

II SCHRIFTTUM

1. GESETZLICHER HINTERGRUND

1.1 Tierversuche und das Tierschutzgesetz

In Deutschland sind die ersten rechtlichen Angaben zum Schutz der Tiere im sächsischen Kriminalgesetzbuch von 1838 zu finden. Im Jahre 1933 wurden im Reichstierschutzgesetz der strafrechtliche mit dem verwaltungsrechtlichen Tierschutz vereinigt und der anthropozentrisch-ästhetische Gedanke durch einen ethischen ersetzt (Schulze, 1990). Im Jahre 1972 wurde das Reichstierschutzrecht durch das neuzeitliche Tierschutzgesetz ersetzt und der Schutz des Lebens als Leitgedanke formuliert. Erst mit der Novellierung 1986 kamen Regelungen für Tierversuche, die Ethik- und Abwägungsklausel dieser und der Gedanke, das Tier als Mitgeschöpf zu betrachten, hinzu (Rojahn, 1993). Eine maßgebliche Verbesserung des Tierschutzes (BMVEL, 2003) wurde dann mit der Novellierung 1998 (BGBl. I, S. 1105) erreicht.

Die tierversuchsrelevanten und tierschutzrechtlichen Bestimmungen sind insbesondere im fünften Abschnitt (TierSchG) sowie den dazugehörigen Verordnungen geregelt. Hinzu kommen diesbezüglich europäische Rechtsvorschriften (Anhang A).

Um die enorme Bedeutung des Tierschutzes in Deutschland zu unterstreichen, wurden zusätzlich zwei Gesetze erlassen:

- „Gesetz zur Verbesserung der Rechtsstellung des Tieres im Bürgerlichen Recht“ (BGBl. I, S. 1762). Es führte zur Beseitigung der formellen und materiellen Gleichstellung der Tiere mit Sachen (Lorz, 1992).
- „Gesetz zur Änderung des Grundgesetzes“ (BGBl. I, S. 2862). Aus dieser Gesetzesänderung ging hervor, dass es sich bei dem Tierschutz um Gemeinwohlbelange handelt, und dass der Tierschutz bei Konflikten mit den Grundrechten, insbesondere der Wissenschaftsfreiheit, nicht mehr unberücksichtigt bleiben darf (BMVEL, 2003).

Das Einzeltier wird nach § 1 Abs. 1 TierSchG als Mitgeschöpf betrachtet (Loeffler, 1993). Mit diesem Grundsatz hat der Mensch die ethische Verantwortung, Leben und Wohlbefinden des Tieres zu schützen (Hackbarth und Lückert, 2000; Kiel, 1988).

Die Regelungen für Tierversuche im engeren Sinne sind in den §§ 7 – 9 TierSchG zu finden. Sie werden definiert als Eingriffe oder Behandlungen an Tieren bzw. am Erbgut von Tieren, wenn sie mit Schmerzen, Leiden oder Schäden verbunden sein können (§ 7 Abs.1

TierSchG). Tierversuche sind nur aus den vier in § 7 Abs. 2 Nr. 1 bis 4 TierSchG genannten Gründen – klinische Forschung, Erkennen von Umweltgefährdungen, Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsprüfung sowie Grundlagenforschung – zugelassen. Weiterhin müssen sie unerlässlich und ethisch vertretbar sein, und die Anzahl und Art der Versuche sowie das Maß an zugefügten Schmerzen, Leiden und Schäden muss angemessen sein. Aus der Formulierung im § 9 TierSchG „...sind auf das unerlässliche Maß zu beschränken“ geht ein Gesetzeszwang hervor (Sojka, 1982).

Nach § 5 TierSchG darf „an einem Wirbeltier ohne Betäubung ein mit Schmerzen verbundener Eingriff nicht vorgenommen werden“. Ausnahmen bestehen für vergleichbare Eingriffe am Menschen, bei denen eine Betäubung unterbleibt, und wenn der durch den Eingriff hervorgerufene Schmerz geringer ist, als die mit der Betäubung verbundene Beeinträchtigung des Wohlbefindens sowie die Nichtdurchführbarkeit der Betäubung nach tierärztlicher Beurteilung. Folglich müssen bei Tierversuchen häufig Betäubungen angewendet werden (Hackbarth und Lückert, 2000). Im § 9 Abs. 2 Nr. 4 und 5 TierSchG werden weitere Regelungen zur Betäubung im Zusammenhang mit Tierversuchen erwähnt. Sollen Versuchstiere nach einem Versuch erneut eingesetzt werden, so fordert das Tierschutzgesetz die vorherige vollständige Wiederherstellung der Tiere und die tierärztliche Beurteilung dieser.

