 mm hergestellt, um ihn, mit entsprechender Anpassung an die Kanüleneindringtiefe durch Silikonstopper, sowohl an Ferkeln bzw. Läuferschweinen als auch ohne Silikonstopper an Sauen bei medizinisch indizierten Subkutaninjektionen testen zu können (Abb. 19).

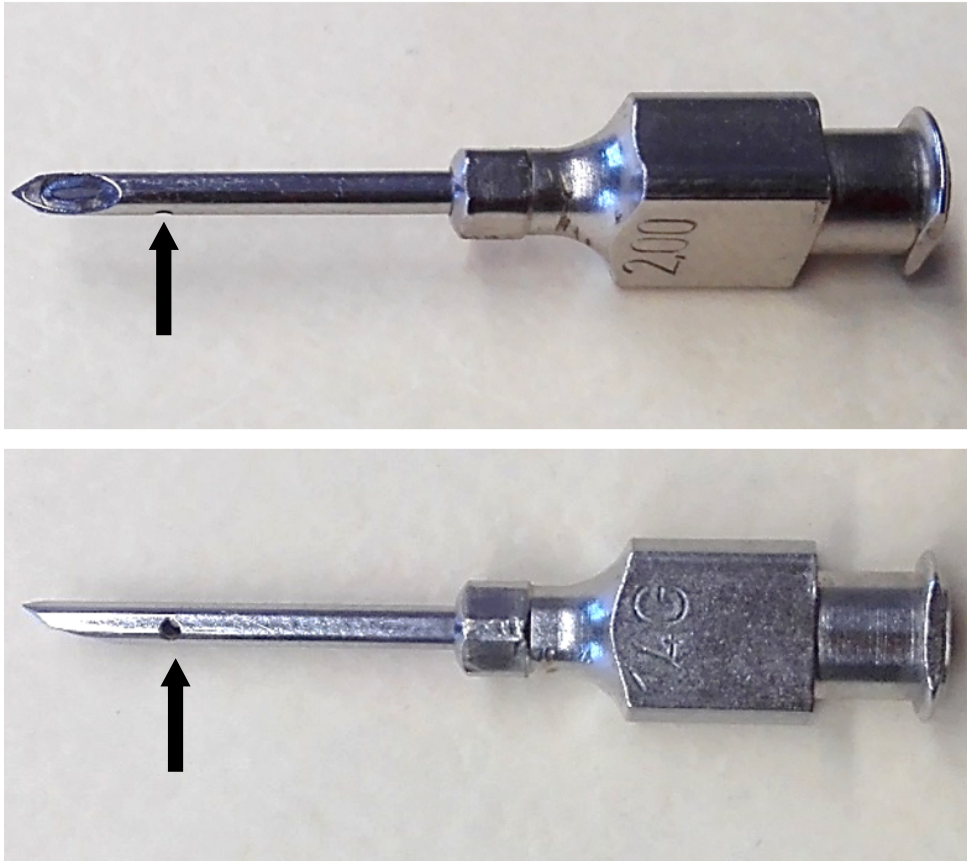


Abbildung 19: Kanülenprototyp von Telinject (14 G; 2 x 20 mm) mit Facettenschliff der geschlossenen Kanülenspitze und zwei gegenüberliegenden Öffnungen (Pfeil) im Kanülenschaft

Die Subkutaninjektionen wurden an 236 Absetzferkeln bzw. Läufern eines Erzeugerbetriebes (3-14 kg Körpergewicht) im Rahmen einer Nachbehandlung wegen Eisenmangelanämie mit 2 ml Ursoferran® (Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) durchgeführt.

Dabei wurde die Kanüleneindringtiefe wieder mit Silikonstoppfern den per Ultraschall ermittelten Hautdicken der unterschiedlichen Gewichtskategorien aus den Injektionsversuchen I und II angepasst. Die Injektion wurde seitlich am Hals, kaudal des Ohres am Übergang von behaarter zu unbehaarter Haut durchgeführt.

Bei den 5 Sauen war keine Anpassung nötig, da die Kanüleneindringtiefe (oberhalb der Kanülenöffnungen) von 10 mm (durchschnittliche Kutisdicke bei Sauen) der Kanülenfreigabe (Rückgleitweg des Protectors) entsprach. Die Tiere wurden zweimal im Abstand von 10 Tagen mit jeweils 8 ml Ivomec S® (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland) gegen Räude behandelt, jeweils 4 ml pro Halsseite (zweimaliges Abdrücken von 2 ml mit der Sicherheitsspritze).

Wegen des Pilotcharakters dieses Injektionsversuches, bei dem es mehr um die Beurteilung der Perforationseigenschaften und um die Haltbarkeit des Kanülenprototyps ging, wurde auf

eine histologische Untersuchung der Injektatlokalisation verzichtet. Dennoch wurde die deutliche Ausprägung einer Quaddel mit ausgewertet (Abb. 20).



Abbildung 20: Quaddel bei einem Absetzferkel nach Injektion mit dem Kanülenprototyp von Telinject (2 x 20 mm) mit Facettenschliff und 2 Öffnungen im Kanülenschaft. Die Quaddel wurde zur besseren Visualisierung schwarz umrandet.

3.4. Histologische Kontrolluntersuchung zur Injektionslokalisation

Schon mit dem Auge konnte am präparierten Gewebestück (Abb. 21 a) sowie den noch ungefärbten Gewebeschnitten an Hand der Eisenoxidfärbung die Ansammlung größerer Mengen Kontrastmittel erkannt und den Schichten der Subkutis bzw. der Muskulatur zugeordnet werden (Abb. 21 b). Da aber bei den makroskopisch als „erfolgreich“ beurteilten Subkutaninjektionen eine minimale intramuskuläre Injektion nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte (Abb. 22), wurden die Gewebeschnitte für eine objektivere Auswertung histologisch untersucht (Goldstandardmethode).

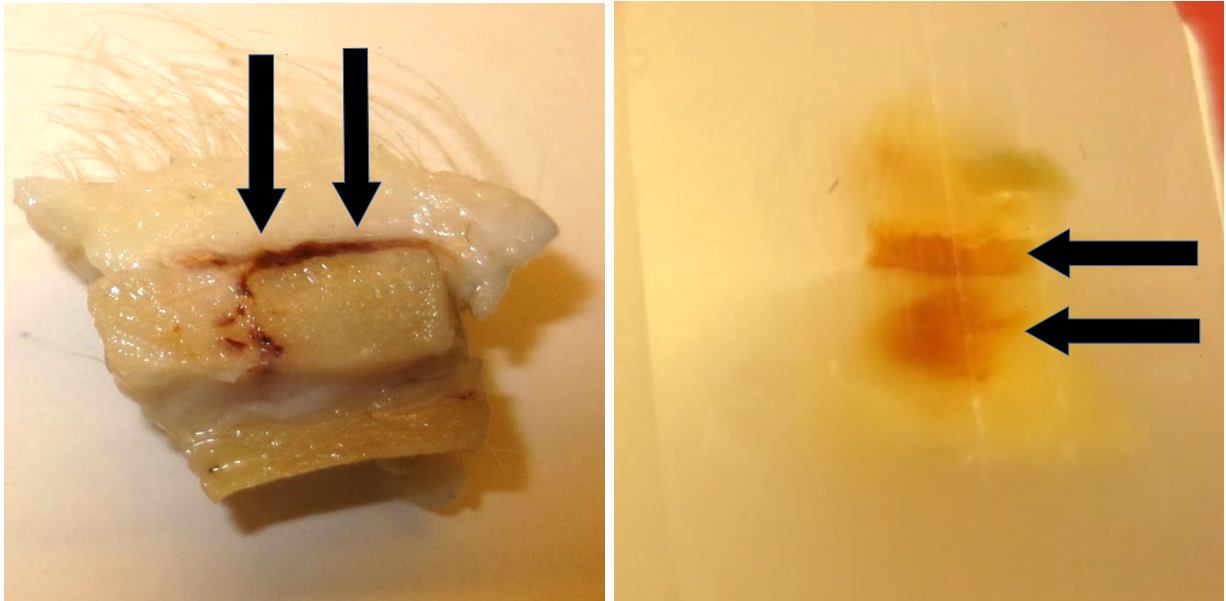


Abbildung 21 a (links): Gewebestück (Haut und Subkutangewebe einschließlich Muskel) mit minimaler intramuskulärer Farbinfiltration im Stichkanalbereich (Pfeil) nach Applikation von Eisenoxid-Lösung mittels Blasrohrkanüle.

Abbildung 21 b (rechts): Im Paraffinblock eingebettetes Gewebeschnittpräparat mit subkutaner und intramuskulärer Ansammlung der Eisenoxid-Lösung (Pfeile) nach Applikation mit herkömmlicher Kanüle.

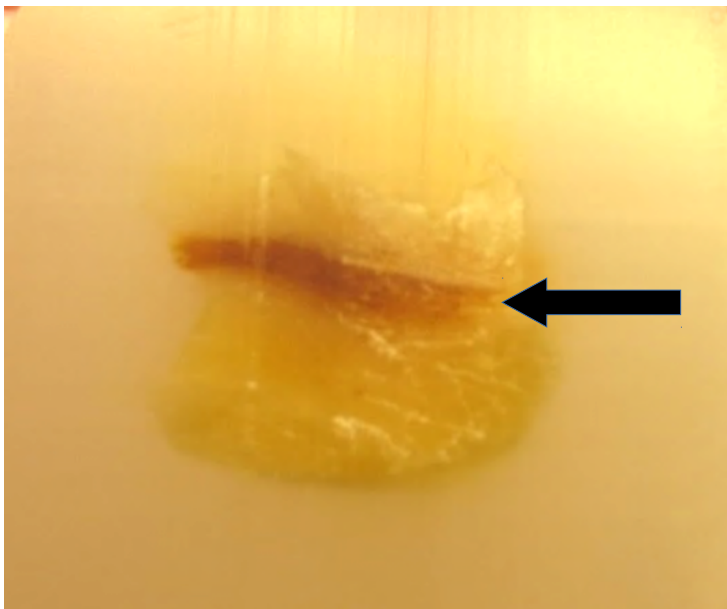


Abbildung 22: Im Paraffinblock eingebettetes Gewebeschnittpräparat mit (erfolgreicher?) subkutaner Injektion nach Applikation von Eisenoxid-Lösung durch die Betäubungsgewehrkanüle.

3.4.1. Gewebeprobenentnahme

Die Injektion fand mittig in der auf der Hautoberfläche mittels Edding® markierten Fläche statt. Der Injektionsbereich wurde unmittelbar nach der Injektion mitsamt dem anliegenden Muskel entnommen und in 4%ige gepufferte Formaldehydlösung gelegt, wobei die Maße der Gewebestücke ca. 2,5 x 2,5 x 3 cm betragen. Die Gewebestücke wurden unter Sichtkontrolle auf ca. 1,5 x 1,5 x 1,5 cm verkleinert, ohne das Injektionsgebiet anzuschneiden.

3.4.2. Probenbearbeitung

Nach zweitägiger Fixierung in 4%iger gepufferter Formaldehydlösung im Kühlschrank und darauffolgender Entwässerung mit Äthanol wurden die Gewebestücke in Paraffin eingebettet. Mit dem Schlittenmikrotom Jung Histoslid 2000 R (Jung, Heidelberg, Deutschland) wurden 8-10 µm dicke Paraffinschnitte angefertigt, welche auf Objektträger aufgezogen wurden. Die Schnittrichtung verlief senkrecht zur Hautoberfläche. Hierbei wurde darauf geachtet, dass Anschnitte aus unterschiedlichen Lokalisationen des Injektionsortes ausgewählt wurden (Brotlaibtechnik), um zu vermeiden, dass nur randständige Markersubstanzansammlungen wie z. B. im Stichkanalbereich des Muskels (s. Abb. 21 a, S. 36) für die Auswertung genutzt werden. Pro Injektionsstelle wurden zirka 200 Schnitte angefertigt, von denen nach dem Zufallsprinzip pro Ebene 2 bis 3 Schnitte auf einen beschichteten Objektträger gezogen wurden. Es wurden pro Injektionsstelle ca. 10 Objektträger angefertigt.

An den 8-10 µm dicken Paraffinschnitten kam zunächst eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.) (BÖCK, 1989) zur Anwendung.

Da sich im Laufe der Auswertung herausstellte, dass durch die H.E.-Färbung geringgradige Eisenoxidansammlungen im Gewebe nur schwer von der Färbung mit Eosin zu unterscheiden waren, wurden die Schnitte zur besseren Beurteilung des injizierten Eisenoxids zusätzlich ungefärbt betrachtet, wobei die Gewebezellen nur schemenhaft graudurchscheinend zu erkennen waren, während sich injiziertes Eisenoxid deutlich rot-braun darstellte.

3.4.3. Gewebeschnittauswertung

Zur histologischen Untersuchung der Schnitte wurde ein Lichtmikroskop des Typus Olympus CHT (Olympus GmbH, Hamburg, Deutschland) genutzt. Alle Gewebeschnitte, auch die, die bereits makroskopisch als intramuskuläre Fehlinjektionen beurteilt wurden, wurden in zwanzigfacher, fünfzigfacher und 200-facher Vergrößerung und zur Absicherung nochmals in 400-facher Vergrößerung beurteilt. Während bei 20- und 50-facher Vergrößerung die einzelnen Hautschichten und die Ausdehnung des Injektats beurteilt wurden, konnte bei 200-

facher und 400-facher Vergrößerung die Verteilung des Injektats zwischen den Matrixkomponenten beurteilt werden; insbesondere die Ablagerungen des Eisenoxids an das Endomysium, das Perimysium internum, das Perimysium externum oder das Epimysium. Zur besseren Vergleichbarkeit und genaueren Identifikation der Lokalisation der Eisenoxidansammlung im Gewebe wurden sowohl die gefärbten, als auch die ungefärbten Schnitte mikroskopisch betrachtet.