1.2 Tierversuche und die Versuchstierhaltung

1.2.1 Haltung von Versuchstieren

Die Haltung von Versuchstieren ist ein häufig diskutiertes und untersuchtes Thema. Folgende Attribute müssen nach § 2 TierSchG bei der Haltung von Tieren allgemein erfüllt sein: Die Haltung muss ihren Bedürfnissen entsprechen, insbesondere ihrem Bewegungs- und Beschäftigungsbedürfnis, die Ernährung muss artgemäß, die Pflege angemessen und die Unterbringung verhaltensgerecht sein. Dabei dürfen ihre körperlichen Funktionen nicht eingeschränkt, ihre Adaptationsfähigkeit nicht überfordert und ihr Verhalten nicht dahingehend verändert werden, dass daraus Schmerzen, Leiden oder Schäden resultieren (BMVEL, 2003; Hackbarth und Lückert, 2000). Hinzu kommt die Anforderung, dass derjenige, der Tiere hält, über die erforderlichen Kenntnisse und Fähigkeiten verfügen muss (BMVEL, 2003). Gemäß § 8 Abs. 3 Nr. 4 TierSchG wird speziell die Sicherstellung der Betreuung und medizinischen Versorgung von Versuchstieren gefordert.

Einige Empfehlungen und Gutachten beschäftigen sich mit der Haltung von Versuchstieren und können als Richtlinien für die Beurteilung von Haltungsbedingungen herangezogen werden (Anhang B).

Mit der 1986 erlassenen „Richtlinie 86/609/EWG zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere“ (ABl. EG Nr. L 358, S. 1) wurden die Bestimmungen des Europäischen Übereinkommens „zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere“ vom 18.03.1986 (BGBl. II, S. 1468) in das EG-Recht übernommen. Beide sind national nicht rechtsverbindlich, müssen aber in nationales Recht umgewandelt werden (Königs, 1992).

1.2.2 Bundesverordnung zum Halten von Hunden

Die Rechtsvorschriften auf europäischer Ebene sind für die Haltung von Versuchshunden in Deutschland nicht mehr verbindlich, da diese jetzt allgemein im Tierschutzgesetz (BGBl. I, S. 1105) und speziell in der dazugehörigen „Tierschutz-Hundeverordnung“ (BGBl. I, S. 838) geregelt werden. Diese Verordnung vom Mai 2001 löste die „Verordnung zum Halten von Hunden im Freien“ von 1974 ab. In dieser neuen Verordnung werden Detailfragen der Unterbringung, Haltung (Anbindehaltung, Haltung im Freien, in Räumen und Zwingern, v. a. Regelung von Auslauf, Platzbedarf und Lichtverhältnissen), Betreuung, Pflege, Fütterung und Zucht (Anforderungen an die Betreuung) für die breite Masse der Hundehalter genauer definiert. Doch auch auf Versuchshunde-Haltungen und Versuchshunde-Zuchten muss diese neue Verordnung angewendet werden, sofern nicht ein Abweichen zum Erreichen der wissenschaftlichen Ziele unerlässlich ist (Briese, 2002).

Eine besondere Bedeutung in der Hunde- sowie in der Versuchshunde-Haltung wird dem sozialen Kontakt zu Artgenossen und dem Menschen beigemessen. Daher sollten Hunde, wenn möglich, in Gruppen gehalten werden. Der Betreuer hat die wichtige Funktion, die sozialen Ansprüche der Tiere, insbesondere bei Einzeltier-Haltung, zu befriedigen (Feddersen-Petersen, 1997).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zur artgerechten Unterbringung gehört, ist der Auslauf. Um dem Bewegungsbedürfnis der Tiere nachzukommen, sollte außerdem nicht auf Spielmöglichkeiten und die Strukturierung des Umfeldes verzichtet werden (Feddersen-Petersen, 1997; Gärtner et al., 1976).

Nach den Untersuchungen von Gärtner et al. (1976) führte ein Mangel an sozialem Kontakt (Sicht-, Geruchs- und taktiler Kontakt) eher zu Problemen (gestörtes Wohlbefinden) beim Hund als ein reiner Bewegungsmangel, welcher in ihren Untersuchungen keine körperlichen Gesundheitsschäden hervorrief. Sigg und Tobler (1986) gehen davon aus, dass das Bewegungsbedürfnis eines Tieres individuell unterschiedlich ist. Rasse, Alter oder Geschlecht spielten keine signifikante Rolle im Aktivitätsbedarf. Die Anwesenheit von Personen förderte den Bewegungsdrang. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein

ausgeglichenes Verhältnis zwischen Ruhe und Aktivität in einem homogenen 24-Stunden-Rhythmus als positives Anzeichen für die Akzeptanz von Haltungsbedingungen bei Hunden gewertet werden kann. Sigg und Weihe (1983) stellten anhand der Parameter Körpergewicht, Futterkonsum, Kotabsatz, Aktivität und ausgesuchten Verhaltensweisen fest, dass die Akzeptanz bezüglich unterschiedlicher Haltungsbedingungen wiederum von Hund zu Hund verschieden ist.