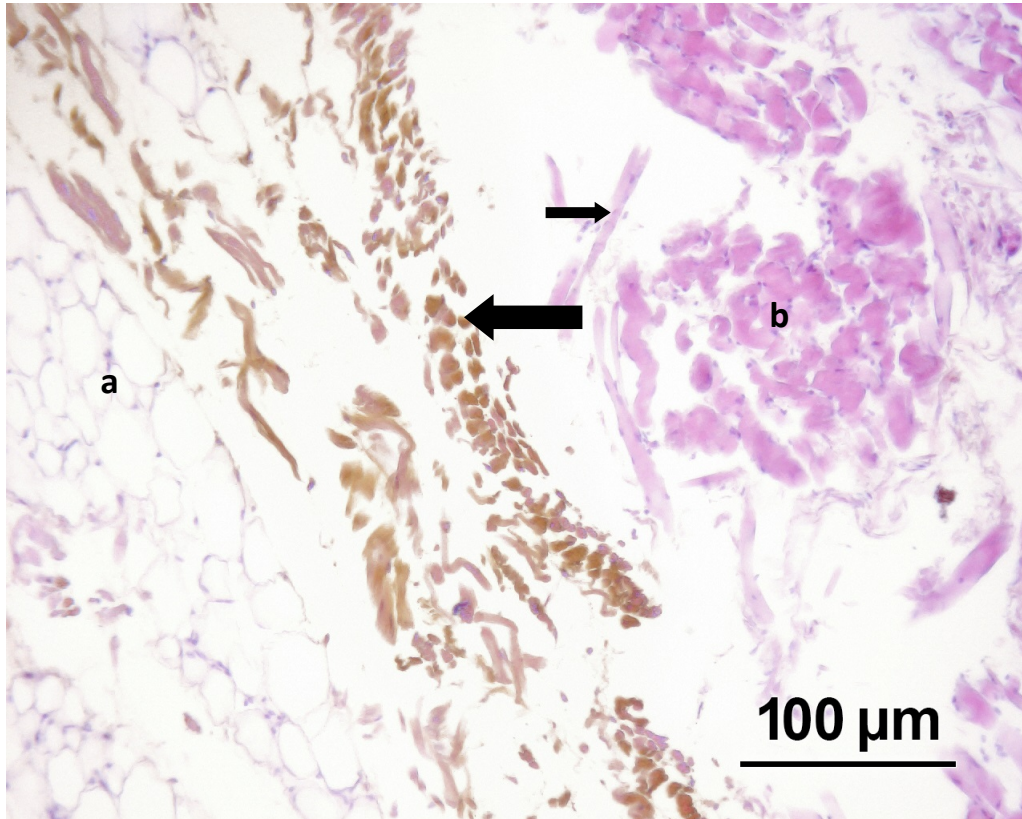


Abbildung 23: Eisenoxidanlagerungen (rotbraun) im subkutanen Fettgewebe (großer Pfeil), keine Eisenoxidanlagerung am Endomysium (kleiner Pfeil): subkutane Injektion (Histologie HE x 200), a: subkutanes Fettgewebe, b: Skelettmuskelgewebe

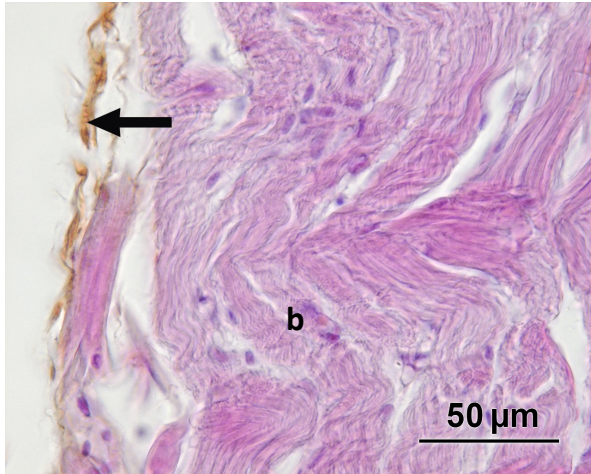


Abbildung 24 (links): Eisenoxidanlagerungen am Endomysium (Pfeil): intramuskuläre Fehlinjektion (Histologie HE x 200), b: Skelettmuskelgewebe

Abbildung 25 (rechts): Eisenoxidanlagerungen am Perimysium internum (großer Pfeil) und am Endomysium (kleiner Pfeil): intramuskuläre Fehlinjektion (Histologie HE x 400), b: Skelettmuskelgewebe

b

3.5. Statistik

Da die Prüfung der sonographisch und kutimetrisch ermittelten Messwerte keine Normalverteilung ergab, wurden für die deskriptive Statistik als Kennzahlen der Median, das erste und dritte Quartil, sowie der Minimum- und Maximumwert angegeben. Prozentwerte wurden für die relativen Häufigkeiten bei den Injektionsversuchen (Trefferquote) verwendet. Für die analytische Statistik wurden als nichtparametrische Methoden der Mann-Whitney-U Test bzw. der Kruskal-Wallis Test für den Vergleich der Hautmessergebnisse nach unterschiedlichen Kriterien (z.B. Geschlecht, Altersgruppen) und für den Vergleich der beiden Messmethoden (Sonographie und Kutimetermessung) der Bland-Altman Test (Messwertdifferenz versus Messwertdurchschnitt) verwendet.

Häufigkeitsvergleiche bei den Injektionsversuchen wurden mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt. Bei zweiseitiger Testdurchführung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Graph Pad Prism 7 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Graphische Darstellungen in Form von Boxplots (5% bis 95% Quantil) oder Punktediagrammen (Bland-Altman-Plot) wurden mit dem gleichen Programm erzeugt, Säulendiagramme (relative Häufigkeiten) und ggf. Hilfslinien (Durchschnittswerte, Konfidenzgrenzen) mit dem Programm Powerpoint (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Ultraschallmessung Kutis

4.1.1. Messung ohne und mit Vorlaufstrecke

Die sonographische Doppelmessung der Kutis (Epidermis + Dermis) bei 57 Tieren (Gewichtsguppe von 1 bis 30 kg) auf der rechten und linken Halsseite (insgesamt 114 Messungen) ergab mit Vorlaufstrecke (Silikonschuh) einen Median von 2,5 mm und ohne Vorlaufstrecke einen Median von 2,5 mm (Abb. 26). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Daher wurden die Folgemessungen ohne Vorlaufstrecke direkt auf der Haut durchgeführt.

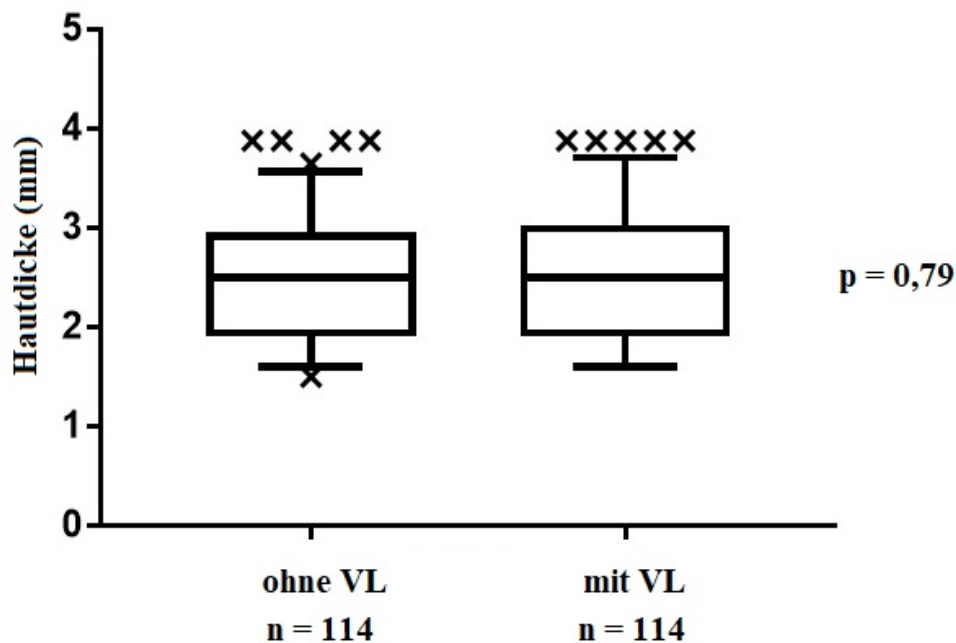


Abbildung 26: Sonographische Kutisdickenmessung mit und ohne Vorlauf (VL).

4.1.2. Halsseite und Geschlecht

Bei den gleichen Studientieren gab es signifikante Geschlechtsdifferenzen ($p = 0,0007$), während sich die Hautdicke auf beiden Halsseiten eines Geschlechts nicht signifikant voneinander unterschieden (Tab. 3).

Der Drift liegt im Zehntelmillimeter-Bereich und ist im Hinblick auf die Einstellung der Eindringtiefe der Kanüle zu vernachlässigen, da diese nur auf ganze Millimeter genau eingestellt werden kann.

Tabelle 3: Sonographische Kutisdickenmessung nach Halsseite und Geschlecht

Kenngröße	Rechte Halsseite, männlich	Linke Halsseite, männlich	Rechte Halsseite, weiblich	Linke Halsseite, weiblich	männlich	weiblich
Anzahl	41	41	16	16	82	32
Median	2,6	2,6	2,2	2,2	2,6	2,2
1. Quartil	2,1	2,1	1,875	1,875	2,1	1,9
3. Quartil	3,13	3,2	2,45	2,425	3,2	2,4
Minimum	1,6	1,5	1,6	1,6	1,5	1,6
Maximum	3,9	3,9	3,1	3,1	3,9	3,1

4.1.3. Rasse

Die Untersuchung der Hautdicke von 68 männlichen Läuferschweinen (Gewichtsguppe 1 bis 30 kg) ergab bei der Rassekreuzung DU x LW (Median 3,7 mm) eine signifikant höhere Hautdicke als bei der Rassenkreuzung L x PI (Median 3,0 mm) und LW x L x PI (Median 3,1 mm), (Abb. 27).

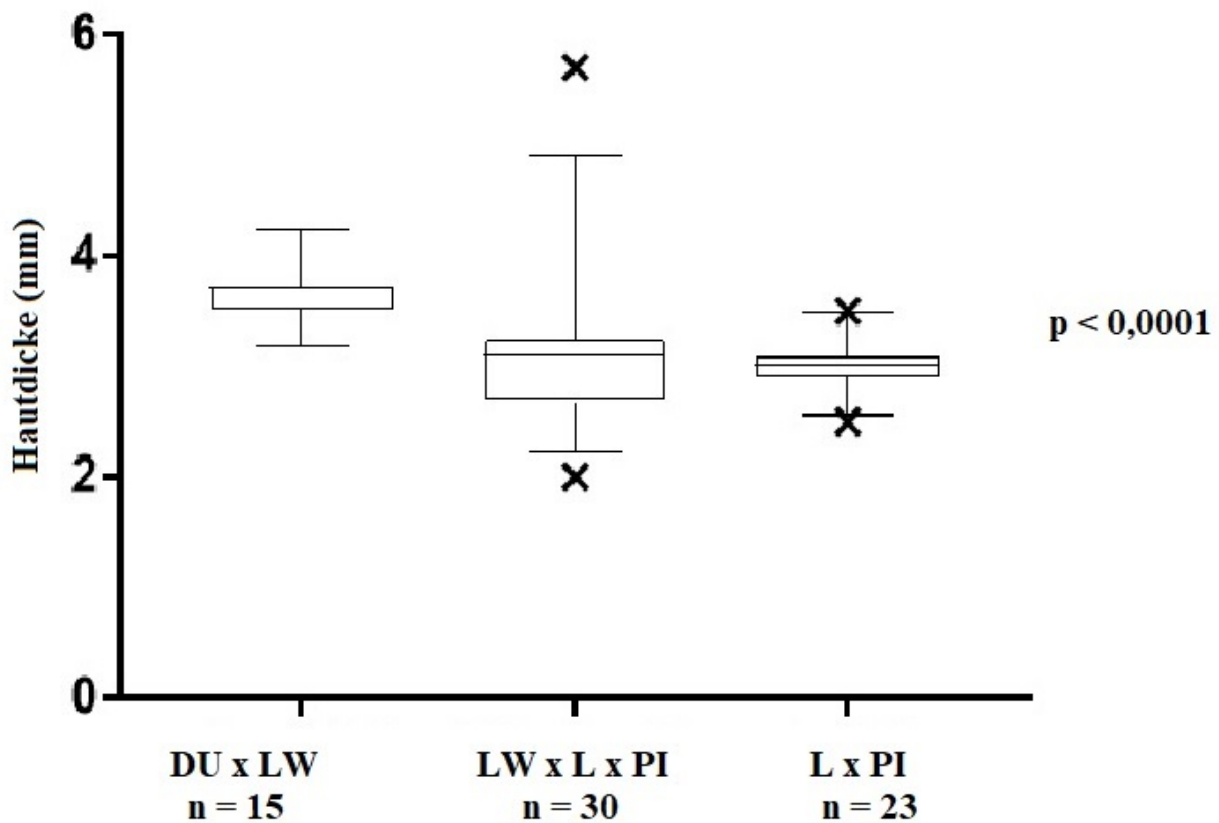


Abbildung 27: Sonographisch ermittelte Kutisdicken verschiedener Rassen.

4.1.4. Alters-/Gewichtsgruppe

Zur Altersklassendifferenzierung wurden bei insgesamt 236 männlichen und weiblichen Tieren jeweils rechts die Kutisdicke ermittelt: Die Kutismediane betragen in der Altersgruppe der Saugferkel 1,9 mm, bei den Aufzuchtferkeln 2,6 mm, bei den Läufer Schweinen 3,0 mm, bei den Mast Schweinen 6,2 mm und bei den Sauen 10,2 mm. Alle Altersgruppen unterschieden sich hoch signifikant voneinander ($p < 0,001$), (Abb. 28).

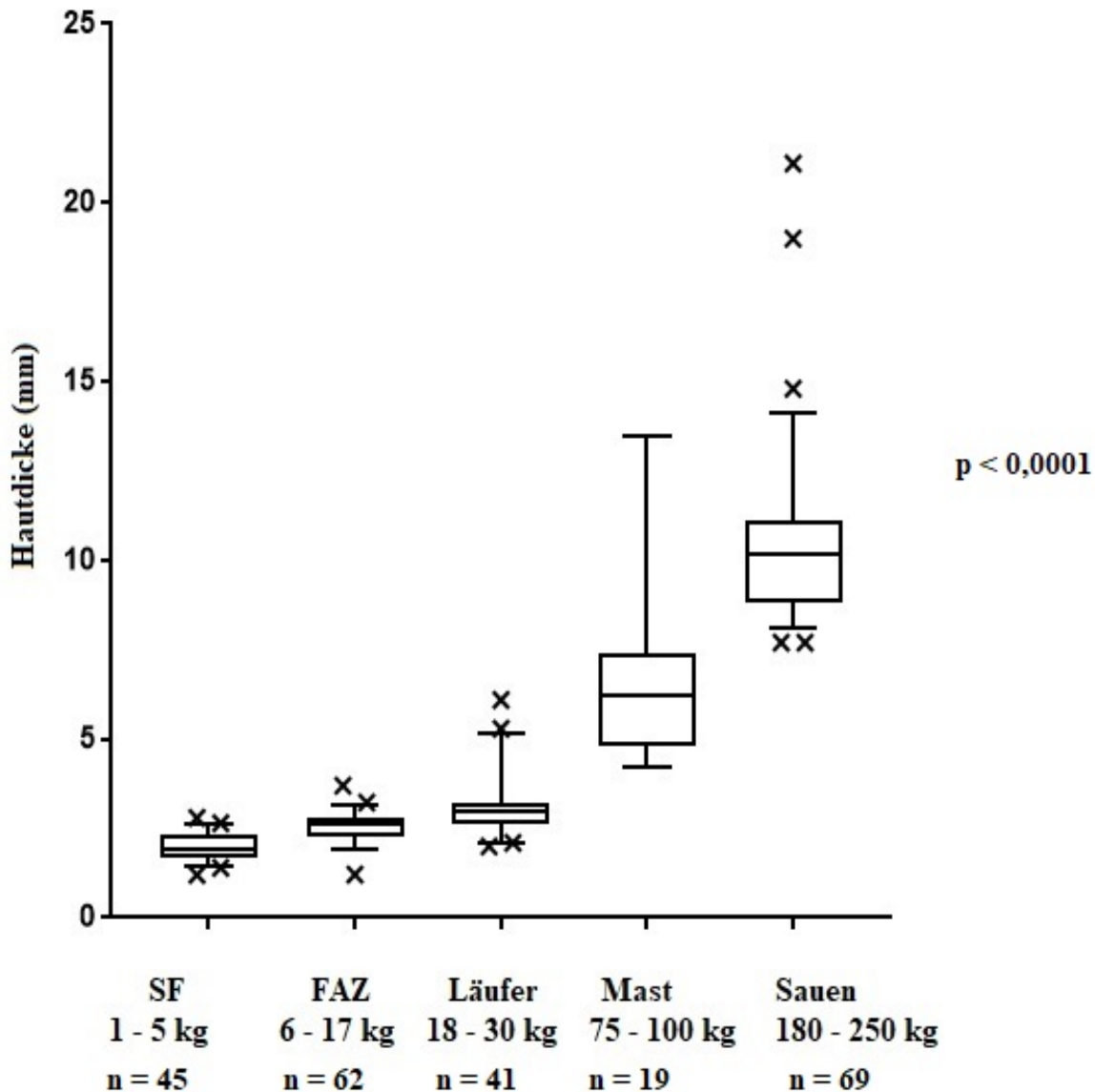


Abbildung 28: Sonographisch ermittelte Kutisdicken nach Altersgruppen.

4.1.5. Ultraschallmessung Subkutis

Bei den gleichen Schweinen betragen die Subkutismediane in der Altersgruppe der Saugferkel 0,8 mm, bei den Aufzuchtferkeln 0,9 mm, den Läufer Schweinen 2,0 mm, bei den Mastschweinen 3,4 mm und bei den Sauen 6,2 mm. Signifikante Unterschiede gab es zwischen den Aufzuchtferkeln, den Mastschweinen und den Sauen. ($p < 0,0001$; Abb. 29), während die Subkutisdicke der Saugferkel und der Absetzferkeln keine signifikanten Unterschiede aufwies ($p = 0,6343$).

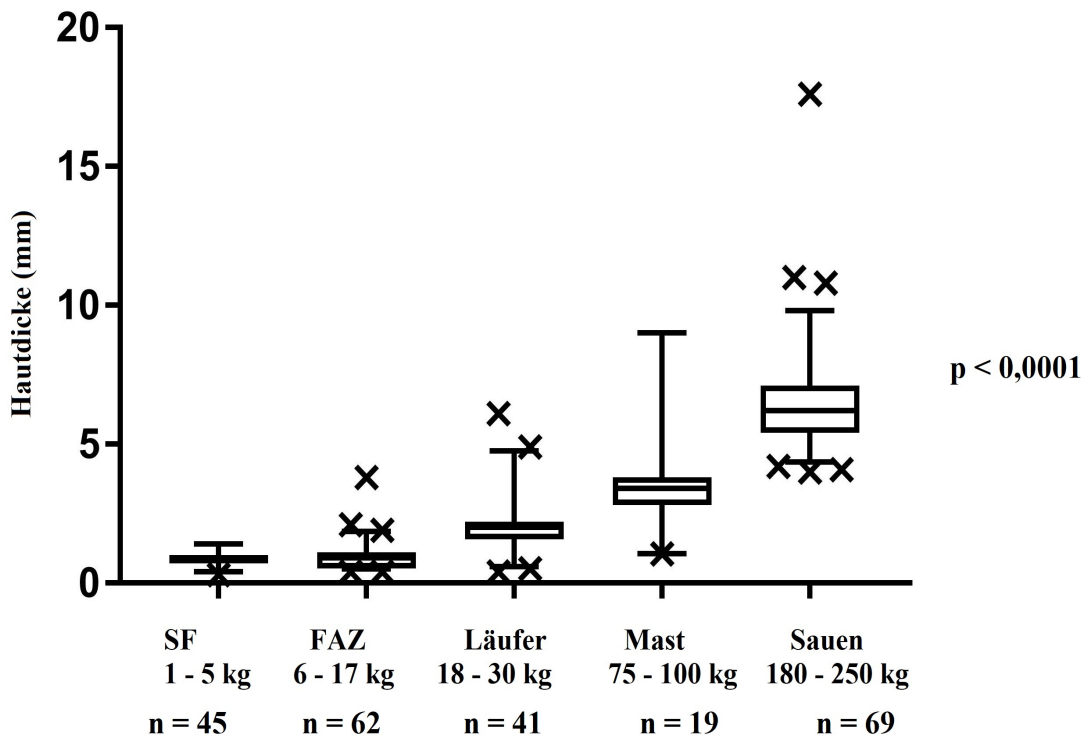


Abbildung 29: Sonographisch ermittelte Subkutisdicken nach Altersgruppen.

4.2. Kutimetermessung

Die halbierten Hautfaltenmesswerte als indirektes Maß für die Hautdicke unterschied sich bei den gleichen Saugferkeln ($n = 45$) mit einem Median von 1,9 mm signifikant von den Läufer Schweinen ($n = 45$) mit einem Median von 3,2 mm ($p < 0,001$).

4.3. Messmethodenvergleich

Bei 412 Messwertpaaren der untersuchten Schweine in den Altersgruppen Saugferkel bis Läufer Schweine betrug die durchschnittliche Messwertdifferenz zwischen Kutimetermessung und Ultraschallmessung 0,1 mm.

Die Referenzgrenzen (95%-Quantile) reichen von 1,1 mm bis 1,0 mm (Abb. 30).

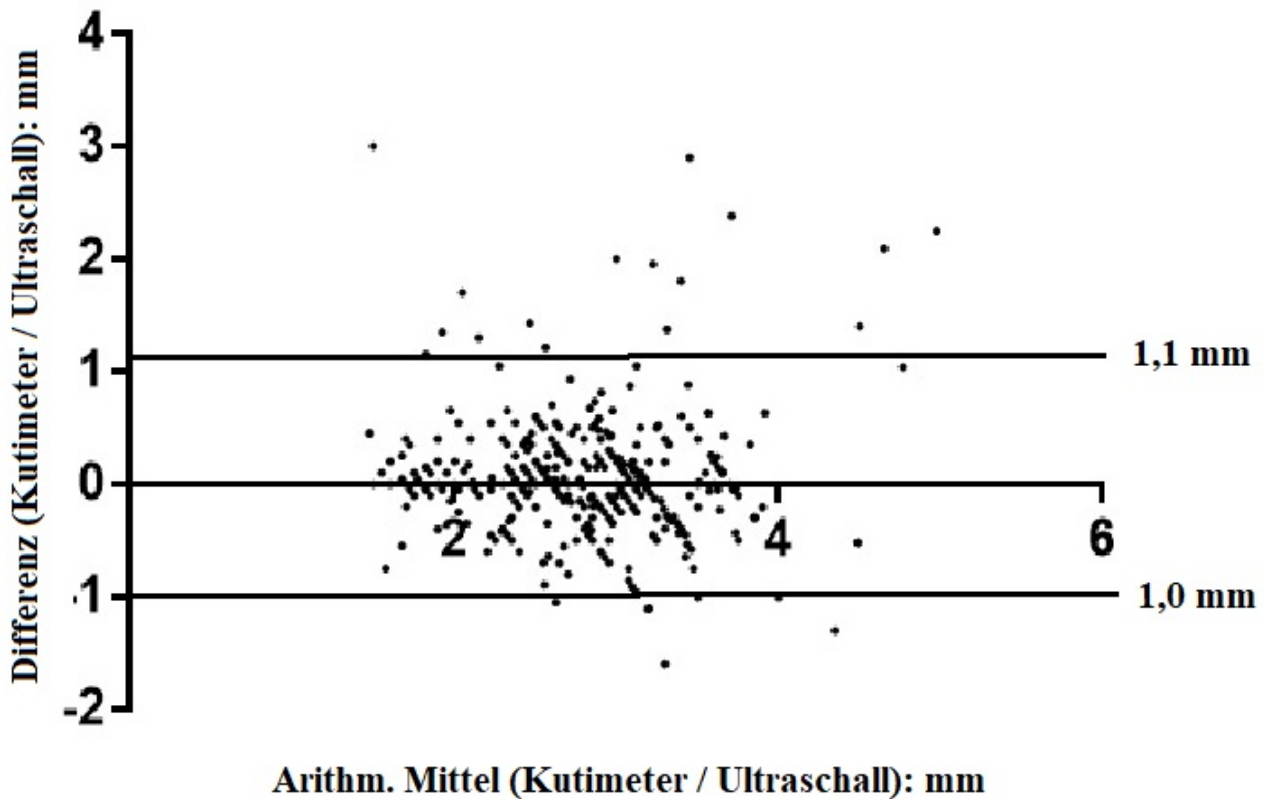


Abbildung 30: Kutimeter- und Ultraschallmessung von 81 Messwertpaaren mittels Bland-Altman-Analyse mit 95%-Grenzen und Messwertdifferenz (\bar{X}).

4.4. Injektionsversuch I

Bei 44 Läufern (20-25 kg Körpergewicht) mit 88 Injektionen pro Kanülentyp wurde auf der Grundlage der individuell-sonographischen Hautmessung die Kanüleneindringtiefe oberhalb der Kanülenöffnung durch Aufrundung bzw. Abrundung des Messwertes auf 3 mm oder auf 4 mm adjustiert. Bei Injektion mit der konventionellen Kanüle stellte sich die Quaddel in runder Form (Abb. 31) bei der Blasrohkanüle in länglicher Form dar (Abb. 32).

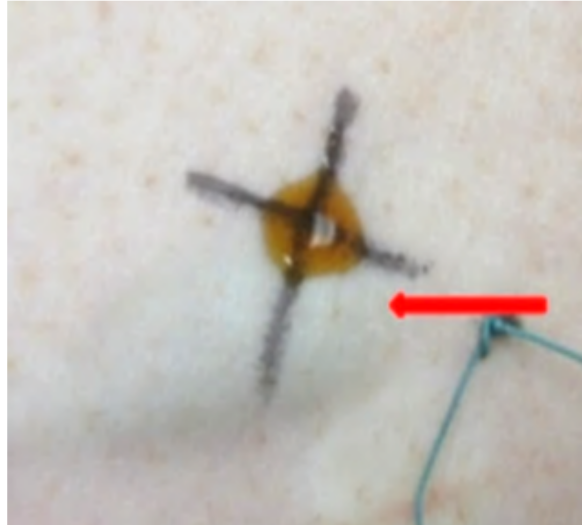
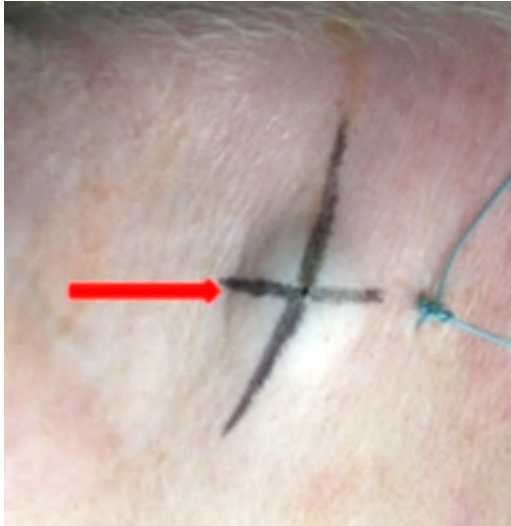


Abbildung 31 (links): Runde Quaddel nach Injektion mit konventioneller Kanüle.

Abbildung 32 (rechts): Längliche Quaddel nach Injektion mit Blasrohrkanüle

Nach **makroskopischer Beurteilung** der Gewebestücke und der Paraffinschnitte waren mit konventioneller Kanüle (apikale Öffnung) 48% und mit Blasrohrkanüle (seitliche Öffnung) 89% der Injektionen subkutan appliziert. Die Mehrzahl der Fehl-injektionen war bei den konventionellen Kanülen (apikale Kanülenöffnung) überwiegend intramuskulär. Bei den Blasrohrkanülen (geschlossene Kanülenspitze) waren die Fehl-injektionen nur partiell intramuskulär durch Einsickerung der Farblösung in den durch die geschlossene Kanülenspitze verursachten Stichkanal im M. trapezius pars cerv. (s. Abb. 21 a, S. 36).

Nach der **histologischen Beurteilung** der Gewebeschnitte waren weniger Injektionen ausschließlich subkutan lokalisiert, d. h. bei der konventionellen Kanüle 47%, bei der Blasrohrkanüle 77% ($p < 0,001$, Abb. 33).

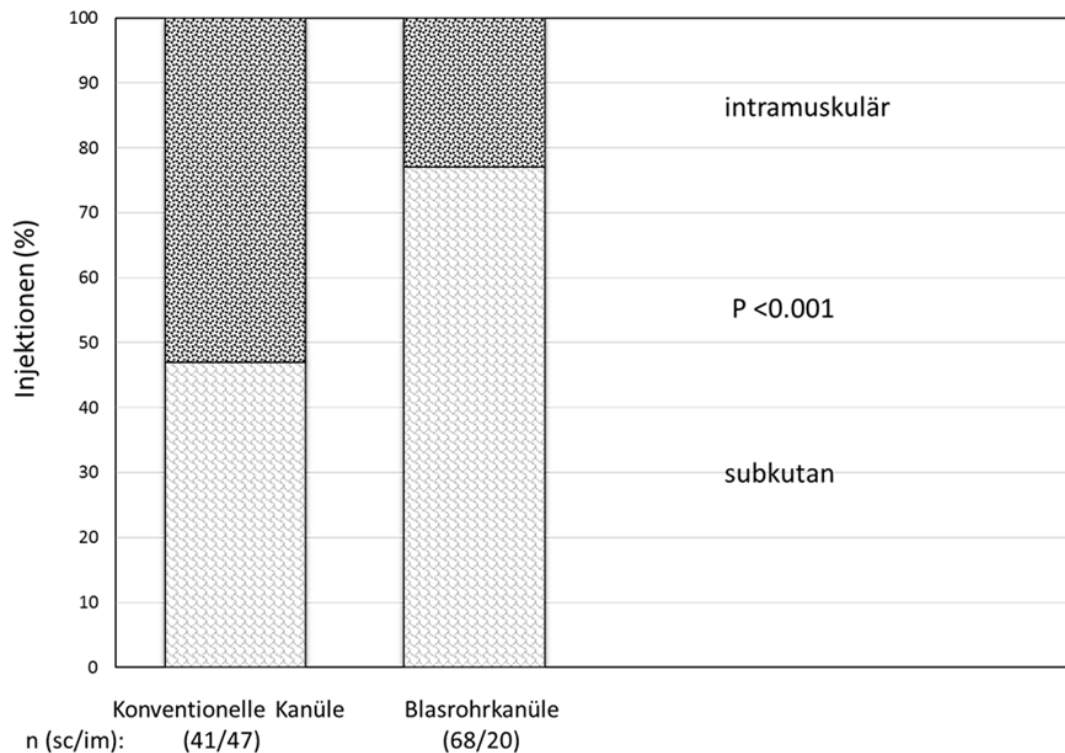


Abbildung 33: Injektionsversuch I (Histologie): Anteil erfolgreicher Subkutaninjektionen und partieller Intramuskulärintjektionen (bei der Blasrohrkanüle im Stichkanalbereich)

4.5. Injektionsversuch II

Bei der Auswahl von drei aus 51 Läuferschweinen (18 bis 26 kg) nach der Körpergröße wog das kleinste Tier 18 kg, das Mittelgroße 21 kg und das Größte 26 kg. Die individuell-sonographisch gemessenen Hautdicken dieser drei Läufer ergaben ein arithmetisches Mittel von 3,3 mm. Durch Abrundung wurde die Kanüleneindringtiefe für alle Läufer dieser Versuchsgruppe auf 3 mm angepasst. Jede Injektion hinterließ eine rundliche Quaddel.

Nach **makroskopischer Beurteilung** waren 93% der Injektate unter Verwendung der Sicherheitsinjektionsspritze mit Betäubungsgewehrkanüle subkutan lokalisiert. Als Fehl injektionen wurden wieder partiell intramuskuläre Einsickerungen von Injektatlösung in den Stichkanal beobachtet. Nach der **histologischen Beurteilung** war mit 92% erfolgreichen Subkutaninjektionen die Trefferquote signifikant höher ($p < 0,01$) als unter Verwendung einer Einwegspritze mit Blasrohrkanüle (77%) aus dem Injektionsversuch I (Abb. 34).

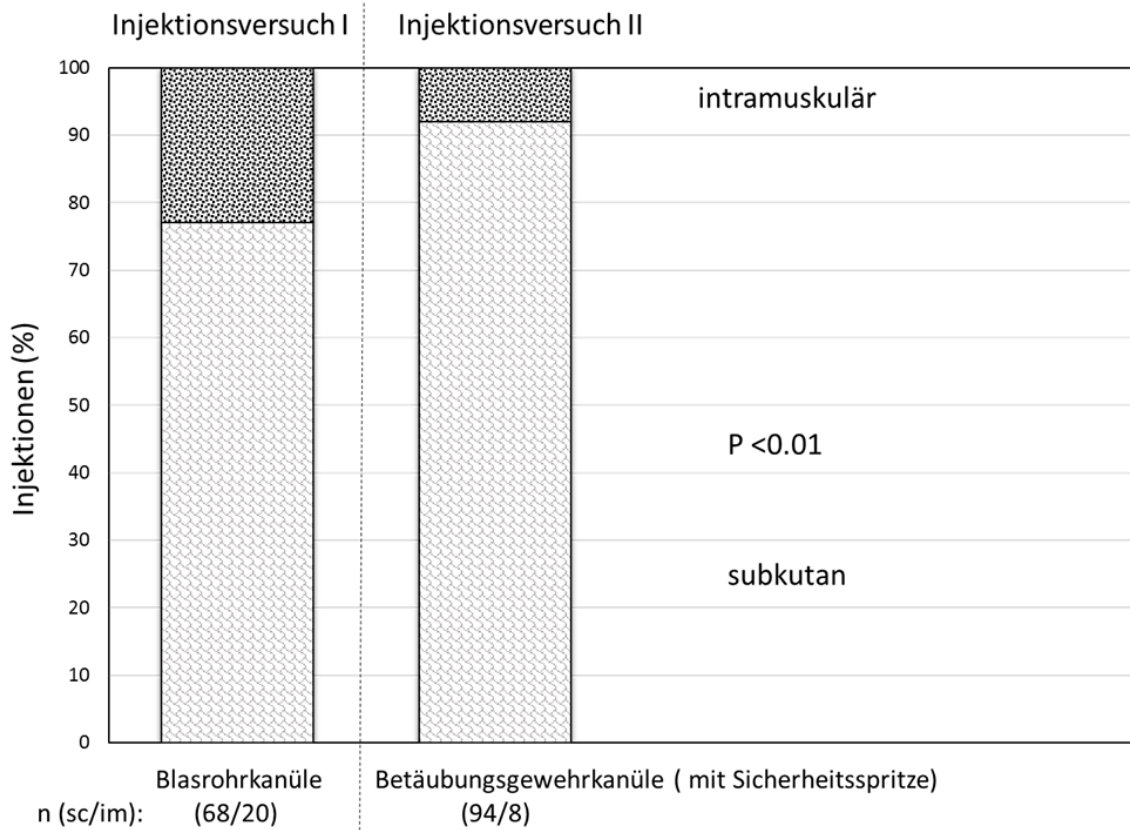


Abbildung 34: Vergleich Injektionsversuch I und II (Histologie): Anteil erfolgreicher Subkutaninjektionen und partieller Intramuskulärlinjektionen (im Stichkanalbereich)

Bei den 8 % partiell intramuskulären Fehlinjektionen im Stichkanalbereich (maximal 8 mm) des M. trapezius pars cerv. fanden sich Eisenoxidspuren im Fettgewebe, unterhalb des Epimysiums (2%), am Perimysium (5%) und am Endomysium (1%).

4.6. Injektionsversuch III

Basierend auf dem Ergebnis der sonographischen Hautdicke nach Alters-/Gewichtskategorien (s. Abb. 27, S. 42) wurden zur subkutanen Anämie(nach)behandlung von 236 Aufzuchtieren in einem Erzeugerbetrieb die Eindringtiefe des Kanülenprototyps auf 2 mm (Ferkel bis 5 kg) und auf 3 mm für Absetzferkel/Läufer (bis 14 kg) eingestellt. Auch noch nach insgesamt 236 Injektionen mit einer einzigen Prototypkanüle ließ sich die Haut leicht perforieren. Die Kanüle zeigte makroskopisch keine Beschädigungen in Form von Schaftverbiegungen oder Widerhaken an der Kanülenspitze. 98% der Eisendextraninjektate hinterließen eine deutlich sichtbare Quaddel (Tab. 4; s. auch Abb. 20, S. 35).

Tabelle 4: Ergebnisse des Feldversuchs mit dem Kanülenprototyp bei Saug- und Absetzferkeln nach subkutaner Eiseninjektion.

Tiergewicht in kg (Ferkel / Absetzferkel)	Anzahl der durchgeführten Injektionen	Quaddelbildung (%)
3	34	100
4	64	96,9
5	54	100
6	52	98,1
7	5	100
8	21	95,2
10	3	100
12	2	100
14	1	100

Zur Räudebehandlung von 5 Sauen aus dem Klinikbestand (je 4 ml Wirkstoff pro Halsseite; Wiederholungsbehandlung nach 10 Tagen) musste die Prototypkanüle nicht angepasst werden, da bei zurückgezogenem Kanülenprotector die Kanüleneindringtiefe (oberhalb der Kanülenöffnung) 10 mm betrug, entsprechend dem Ergebnis der sonographischen Kutismessung (s. Abb. 28, S. 43).

Auch diese Kanüle war nach 20 Injektionen immer noch scharf und makroskopisch unbeschädigt. Die 4 ml Injektat hinterließen in allen Fällen eine sichtbare Quaddel (100 %), das zähflüssige Medikament ließ sich ohne Widerstand applizieren.

Beide gebrauchten Prototypkanülen ließen im Vergleich zu einer fabrikneuen, ungenutzten Prototypkanüle auch unter dem Mikroskop (9,7-fache Vergrößerung) weder an der Kanülenspitze (Abb. 35 a) noch an den Rändern des Facettenschliffs Verwerfungen erkennen (Abb. 35 b).

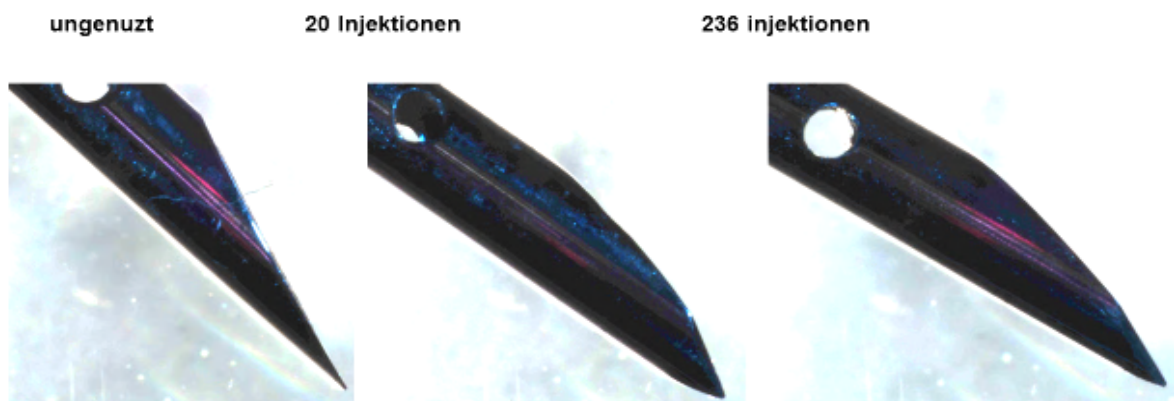
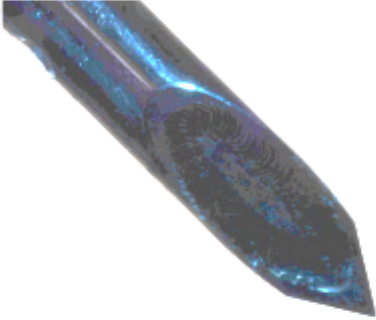
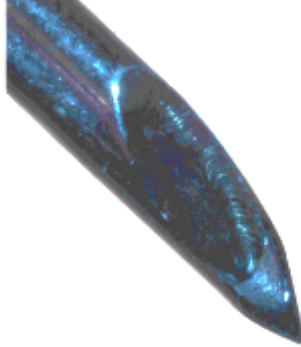


Abbildung 35 a: Prototyp-Kanülenspitze unter dem Mikroskop (9,7-fache Vergrößerung)

ungenuzt



20 Injektionen



236 Injektionen



Abbildung 35 b: Prototypkanüle-Facettenanschliffseite unter dem Mikroskop (9,7-fache Vergrößerung)

5. Diskussion

5.1. Methodenkritik

Die mit dem **Ultraschallgerät** ermittelten Hautmesswerte variieren in der Umgebung der Injektionsstelle im Zehntelmillimeterbereich, was daran liegt, dass sich die Trennlinien von der Kutis zur Subkutis und von der Subkutis zur superfazialen Muskelfaszie nicht kontinuierlich echogen darstellen (MURAKAMI, 1989) (s. Abb. 13, S. 26). Ebenso geben Studien in der Humanmedizin (TAN et al., 1982) Hinweise darauf, dass die Dermis-Subcutis-Verbindung keineswegs gradlinig verläuft, sondern durch Fett-Invaginationen in die Dermis variierende Hautdickenmessergebnisse bei der Ultraschallmessung vorkommen können. Eine weitere Messungenauigkeit in Form von Artefakten im kollagenen Fasernetz können auftreten, falls der Ultraschallkopf zu stark angedrückt wird (IRO et al., 2000). Von einer Kompression dürfte das lockere Unterhautbindegewebe stärker betroffen sein als die Kutis. Diese Messungenauigkeit ist aber zu relativieren, da auch bei der Injektion eine gewisse Kompression unvermeidbar ist. Diesem Umstand trägt daher auch die Berechnung der Kanüleneindringtiefe (Kutisdicke = Abstand Kanülenspitze bis Oberkante Kanülenöffnung in mm) Rechnung, um die Chance zu erhöhen, dass die Kanülenöffnung subkutan lokalisiert ist.

Die Hautmessung mit dem **Kutimeter** erfordert im Gegensatz zur Sonographie immer eine sichere Fixierung des Schweines auf und mit den Armen einer Hilfsperson, was nur bis zur Alters-/Gewichtsklasse der Läufer Schweine ohne Abwehrbewegung des Kopfes möglich ist, um sicher eine Hautfalte hochziehen und deren Dicke ohne Verrutschen messen zu können. Ältere Schweine könnten unter Praxisbedingungen in Kastenständen zwar eingeeengt oder mit einer Oberkieferschlinge fixiert werden, wobei immer noch mit, wenn auch geringeren, Abwehrreaktionen gerechnet werden muss, die das Messergebnis verfälschen könnten.

Die **Subkutaninjektionen bei den euthanasierten Läufer Schweinen** (Injektionsversuche I und II) implizieren auf Grund Fehlens jeglicher Abwehrreaktionen eine höhere Erfolgsquote als bei lebenden Schweinen. Dennoch können bis zu dieser Altersgruppe bei fachgerechter Fixierung durch eine Hilfsperson Applikationen intra vitam ebenso zielsicher durchgeführt werden. Für mehr Praxisnähe und aus Vergleichbarkeitsgründen wurden daher auch die toten Läufer Schweine wie die lebenden von einer Hilfsperson festgehalten.

Bei den im Anschluss durchgeführten **kurativen Subkutaninjektionen unter Praxisbedingungen** (Injektionsversuch III) stützt sich die Erfolgskontrolle lediglich auf eine Quaddelbildung, weshalb das Ergebnis wegen nicht auszuschließender partieller Intramuskuläinjektionen nach unten korrigiert werden muss.

Für die **histologische Untersuchung** im Injektionsversuch II konnte aus technischen Gründen (Anpassung des Kanülenschutzprotectors der Sicherheitsspritze an die

Kanüleneindringtiefe) nur 1 ml Injektatlösung an Stelle 2 ml wie im Injektionsversuch I appliziert werden. Für die Erfolgskontrolle war diese Mengendifferenz jedoch unerheblich. Die kleinere Injektatmenge war in Anbetracht der anatomischen Größenverhältnisse ausreichend bemessen für eine objektive Beurteilung.

5.2. Ultraschallmessung

Das in dieser Studie verwendete 7,5 MHz-Ultraschallgerät erzeugt zwar keine hochauflösenden Bilder, jedoch lassen sich auf dem Monitor Kutis, Subkutis und angrenzende Muskulatur optisch gut differenzieren und mit den Cursorsen können Distanzen mit Zehntelmillimetergenauigkeit bestimmt werden. Nach CRISAN et al. (2012) sind Geräte im Mittelfrequenzbereich (7,5 bis 15 MHz) geeignet, auch beim Menschen mit einer vergleichsweise dünneren Haut Schichtdickenmessungen durchzuführen. Nach TAN et al. (1982) eignen sich Ultraschallköpfe über 3,5 MHz zur Differenzierung der Hautschichten.

Da es im Vergleich von Kutismessung mit Vorlauf (Schallgeber im Silikonschuh) und ohne Vorlauf keine signifikanten Unterschiede gab, kann die Messung auch durch Auflegen des Schallgebers direkt auf der Haut durchgeführt werden (s. Abb. 26, S. 41).

Dass sich die Kutisdicken auf der rechten und linken Halsseite nicht unterscheiden, stand zu erwarten, ebenso wie unterschiedliche Kutisdicken bei beiderlei Geschlecht (s. Tab. 3, S. 41). Dies gilt sowohl für Saugferkel und Aufzuchtschweine bis hin zu der von uns untersuchten Alters-/Gewichtsklasse der Mastschweine (bis 100 kg Körpergewicht). In Ermangelung einer vergleichbar großen Zahl an Ebern wie an Sauen war ein statistischer Vergleich nicht möglich. Bei Altebern ist jedoch davon auszugehen, dass auf Grund der Veranlagung die Haut durch Hyperkeratosen vor allem im Hals-/Nacken- und Schulterbereich dicker sein muss als bei vergleichbar alten Sauen, weshalb hier dann geschlechtsgetrennte Hautmessungen zu empfehlen wären.

In jedem Fall muss mit genetischen Unterschieden gerechnet werden, auch wenn diese, wie bei den von uns untersuchten Rassen, nur marginal (Zehntelmillimeter) waren (s. Abb. 27, S. 42) und für die Bestimmung der Kanüleneindringtiefe (in Millimeter) an Hand der Kutisdicke unerheblich war.

Die signifikante Zunahme der Kutisdicke mit dem Alter/Gewicht (s. Abb. 28., S. 43) entspricht den Erwartungen und ist auch im Einklang mit den Untersuchungen beim Menschen (TAN, 1982; CRISAN et al., 2012).

Auch für die Subkutis trifft diese Altersabhängigkeit ebenfalls zu (s. Abb. 29, S. 44). Doch selbst bei Mastschweinen (75-100 kg Körpergewicht) mit einer Kutisdicke von 6,2 mm (Median) ist unter Einbeziehung der Injektionskompression im rechten Anstellwinkel bei Verwendung einer herkömmlichen Kanüle mit einem Längsdurchmesser der offenen

Kanülenspitze von 4 mm mit einer zumindest partiellen intramuskulären Fehlapplikation zu rechnen. Für Aufzuchtsschweine scheint daher dieser herkömmliche Kanülentyp für die Subkutaninjektion im rechten Anstellwinkel ungeeignet. Für die Altersgruppe der Sauen (durchschnittliche Kutisdicke von 10,2 mm) dürfte dagegen dieses Risiko bei der Verwendung von herkömmlichen Kanülen nicht mehr bestehen.

Im Vergleich zur Kutimetermessung, bei der eine Hautfalte manuell hochgezogen werden muss, stellt das Auflegen des Schallkopfes auf die Hautoberfläche ein weniger starkes Unbehagen für die Schweine dar, so dass eine Messung, auch wegen der Schnelligkeit mit Hilfe der Einfrierfunktion (Freeze Button) selbst beim freibeweglichen Tier möglich ist.

5.3. Kutimetermessung

Auch die Kutimetermessung bestätigt signifikante Messwertdifferenzen zwischen den Altersgruppen der Saugferkel und der Absetzferkel/Läuferschweine. Auf die Schwierigkeit, zuverlässige Messwerte bei älteren Schweinen zu erhalten, wurde bereits in der Methodenkritik hingewiesen.

5.4. Messmethodenvergleich

Die Bland-Altman-Analyse (s. Abb. 30, S. 45) zeigt, dass bei Schweinen vom Ferkel- bis zum Läuferalter die Kutimetermessung eine auch von Laien einfach durchzuführende und preiswerte Alternative zur Ultraschallmessung ist.

5.5. Injektionsversuch I

Dass auch eine Quaddelbildung kein Beweis für eine ausschließlich subkutane Injektatlokalisierung ist (PLONAIT, 2004; LAHRMANN, 2016 a), belegen mittels histologischer Kontrolle die teils partiellen Fehl-injektionen in den M. trapezius pars cerv. bei über der Hälfte der Applikationen mit der herkömmlichen Kanüle und nur bei knapp einem Viertel der Applikationen mit der Blasrohrkanüle (s. Abb. 33, S. 47). Die schlechte Trefferquote bei den herkömmlichen Kanülen dürfte mit dem Längsdurchmesser der Kanülenöffnung zusammenhängen, der mit 4 mm die Breite der Subkutis in der Altersgruppe der Läufer-schweine (18-26 kg Körpergewicht) überschreitet. Die 1 mm Öffnung im Kanülenschaft der Blasrohrkanüle hat dagegen im Subkutanraum genügend Platz, es sei denn der punktuelle Andruck durch den Kanülenkonus fällt kräftiger aus, wodurch infolge fortgesetzter Kompression der Unterhaut die wenigen Fehlapplikationen erklärbar wären. Diese befinden sich dann im Bereich des Stichkanals, in den das Injektat in den Fällen einsickert, bei denen sich nach dem Zurückziehen der Injektionskanüle das Gewebe nicht wieder vollständig verschließt (s. Abb. 21a, S. 36). Würde unter Verwendung der Blasrohrkanüle theoretisch

der Stichkanal bei einer Eindringtiefe in den Muskel von maximal 14 mm (Kanülenspitze bis Kanülenöffnung) und einem Innendurchmesser von 1 mm komplett „volllaufen“, wären das 11 µl.

5.6. Injektionsversuch II

Die hohe Quote von 92 % erfolgreichen Subkutaninjektionen (s. Abb. 34, S. 48) unter Verwendung der Sicherheitsspritze mit der provisorischen Betäubungsgewehrkanüle (zwei 1 mm Öffnungen im Kanülenschaft) hat im Wesentlichen drei Gründe:

Der rechte Anstellwinkel kann genauer eingehalten werden, da ohne diesen die Injektionsauslösung nicht erfolgt. Die zur Injektionsauslösung erforderliche Andruckstärke ist gleichbleibender und die dabei ringförmige („flächigere“) Auflage des Kanülenprotektors (an Stelle der punktuellen Auflage mit herkömmlicher Spritze) scheint möglicherweise, im Vergleich zu einer Facettenschliffspitze, die stärkere Einstichkompression der Haut mit der stumpferen Pencil-Pointspitze teilweise zu kompensieren. In Anbetracht der hohen Trefferquote scheint jedoch auch die Bemessung der Kanüleneindringtiefe auf der Basis einer kleinen Stichprobe von Tieren einer Alters-/Gewichtsklasse gerechtfertigt.

In den wenigen Fällen (8 %) eines Einsickerns von Injektatlösung in den durch die verschlossene Kanülenspitze verursachten Stichkanal (maximal 9 µl) dürften die darin enthaltenen Wirkstoffmengen im Mikrogrammbereich weder das Tierwohl (PAULICK et al., 1967; GV-SOLAS, 1999; TVT, 1999) noch den Verbraucherschutz (GEYER, 1982; SPIES VON BÜLLESHEIM, 1988; EMA/CVMP, 2013; BVL, 2018) beeinträchtigen.

5.7. Injektionsversuch III

Da sich wie im Injektionsversuch II bei euthanasierten Läuferschweinen (100% Quaddeln, s. S. 49) bei den mit der Prototypkanüle durchgeführten Subkutaninjektionen der lebenden Schweine ebenfalls durchschnittlich in 98% der Fälle deutlich sichtbare Quaddeln bildeten (s. Tab. 4, S. 49) und sich diese Prototypkanüle nur in der Spitze von der Betäubungsgewehrkanüle unterschied, kann man auch ohne eine histologische Kontrolle davon ausgehen, dass die Quote ausschließlich subkutaner Injektatlokalisationen bei der Altersgruppe der Ferkel/Läuferschweine bei ebenfalls 90 % liegen dürfte. Kürzere Kanülenlängen als die des Prototyps für diese Altersgruppen würden das Risiko einer intramuskulären Beteiligung weiter reduzieren, was auch durch die Studie von THOMSEN (2015) gestützt wird. Für Sauen ist bei der Länge der Prototypkanüle von 20 mm das Risiko bei einer Hautdicke von durchschnittlich 21 mm (Kutis plus Subkutis) vernachlässigbar. Der Durchmesser der Prototypkanüle von 2 mm scheint dagegen für alle Altersgruppen geeignet

zu sein. Doch auch bei der Prototypkanüle muss mit einem gelegentlichen Einsickern des Injektates in den Stichkanal der verschlossenen Kanülenspitze gerechnet werden, falls dieser sich nicht sofort wieder nach dem Zurückziehen der Kanüle verschließt. Theoretisch wären das bei einer maximalen Eindringtiefe von 6 mm (Kanülenspitze bis Kanülenöffnung) und einem Innendurchmesser von 1,5 mm ein Injektatvolumen von 10,6 µl, was wiederum im Hinblick auf die darin enthaltenen Wirkstoffmengen im Mikrogrammbereich marginal wäre: in 10 µl einer zehnprozentigen Injektionslösung sind 1 ng Wirkstoff enthalten.

Gegenüber herkömmlichen Injektionssystemen verringert dieses neue Injektionssystem durch Einhaltung des rechten Anstellwinkels und durch die geringe Kanüleneindringtiefe bei der freihändigen Injektion Kanülenverbiegungen und –abbrüche, selbst im Bereich der doppelten Kanülenöffnung im Kanülenschaft. Die facettenförmig geschliffene Kanülenspitze scheint durch den Hohlraumverschluss auch noch nach häufigem Einsatz ohne Beschädigung und scharf zu sein (s. Abb. 35 a, b, S. 49 und S. 50). Die beiden Öffnungen im Kanülenschaft (Durchmesser 1 mm) waren groß genug, um auch einen zähflüssigen Wirkstoff (Ivermectin) leichtgängig zu applizieren. Durch die großflächige Verteilung der Injektionslösung nach zwei Seiten im lockeren Unterhautbindegewebe dürfte sich auch das Problem von Medikamentenrückfluss, wie es bei i.m.-Injektionen auftritt, verringern, wobei dies nach ALLMENDINGER et al. (2015) bei der Subkutaninjektion vor allem von der Viskosität der Injektionslösung abhängt. Ferner lassen sich nach CLEMENS et al. (1998) durch die Nutzung von Kanülen mit seitlichen Öffnungen Keimverschleppungen und Stanzzyylinder im Einstichkanal verringern.

6. Schlussfolgerung

Die für den Anwender vor allem bei seriellen, oft freihändig durchgeführten Injektionsbehandlungen ungefährliche *Sicherheitsspritze* (Simcro™ Sekurus™) eignet sich durch die Injektionsauslösung im rechten Anstellwinkel nicht nur für die Injektion in die seitliche Halsmuskulatur beim Schwein, sondern auch für die Subkutaninjektion, selbst größerer Volumina, in gleicher Lokalisation unter der Voraussetzung, dass eine im Vergleich zu herkömmlichen Kanülen kürzere „*Lochkanüle mit verschlossener Kanülenspitze mit Facettenschliff*“ verwendet wird. Die Eindringtiefe dieser Kanüle bemisst sich an dem Abstand von der Kanülenöffnung bis zum Konus der Kanüle. Dieser Abstand sollte der Kutisdicke entsprechen. Zur direkten Bestimmung der Kutisdicke kann für alle Altersgruppen ein Ultraschallgerät für die Trächtigkeitsdiagnostik (mind. 7,5 MHz Frequenz), dessen Schallgeber direkt im vorgesehenen Injektionsbereich auf die Haut aufgelegt wird, genutzt werden. Bei Ferkeln und Läufer Schweinen kann mit gleicher Messgenauigkeit die Kutisdicke auch indirekt über eine Hautfaltenmessung mit dem Federkutimeter ebenso nichtinvasiv und schmerzfrei gemessen werden (Messwert dividiert durch zwei). Diese Berechnungsgrundlage gewährleistet auch im Hinblick auf eine unvermeidbare Kompression der Kutis bei der Punktion eine Injektatverteilung im Subkutanraum.

Gelegentliche Einsickerungen der Injektatlösung in den durch die Kanülenspitze verursachten kurzen Stichkanal des M. trapezius pars cervicalis dürften bezogen auf die geringen Wirkstoffmengen im einstelligen Mikrogrammbereich als Rückstände im Muskelfleisch unerheblich und nicht wartezeitverlängernd sein. Durch kürzere Kanülenlängen als den im Versuch eingesetzten kann gerade bei jungen Aufzuchtsschweinen das Eindringen der Kanülenspitze in den Muskel weitgehend ausgeschlossen werden.

Auf Betriebsebene stellt bei Bestandsbehandlungen die stichprobenartige Kutismessung bei drei Tieren einer bestimmten Alters-/Gewichtsguppe (mit Mittelwertbildung) eine erhebliche Zeit- und Arbeitersparnis dar.

Anpassungen der im Praxistest geprüften, durablen Prototypkanüle in unterschiedlichen Längen (altersabhängige Kutisdicken) und/oder technische Modifikationen an der Sicherheitsspritze mit einem variabel auf die Kanüleneindringtiefe einstellbaren Kanülenprotector würden dieses neue Injektionssystem schlussendlich praxistauglich machen.

Mehr Subkutaninjektionen in der Therapie und vor allem in der Immunprophylaxe bei Schweinen als bisher könnten somit nicht nur arbeitssicherer und fachgerechter durchgeführt werden, sondern auch mehr Tierwohl (weniger Schmerz), Verbrauchersicherheit (keine bzw. weniger Rückstände am Injektionsort des Muskels) und Schlachtverwertungsflexibilität (kürzere Wartezeiten) ermöglichen.

7. Zusammenfassung

Ziel der klinischen Machbarkeitsstudie war es, die „freihändige“ Subkutaninjektion bei Serienbehandlungen von Schweinen applikationsgenauer (professioneller) und für den Anwender sicherer zu machen. Für die intramuskuläre Injektion gibt es eine neu entwickelte „Sicherheitspritze“ (Safety Injector Simcro™ Sekurus™), deren Kanülenprotector die Injektion nur bei einem rechten Anstellwinkel zur Körperoberfläche anwendersicher auslöst, eine Stichrichtung, wie sie als „lege artis“ bei der Injektion in die seitliche Halsmuskulatur angesehen wird. Für die rechtwinkelige Subkutaninjektion mit dieser Sicherheitspritze an der gleichen Lokalisation müsste zuvor aber die Dicke der Kutis und der Subkutis für die Einstichtiefe der Kanüle bzw. die Eindringtiefe der Kanülenöffnung bekannt sein, um zu gewährleisten, dass das Injektat nur im Subkutanraum verteilt wird.

Vor den Injektionsversuchen wurde zunächst bei insgesamt 201 Schweinen die Dicke der Kutis und Subkutis mit einem praxisüblichen Ultraschallgerät (7,5 MHz Frequenz) gemessen und vergleichend die Kutisdicke mit einem Federkutimeter berechnet.

Im Ergebnis zeigten sich signifikante Altersdifferenzen bei den Hautschichten. Im Durchschnitt betrug die Kutisdicke bei den Saugferkeln 1,9 mm, bei den Aufzuchtferkeln 2,6 mm, bei den Läuferschweinen 3,0 mm, bei den Mastschweinen 6,2 mm und bei den Sauen 10,2 mm. Die korrespondierenden Subkutiswerte betragen 0,8 mm, 0,9 mm, 2,0 mm, 3,4 mm und 6,2 mm. Die Kutisdicke kann vom Saugferkel bis zum Mastläufer alternativ auch mit dem Federkutimeter mit der gleichen Genauigkeit wie mit dem Ultraschallgerät gemessen werden.

Für die anschließenden Injektionsversuche bei 95 frisch euthanasierten Läuferschweinen wurden 2 ml Eisenoxidlösung im rechten Anstellwinkel injiziert und danach die Injektatlokalisierung histologisch kontrolliert (Goldstandardmethode). Als „Kanüleneindringtiefe oberhalb der Kanülenöffnung“ wurde die zuvor sonographisch ermittelte Kutisstärke zu Grunde gelegt:

Im **Injektionsversuch I** (88 Injektionen) unter Verwendung von Einwegspritzen zeigte sich, dass herkömmliche Einwegkanülen (Öffnung an der Kanülenspitze mit Facettenschliff) alternativen *Blasrohrkanülen* (eine Öffnung im Kanülenschaft, verschlossene Kanülenspitze mit Facettenschliff) signifikant unterlegen waren (47 % gegenüber 77 % ausschließliche Subkutanapplikationen).

Im **Injektionsversuch II** (102 Injektionen) kam für mehr Praxisnähe jetzt die Sicherheitspritze mit einer *Betäubungsgewehrkanüle* (zwei gegenüberliegende Öffnungen im Kanülenschaft, verschlossene Kanülenspitze mit Pencil-Pointschliff) als Provisorium für eine noch nicht verfügbare Mehrwegkanüle mit Facettenschliff zum Einsatz. Die Festlegung der Kanüleneindringtiefe beruhte hier auf einer Stichprobe von drei Tieren (arithmetisches

Mittel aus der Kutisdicke des optisch kleinsten, mittleren und größten Tieres einer Läufergruppe). 92 % der Injektate waren mit diesem Injektionssystem erfolgreich subkutan lokalisiert, obwohl auf Grund der relativ stumpfen Kanülenspitze mit einer stärkeren Hautkompression zu rechnen war als mit Facettenschliffspitzen.

Bei den beiden alternativ verwendeten Kanülentypen beschränkten sich die wenigen Fehlapplikationen in den M. trapezius pars cerv. auf „Einsickerungen“ der Injektatlösung von maximal 10 µl in den durch die verschlossene Kanülenspitze verursachten Stichkanal.

Im **Injektionsversuch III** wurde wie im Injektionsversuch II an Stelle der Betäubungsgewehrkanüle jetzt der Prototyp einer *Mehrwegkanüle aus Stahl mit zwei gegenüberliegenden Öffnungen im Kanülenschaft und einer verschlossenen Spitze mit Facettenschliff* im Rahmen von Bestandsbehandlungen getestet, jedoch ohne histologische Kontrolle: bei Ferkeln und Läufer Schweinen im Zusammenhang mit einer Eisenbehandlung (236 Injektionen), bei 5 Sauen im Zusammenhang mit einer wiederholten Ivermectinbehandlung (20 Injektionen). 98 % bzw. 100 % gut sichtbare Quaddelbildung sprachen für eine überwiegend subkutane Lokalisation der Injektate.

Die zwei eingesetzten Prototypkanülen waren nach ihrer Mehrfachverwendung immer noch scharf und zeigten weder makroskopisch noch unter der Lupe Beschädigungen.

Es wird geschlussfolgert, dass mit diesem neuen Injektionssystem bei seriellen Bestandsbehandlungen mehr anwendersichere und fachgerechtere Subkutaninjektionen als bisher möglich sind. Mit kürzeren Kanülenlängen als bei der Prototypkanüle würde bei Aufzucht Schweinen das Risiko einer Fehlapplikation noch weiter minimiert werden. Die Bevorzugung von Subkutanapplikationen, an Stelle der bisher weitverbreiteten Intramuskulärapplikationen, bei Neuzulassungen von Pharmaka oder Impfstoffen würde außerdem zum Tierwohl und Verbraucherschutz beitragen, da selbst bei den wenigen Fehlapplikationen, die an der Injektionsstelle im Muskelfleisch resorbierten Wirkstoffmengen im Mikrogrammbereich unbedenklich und nicht wartezeitverlängernd sein dürften.

8. Summary

Proof-of-concept study of an accurate and user safe serial subcutaneous injection in pigs

The aim of the study was to make the “freehand” subcutaneous injections in serial treatments of pigs safer for the user and more professional with regard to the application accuracy. A recently developed *Safety Injector* (Simcro™ Sekurus™) releases the injection only if its needle protector touches the body surface rectangular which is the “lege artis” direction for intramuscular injection in the lateral neck muscle. To perform also rectangular subcutaneous injections at the same location it is necessary to know at first the thickness of the cutis and the subcutis for determination of the puncture depth of the cannula resp. the penetration depth of the cannula’s hole in order to assure that the injection solution will be distributed solely in the subcutaneous layer.

Before starting the injection trials in a total of 201 pigs the thickness of the cutis and subcutis was measured with a practice common ultrasound device (7.5 MHz frequency), and comparatively the thickness of the cutis was calculated with a cutimeter:

As a result dermal layers showed significant age differences. On average the thickness of the cutis was in piglets 1.9 mm, in weaned pigs 2.6 mm, in growing pigs 3.0 mm, in finishing pigs 6.2 mm and in sows 10.2 mm. The corresponding values of the subcutis were 0,8 mm, 0,9 mm, 2,0 mm, 3,4 mm and 6,2 mm. Alternatively, the thickness of the cutis can be determined in piglets and weaned pigs using the cutimeter with the same accuracy (value divided by two).

For the follow-up injection trials in 95 just before euthanized weaned pigs 2 ml of an iron oxide solution were injected rectangular and then its location was controlled by histology (gold standard method). As an acceptable “*penetration depth above the cannula’s hole*” served the sonographically determined thickness of the cutis:

In the **injection trial I** (88 injections), carried out with traditional one-way syringes, traditional one-way needles (whole at the top with standard bevel) were, compared to *blow tube needles* (one hole in the shaft, closed top with standard bevel), significantly inferior (47 % vs. 77 % exclusively subcutaneous distribution).

In the **injection trial II** (102 injections), for more practice propinquity, the safety injector was now used with a *tranquilizer gun cannula* (two opposite holes in the shaft, closed top with pencil-point cut) as a provisional solution for an inexistent reusable cannula with facet cut at the top. The determination of the penetration depth was calculated from a sample of three animals (arithmetic mean of the cutis thickness of the optically smallest, the middle and the biggest weaner of the group). With this injection system 92 % of the applications were successful, although the injection compression of the skin was higher due to the rather

bodkin cannula top compared to that of a standard bevel.

In both alternatively used types of cannulas the rare missing applications into the M. trapezius pars cerv. were limited to infiltrations of at maximum 10 µl in the stitch canal caused by the closed needle top. In the **injection trial III** the tranquilizer gun cannula was replaced by the prototype of a *reusable cannula made of steel with two opposite holes in the shaft and a closed top with standard bevel* and tested in herd treatments of piglets and weaners with iron (236 injections) and in sows with ivermectine (20 injections), however, without histological control. 98 % resp. 100 % distinct formations of wheals indicated a predominant subcutaneous application. After last usage both prototype cannulas were still sharp and demonstrated neither macroscopic nor microscopic lesions under the loupe. It is concluded that with this new injection system in serial treatments subcutaneous injections will be safer for the user and more professional so far. Shorter cannulas than the prototype for growing pigs could further minimize the risk of muscle contribution. Instead of the widespread intramuscular injections in pigs the preference of subcutaneous injection in registrations of new drugs or vaccines might be of advantage also with regard to animal welfare and consumer safety as even in the rare case of a muscle infiltration at the injection site the resorbed amounts of agents in the range of microgram, might be harmless and not regulatory for the withdrawal time.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gebräuchliche Kanülenlängen und -durchmesser für Schweine	8
Tabelle 2:	Wirkstoffe mit ausschließlicher Zulassung zur Subkutaninjektion bei Schweinen	16
Tabelle 3:	Sonographische Kutisdickenmessung nach Halsseite und Geschlecht	42
Tabelle 4:	Ergebnisse des Feldversuchs mit dem Kanülenprototyp bei Saug- und Absetzferkeln nach subkutaner Eiseninjektion	49

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einhändig bedienbare Sicherheitsspritze „Safety Injector Simcro™ Sekurus™“ mit Kanülenprotektor (ohne Spikes) (a)	4
Abbildung 2:	Einhändig bedienbare Sicherheitsspritze „Safety Injector Simcro™ Sekurus™“ mit Spikes am Kanülenprotektor (a)	5
Abbildung 3:	Hautirritationen nach Injektion mit dem „Safety Injector Simcro™ Sekurus™“ durch Kanülenprotektor mit Spikes (LAHRMANN, 2016 a)	6
Abbildung 4:	Intramuskuläre Injektion im rechten Anstellwinkel unter Verwendung des Safety Injectors mit Kanülenprotektor ohne Spikes	7
Abbildung 5:	Subkutaninjektion unter die manuell hochgezogene Hautfalte hinter dem Ohr beim Ferkel (Klinik für Klautiere, Freie Universität Berlin)	17
Abbildung 6:	Subkutaninjektion mit flachem Einstichwinkel unter die Haut hinter dem Ohr beim Ferkel	18
Abbildung 7:	Freihändige Subkutaninjektion beim freilaufenden Schwein mit Automatikspritze (links) und beim Schwein im Kastenstand mit Impfstab (rechts); (Klinik für Klautiere, Freie Universität Berlin)	19
Abbildung 8:	Einstichwinkel für die korrekte Subkutaninjektion bei einem Mastläufer mit einer Kanüle: 16 G x ½“ (1,6 x 13 mm)	20
Abbildung 9 (links):	Ultraschallmessung an der Injektionsstelle zur Subkutaninjektion	24
Abbildung 10 (rechts):	Kutimetermessung an der Injektionsstelle zur Subkutaninjektion	24
Abbildung 11:	Ultraschallgerät Tringa Linear	24
Abbildung 12:	Ultraschallmessung mit Silikonvorlauf über dem Linearschallkopf	25
Abbildung 13:	Bildschirmablichtung von der Messstelle (Punktionsstelle) mit Distanzmarkierungen (weiße Kreuze).	26
Abbildung 14:	Subkutane Lokalisation der Kanülenöffnung einer herkömmlichen Kanüle (G 18 x 1 ½“) mit angepasster Eindringtiefe (Halsquerschnitt in Höhe C1 eines Mastläufers; Präparat vom Institut für Veterinär-Anatomie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin)	28
Abbildung 15:	Subkutane Lokalisation der Kanülenöffnung einer Blasrohrkanüle (G 18 x 1 ½“) mit angepasster Eindringtiefe (Halsquerschnitt in Höhe C1 eines Mastläufers; Präparat vom Institut für Veterinär-Anatomie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin)	29
Abbildung 16:	Subkutaninjektion mit 90° Anstellwinkel mit der Einwegspritze und -kanüle	30
Abbildung 17:	Mit Silikonstoppfern (Verschlusssteile für Blasrohrkanülen) angepasste Eindringtiefe: herkömmliche Kanüle (links), Blasrohrkanüle (rechts), beide: 18 G x 1 ½“ (1,2 mm Durchmesser x 40 mm Schaftlänge)	31
Abbildung 18:	Anpassung der Kanüleneindringtiefe (Betäubungsgewehrkanüle rechts) mittels provisorischer Gewindeschraube am Kanülenprotektor der Sicherheitsspritze (links)	32

Abbildung 19:	Kanülenprototyp von Telinject (14 G; 2 x 20 mm) mit Facettenschliff der geschlossenen Kanülenspitze und zwei gegenüberliegenden Öffnungen (Pfeil) im Kanülenschaft	34
Abbildung 20:	Quaddel bei einem Absetzferkel nach Injektion mit dem Kanülenprototyp von Telinject (2 x 20 mm) mit Facettenschliff und 2 Öffnungen im Kanülenschaft. Die Quaddel wurde zur besseren Visualisierung schwarz umrandet.	35
Abbildung 21 a (links):	Gewebestück (Haut und Subkutangewebe einschließlich Muskel) mit minimaler intramuskulärer Farbinfiltration im Stichkanalbereich (Pfeil) nach Applikation von Eisenoxid-Lösung mittels Blasrohrkanüle	36
Abbildung 21 b (rechts):	Im Paraffinblock eingebettetes Gewebeschnittpräparat mit subkutaner und intramuskulärer Ansammlung der Eisenoxid-Lösung (Pfeile) nach Applikation mit herkömmlicher Kanüle	36
Abbildung 22:	Im Paraffinblock eingebettetes Gewebeschnittpräparat mit (erfolgreicher?) subkutaner Injektion nach Applikation von Eisenoxid-Lösung durch die Betäubungsgewehrkanüle	36
Abbildung 23:	Eisenoxidanlagerungen (rotbraun) im subkutanen Fettgewebe (großer Pfeil), keine Eisenoxidanlagerung am Endomysium (kleiner Pfeil): subkutane Injektion (Histologie HE x 200), a: subkutanes Fettgewebe, b: Skelettmuskelgewebe	38
Abbildung 24 (links):	Eisenoxidanlagerungen am Endomysium (Pfeil): intramuskuläre Fehlinjektion (Histologie HE x 200), b: Skelettmuskelgewebe	39
Abbildung 25 (rechts):	Eisenoxidanlagerungen am Perimysium internum (großer Pfeil) und am Endomysium (kleiner Pfeil): intramuskuläre Fehlinjektion (Histologie HE x 400), b: Skelettmuskelgewebe	39
Abbildung 26:	Sonographische Kutisdickenmessung mit und ohne Vorlauf (VL)	41
Abbildung 27:	Sonographisch ermittelte Kutisdicken verschiedener Rassen	42
Abbildung 28:	Sonographisch ermittelte Kutisdicken nach Altersgruppen	43
Abbildung 29:	Sonographisch ermittelte Subkutisdicken nach Altersgruppen	44
Abbildung 30:	Kutimeter- und Ultraschallmessung von 81 Messwertpaaren mittels Bland-Altman-Analyse mit 95%-Grenzen und Messwertdifferenz (\bar{X})	45
Abbildung 31 (links):	Runde Quaddel nach Injektion mit konventioneller Kanüle	46
Abbildung 32 (rechts):	Längliche Quaddel nach Injektion mit Blasrohrkanüle	46
Abbildung 33:	Injektionsversuch I (Histologie): Anteil erfolgreicher Subkutaninjektionen und partieller Intramuskulärlinjektionen (bei der Blasrohrkanüle im Stichkanalbereich)	47
Abbildung 34:	Vergleich Injektionsversuch I und II (Histologie): Anteil erfolgreicher Subkutaninjektionen und partieller Intramuskulärlinjektionen (im Stichkanalbereich)	48
Abbildung 35 a:	Prototyp-Kanülenspitze unter dem Mikroskop (9,7-fache Vergrößerung)	49
Abbildung 35 b:	Prototypkanüle-Facettenanschleiffseite unter dem Mikroskop (9,7-fache Vergrößerung)	49

11. Literaturverzeichnis

- AKTORIES, K. (2009).
Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Mit 135 Tabellen (2., überarb. Aufl. ed.).
München: Elsevier, Urban & Fischer. S. 16
- ALLMENDINGER, A., MUELLER, R., SCHWARB, E., CHIPPERFIELD, M., HUWYLER, J., MAHLER, H., & FISCHER, S. (2015).
Measuring Tissue Back-Pressure - In Vivo Injection Forces During Subcutaneous Injection.
Pharmaceutical Research, 32(7), 2229-2240.
- ALTER, W (1939).
Injektionen und ihre Zufälle
Münchener medizinische Wochenschrift, 86, 660 – 661
- AMMAN, K. (1954).
Die forensische Bedeutung der Injektionsschäden
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 96, 569 – 575
- ARAPOSTATHIS K.N., DABARAKIS N.N., COOLIDGE T., TSIRLIS A., KOTSANOS N. (2010).
Comparison of acceptance, preference, and efficacy between jet injection INJEX and local infiltration anesthesia in 6 to 11 year old dental patients,
Anesthesia Progress, 57(1), 3-12.
- BANCHEREAU J., STEINMAN, R.M. (1998).
Dendritic cells and the control of immunity.
Nature, 392(6673), 245-252.
- BARKE, A. (1943).
Der Einfluß des hydrostatischen Druckes auf die Resorption aus der Subkutis.
Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie, 202(1), 194-200.
- BAUTISTA, E., GREGG, D., GOLDE, W. (2002).
Characterization and functional analysis of skin-derived dendritic cells from swine without a requirement for in vitro propagation.
Veterinary Immunology and Immunopathology, 88(3-4), 131-148.
- BERNAU, M. KREMER, P., PAPPENBERGER, E., KREUZER, L., CUSSLER, K., HOFFMANN, A., & SCHOLZ, A. (2015).
Vaccine safety testing using magnetic resonance imaging in pigs
ALTEX, 32(1) 51 – 58
- BÖCK, P. (1989).
Romeis: In *Mikroskopische Technik* (17., neubearb. Aufl. ed.). München [u.a.]: Urban und Schwarzenberg.
München u.a.: Urban und Schwarzenberg, S. 214
- BUCHER, O. (1973).
In: *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*
8. Auflage, Hans Huber Verlag, Bern-Stuttgart-Wien, S. 202 – 203

CANNON J.E., MORGAN J.B., MCKEITH F.K., SMITH G.C., SONKA S., HEAVNER J., MEEKER D.L. (1996).
Pork Chain Quality Audit Survey: Quantification Of Pork Quality Characteristics,
Journal of Muscle Foods, 7(1), 29-44.

CLEMENS, S., KRAMER, A., REESE M., SCHWESINGER, G., RUDOLPH, P. (1998).
Keimverschleppung und Stanzzyylinder bei unterschiedlichen Injektionskanülen
(experimentelle Untersuchung).
In: Ohrloff C., Kohnen T., Duncker G. (eds)
11. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und
refraktive Chirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 423-431

CRISAN, D., LUPSOR, M., BOCA, A., CRISAN, M., BADEA, R. (2012).
Ultrasonographic assessment of skin structure according to age
Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 78(4): 519

DANIELS, C. (2010).
Needle-Free Injection: Pros and Cons.
High Plains Dairy Conference
<https://docplayer.net/38984764-Needle-free-injection-pros-and-cons-c-scanlon-daniels-dvm-mba-circle-h-headquarters-llc-dalhart-tx.html>
[zuletzt abgerufen am 24.10.2018]

DEITMER, R. (2008).
Typisch Schwein: Daten, Zahlen, Fakten (3. Aufl. ed.).
Ingelheim: Vetmedica. S. 140

DILL-MUELLER, D., MASCHKE, J. (2007).
Ultrasonography in dermatology
JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
5 (8), 689-707

DUNCANSON, G. R. (2013).
In: *Veterinary Treatment of Pigs, Aufl. ed.*
CPI Group Ltd, Croydon, S. 23

EPSTEIN J.E., GORAK E.J., CHAROENVIT Y., WANG R., FREYDBERG N., OSINOWO O.,
RICHIE T.L., STOLTZ E.L., TRESPALACIOS F., NERGES J., NG J., FALLARME-MAJAM
V., ABOT E., GOH L., PARKER S., KUMAR S., HEDSTROM R.C., NORMAN J., STOUT R.,
HOFFMAN S.L. (2002).
Safety, tolerability, and lack of antibody responses after administration of a PfCSP DNA
malaria vaccine via needle or needle-free jet injection, and comparison of intramuscular and
combination intramuscular/intradermal routes,
Human Gene Therapy, 13(13), 1551-1560.

GEYER, K. (1982).
Untersuchungen über Gewebereizungen und -nekrosen bei Kälbern infolge intramuskulärer
Injektion von antibakteriellen Präparaten, Inaugural-Dissertation, Fachbereich
Veterinärmedizin, Universität München

GFS-TOPSHOP, Online-Katalog, Produktinformationen zu Injektionskanülen
<https://www.gfs-topshop.de/de/schwein/spritzen/kanuelen>
[zuletzt abgerufen am 24.10.2018]

- GIBNEY, M., ARCE, C., BYRON, K., & HIRSCH, L. (2010).
Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: Implications for needle length recommendations.
Current Medical Research and Opinion, 26(6), 1519-1530.
- GROSSE BEILAGE, E. und WENDT, M., (2013).
In: *Diagnostik und Gesundheitsmanagement im Schweinebestand 1, Band 1* (Aufl. ed.), Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, S. 124 – 125, S. 185 – 187
- HAFER, A. L., LANGLEY, R. L., MORROW, W. E. M. (1996).
Occupational hazards reported by swine veterinarians in the United States.
Journal of Swine Health and Production, 1996; 4: 128-141
- HARLAND, CC., BAMBER, JC., GUSTERSON, BA., MORTIMER, PS. (1993).
High frequency, high resolution B-scan ultrasound in the assessment of skin tumors.
British Journal of Dermatology, 1993; 128: 525 – 532
- HEINRITZI, K. und KÖNIG, H.E. (1988).
Anästhesie beim Schwein
Tierärztliche Praxis 16, 45 – 52
- HOFF, SJ., SUNDBERG, P. (1999).
Breakage and deformation characteristics of hypodermic devices under static and dynamic loading.
American Journal of Veterinary Research, 1999; 60: 292-298
- HUNTER, J. (2008).
Subcutaneous injection technique (art & science: Clinical skills: 34).
Nursing Standard, 22 (21), 41-44.
- INOUE N., TODO H., IIDAKA D., TOKUDOME Y., HASHIMOTO F., KISHINO T., SUGIBAYASHI K. (2010):
Possibility and effectiveness of drug delivery to skin by needle-free injector,
International Journal of Pharmaceutics, 391 (1-2), 65-72.
- IRO, H., UTTENWEILER, V., ZENK, J. (2000).
Hochauflösende Sonographie der Haut.
In: *Kopf-Hals-Sonographie*.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 128
- JACKSON L.A., AUSTIN G., CHEN R.T., STOUT R., DESTEFANO F., GORSE G.J., NEWMAN F.K., YU O., WENIGER B.G. (2001).
Safety and immunogenicity of varying dosages of trivalent inactivated influenza vaccine administered by needle-free jet injectors,
Vaccine, 19 (32), 4703-4709.
- JUUL, K.A., BENTGSSON, H., EYVING, B. (2012).
Influence of hypodermic needle dimension on subcutaneous injection delivery – a pig study on injection deposition evaluated by CT scanning, histology and backflow
Skin Research and Technology 2012, 18, 447-455

- KADIR, F. (1993).
Intramuscular and subcutaneous drug delivery: Encapsulation in liposomes and other methods to manipulate drug availability.
Pharmacy World and Science, 15(4), 173-175.
- KIM, H., PARK, H., LEE, S. (2017).
Effective method for drug injection into subcutaneous tissue.
Scientific Reports, 7(1), 9613.
- KIRCHENGAST, S., HARTMANN, B., HUBER, J., (1996).
Serum levels of sex hormones, thyroid hormones, growth hormone, IGF I, and cortisol and their relation to body fat distribution in healthy women dependent on their menopausal status
Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie
81 (2), 223 – 234
- KÖNIG, E., LIEBICH, H., (2012).
In: *Anatomie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis*
Gefäßversorgung der Haut
6. Auflage
Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 613 – 61
- KOULAKIS, J., ROUCH, J., HUYNH, N., WU, H., DUNN, J., & PUTTEMANN, S. (2020).
Tumescent Injections in Subcutaneous Pig Tissue Disperse Fluids Volumetrically and Maintain Elevated Local Concentrations of Additives for Several Hours, Suggesting a Treatment for Drug Resistant Wounds.
Pharmaceutical Research, 37(3), Pharmaceutical Research, 3/2020, Vol.37(3).
- LAHRMANN, K.H. (2016, a).
persönliche Mitteilung
- LAHRMANN, K.H. (2016, b).
Propädeutikskript WS 2016 / 2017
Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin
Blackboard, 22 – 26
Verfügbar unter:
https://lms.fu-berlin.de/webapps/blackboard/content/listContent.jsp?course_id=_102408_1&content_id=_3067511_1&mode=reset
[zuletzt abgerufen am 30.08.2017]
- LEGGAT, P. A., SMITH, D. R., & SPEARE, R. (2009).
Exposure rate of needlestick and sharps injuries among Australian veterinarians.
Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 4(1), 25.
- MAJCHER, K., EICHORN, D., WALDNER, C., JOHNSTON, J., CLARK, C., & JELINSKI, M. (2018).
Assessing the sharpness of hypodermic needles after repeated use.
The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne, 59(10), 1112-1114.
- MARSHALL, A.B., PALMER, G.H. (1980).
Injection sites and drug bioavailability
In: *Trends in veterinary pharmacology and toxicology*
Proceedings of the first European congress, Zeist, (Sept. 1979), Amsterdam, Netherlands, (Elsevier), 54 – 60

- MEYER, W. (1986).
Die Haut des Schweins,
Schlütersche Verlag, Hannover, S. 14 – 16, S. 53 – 55
- MITRAGOTRI, S. (2006).
Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors.
Nature Reviews Drug Discovery, 5 (7), 543 – 548.
- MURAKAMI, S., MIKI, K. (1989).
Human skin histology using high-resolution echography.
Journal of Clinical Ultrasound, 17: 77 – 82
- NORA, J.J., W.D. SMITH, J.R. CAMERON (1964).
The route of insulin administration of diabetes mellitus
The Journal of Pediatrics 64, 547 – 551
- NOUWS, J.F.M., SMULDERS, A. & RAPPALINI, M. (1990).
A comparative study on irritation and residue aspects of five oxytetracycline formulations administered intramuscularly to calves, pigs and sheep. *The Veterinary Quarterly*, 12, 129–138.
- PAULICK, CH., NEURAND, K., WILKENS, H. (1967).
Beitrag zur topographischen Anatomie der Injektionsstelle beim Schwein
Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 74, 519 – 524
- PLONAIT, H. (2004).
Therapeutische Technik, in:
Lehrbuch der Schweinekrankheiten,
4. Auflage, Hrsg. Waldmann und Wendt
Parey Verlag, Singhofen, S. 49 – 53
- REINER, G. (2015).
Krankes Schwein - kranker Bestand (Aufl. ed.).
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, S. 265
- RAY A.N., DIKEMAN M.E., CROW B.A., PHEBUS R.K., GROBBEL J.P., HOLLIS L.C. (2010)
Microbial translocation of needle-free versus traditional needle injection-enhanced beef strip loins, *Meat Sci*, 84 (1), 208-211.
- REY, M.R., M., RODRIGUEZ-LECOMPTE, JC., Joseph T., MORISSON J, YITBAREK, A., WITTENBERG, K., TREMBLAY, R., CROW, G. H., OMINSKI, K.H. (2013).
A study of the effectiveness of a needle-free injection device compared with a needle and syringe used to vaccinate calves against Bovine Viral Diarrhea and Infectious Bovine Rhinotracheitis Viruses
The Veterinary Journal, 198, 235-238.
- RICHTER, W. F., BHANSALI, S. G., & MORRIS, M. E. (2012).
Mechanistic Determinants of Biotherapeutics Absorption Following SC Administration (Report). *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 14(3), 559-570

ROEBER, D.L., CANNELL, R.C., BELK, K.E., SCANGA, J.A., COWMAN, G.L., SMITH, G.C. (2001).

Incidence of injection site lesions in beef top sirloin butts.
Journal of Animal Science, 79, 2615–2618.

SADLER, D., MATTACKS, CA., POND, CM. (2005).

Changes in adipocytes and dendritic cells in lymph node-containing adipose depots during and after many weeks of mild inflammation.
Journal of Anatomy 207, 761–789

SAID, A. (2014).

Funktionelle Charakterisierung dendritischer Zellen unter entzündlichen Bedingungen in vitro und Integration in humane Vollhautäquivalente.
Inauguran Dissertation, 2014, Freie Universität Berlin

SALOMON, F.-V., ČERNY, H. (2011).

Atlas der angewandten Anatomie der Haustiere (4. aktualisierte Aufl. ed.),
Enke Verlag, Stuttgart, S. 44 – 45

SASSON, M., & SHVARTZMAN, P. (2001).

Hypodermoclysis: An alternative infusion technique.
American Family Physician, 64(9), 1575-1578.

SCHELER, W. (1980).

Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie
2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, S. 235 – 243

SCHOU, J. (1961).

Absorption of drugs from subcutaneous connective tissue.
Pharmacological Reviews 13, 441 – 464

SCHNEIDER U., BIRNBACHER R., SCHOBER E. (1994).

Painfulness of needle and jet injection in children with diabetes mellitus.
European Journal of Pediatrics, 153 (6), 409-410.

SCHRAMM J., MITRAGOTRI S. (2002).

Transdermal drug delivery by jet injectors: energetics of jet formation and penetration.
Pharmaceutical Research, 19 (11), 1673-1679.

SCHULZE BREMER Online-Katalog, Produktinformationen zu Injektionskanülen

<https://www.schulzebremer.com/3020>

<https://www.schulzebremer.com/26991>

[zuletzt abgerufen am 24.10.2018]

SIMCRO™ SEKURUS Produktionformation

<https://simcro.com/product/sekurus-perpendicular-series/?lang=de>

[zuletzt abgerufen am 30.08.2017]

SPIES VON BÜLLESHEIM, M. (1988).

Untersuchung über die lokale Gewebsverträglichkeit von handelsüblichen Arzneimitteln nach intramuskulärer Injektion beim Schwein
Inaugural-Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

- STEBUT, E. (2011).
 Research in practice: Different dendritic cell types in skin with various functions – important implications for intradermal vaccines.
Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 9(7), 506(4)
- TAN, C.Y., STATHAM, B., MARKS, R., PAYNE, PA. (1982).
 Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability.
British Journal of Dermatology, Jun;106(6):657-67.
- THOMSEN, M., RASMUSSEN, C., REFSGAARD, H., PEDERSEN, K., KIRK, R., POULSEN, M., FEIDENHAN'L, R. (2015).
 Spatial distribution of soluble insulin in pig subcutaneous tissue: Effect of needle length, injection speed and injected volume.
European Journal of Pharmaceutical Sciences, 79, 96-101.
- TUBIANA-RUFI, N., BELARBI, N., & POLAK, M. (1999).
 Short needles (8mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes.
Diabetes Care, 22(10), 1621-5.
- UHL, R. (2013).
 Untersuchung eines nadellosen Injektionsverfahrens für Schweine. Inaugural-Dissertation, 2013. Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- VAN SOEST, E., & FRITSCHI, L. (2004).
 Occupational health risks in veterinary nursing: An exploratory study.
Australian Veterinary Journal, 82(6), 346-350.
- VORA, J., BURCH, A., PETERS, J., OWENS, D. (1993).
 Absorption of radiolabeled soluble insulin in type 1 (insulin-dependent) diabetes: influence of subcutaneous blood flow and anthropometry
Diabetic Medicine, 10 (8), 736-743
- WARREN, R.J. et al. (1979).
 A modified blow-gun syringe for remote injection in captive wildlife
Journal of Wildlife Diseases
 15 (4), 537

Organisationen und Rechtsvorschriften

BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

Festlegung der Wartezeit

Verfügbar unter:

https://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/02_ZulassungTAM/05_Pruefung_Zulassungsunterlagen/01_Wartezeit/tam_wartezeit_basepage.html?nn=1622832%20

[zuletzt abgerufen am 31.10.2018]

EMA (European Medicines Agency) / CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) (2013)

Draft reflection paper on injection-site residues: considerations for risk assessment and residue surveillance (revision 1)

EMA/CVMP/520190/2007-Rev.1

Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-injection-site-residues-considerations-risk-assessment-residue-surveillance_en.pdf

[zuletzt aufgerufen am 11.06.2016]

GV-SOLAS UND TVT, AK 4 (1999).

Merkblatt: Empfohlene maximale Injektionsvolumina bei Versuchstieren

Verfügbar unter:

[https://www.uni-](https://www.uni-saarland.de/fileadmin/user_upload/Info/Universitaet/Verwaltung/Tierschutz/merkblatt/Empfehlung_zur_Substanzapplikation_bei_Versuchstieren.pdf)

[saarland.de/fileadmin/user_upload/Info/Universitaet/Verwaltung/Tierschutz/merkblatt/Empfehlung_zur_Substanzapplikation_bei_Versuchstieren.pdf](https://www.uni-saarland.de/fileadmin/user_upload/Info/Universitaet/Verwaltung/Tierschutz/merkblatt/Empfehlung_zur_Substanzapplikation_bei_Versuchstieren.pdf)

[zuletzt abgerufen am 30.08.2017]

Verordnung (EG) 854/2004 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 29. April 2004 mit besonderen Verfahrensvorschriften für die amtliche Überwachung von zum menschlichen Verzehr bestimmten Erzeugnissen tierischen Ursprungs

L 139/206 vom 30. April 2004, S. 89-90

Verfügbar unter:

<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:139:0206:0320:DE:PDF>

[zuletzt abgerufen am 31.10.2018]

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) (1998).

Cancer pain relief and palliative care in children, S.26

Verfügbar unter:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42001>

[zuletzt abgerufen am 26.04.2017]

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Lahrmann von der Klinik für Klauentiere, Abteilung Schweinekrankheiten, für die freundliche Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Anleitung und Beratung, sowie die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen. Mein Dank gilt ferner dem ehemaligen wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinik für Klauentiere, Dr. Rintisch, für die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche.

Frau Dr. Hünigen vom Institut für Veterinär-Anatomie der Freien Universität Berlin danke ich für Ihre tatkräftige Unterstützung und Beantwortung aller meiner Fragen bezüglich der Histologie. Ich danke ferner Frau Briest vom Institut für Veterinär-Anatomie der Freien Universität Berlin für die Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Herrn Professor Dr. Männer vom Institut für Tierernährung der Freien Universität Berlin möchte ich für die Erlaubnis zur Mitnutzung seiner Versuchstiere (post mortem) danken.

Mein besonderer Dank gilt der Firma Telinject für die Bereitstellung der Prototypkanüle.

Ich danke meinen Eltern, die mir meinen Werdegang bis hin zur Doktorarbeit ermöglicht haben. Linda Rögels und André David Mehlich danke ich für ihre Unterstützung und die motivierenden Worte.

13. Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Des Weiteren versichere ich, dass von mir ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen wurden.

Berlin, den 28.05.2020

Alexa Rögels