Bei Versuchshunden sollte durch die Gestaltung der Haltungsbedingungen versucht werden, Schmerzen, Leiden, Schäden, Stress, Unwohlsein und Angst bis auf das unerlässliche Maß, verursacht durch die Versuche selbst, zu reduzieren (Morton, 2003).

2. WOHLBEFINDEN UND STRESS

2.1 Definitionen

Die Frage, wann sich ein Tier wohlfühlt, und wann es sich so schlecht fühlt, dass es moralisch nicht mehr zu vertreten ist, wird national und individuell unterschiedlich beantwortet (Broom, 1988). Doch das Wohlbefinden von Versuchstieren ist nicht nur aus ethischen Gründen, sondern auch im Hinblick auf die Qualität von Forschungsergebnissen essentiell.

Das Wohlbefinden eines Individuums wird bestimmt durch seine Fähigkeit, sich situationsgemäß anzupassen und die Anforderungen aus seiner Umwelt zu bewältigen (Broom, 1988; Broom und Johnson, 1993). Eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens entsteht als Konsequenz aus längerfristig belastenden Situationen, die das Anpassungsvermögen übersteigen (Hackbarth und Lückert, 2000). Sie kann ohne eine Reduktion der körperlichen Fitness des Tieres einhergehen. Das Tier kann immernoch in der Lage sein, Leistung in Form von Nachwuchs und Wachstum zu erbringen (Broom, 1991; Broom und Johnson, 1993).

Unter dem Begriff „Wohlbefinden“, wie er im Tierschutzgesetz verwendet wird, ist zu verstehen, dass die Tiere gesund, ihre biosozialen Bedürfnisse erfüllt und sie ein natürliches, der Tierart entsprechendes Verhalten aufweisen (Hackbarth und Lückert, 2000). Der Begriff geht über das bloße Fehlen von Schmerzen, Leiden und Schäden hinaus.

Lorz definiert 1973 (in: Bammert et al., 1993) Wohlbefinden als:

- die physische und psychische Harmonie des Tieres in sich und mit der Umwelt,
- die Freiheit von Schmerzen (körperlich) und Leiden (psychisch),

- das Vorhandensein von Gesundheit und ein in jeder Beziehung normales Verhalten. Beides setzt einen ungestörten, artgemäßen und verhaltensgerechten Ablauf der Lebensvorgänge voraus.

Im Zusammenhang mit Wohlbefinden wird häufig der Begriff „Stress“ erwähnt. Auch Stress gehört zu den Faktoren, die einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden ausüben können. Manser (1992) definiert: „Ein Stresszustand tritt auf, wenn ein Tier ungünstigen physischen oder psychischen Belastungen ausgesetzt ist, welche in der Lage sind, das normale physische oder psychische Gleichgewicht des Tieres zu stören“. Dies entspricht sowohl der Interpretation von Fraser (1975) als auch der von Selye (1975). Schlägt die Adaptation des Tieres an eine solche Situation fehl, führt dies zu einem schlechten Wohlbefinden.

Selye (1950) formulierte im Zusammenhang mit Stress das Adaptations-Syndrom mit seinen 3 Stadien:

1. Alarmreaktion: Über die hormonale Achse kommt es zu einer Ausschüttung von Kortisol und Adrenalin aus der Nebenniere mit entsprechenden Folgen.
2. Adaptationsstadium: Der Körper kommt mit der Situation klar, die beschriebenen Veränderungen gehen zurück.
3. Erschöpfungsstadium: Der Körper ist mit der Situation überfordert, es treten Organschäden auf, die in Ausnahmefällen irreversibel sein können.

2.2 Ursachen von schlechtem Wohlbefinden

Verschlechterungen des Wohlbefindens können durch menschlichen Umgang, bestimmte Trainingsmethoden, Haltungs- und Fütterungsbedingungen, Tierversuche, Transport, Operationen, absichtliches Quälen, Vorbereitung auf die Schlachtung oder bei Wildtieren durch das Gefangennehmen und Jagen hervorgerufen werden. Weiterhin kommen Situationen ohne menschliche Intervention, die aus Angriffen von anderen Tieren herrühren, in Frage oder einfach selbstverschuldete Unfälle (Broom und Johnson, 1993).

Das Wohlbefinden wird von der nicht-sozialen sowie der sozialen Umwelt beeinflusst (Sachser, 2000). Manser (1992) beschreibt als generelle Störfaktoren des Wohlbefindens:

- alles Neue (z. B. Umgebung, Pfleger),
- alles, was Angst erzeugen kann (z. B. Immobilisation),
- soziale Veränderungen/Belastungen (z. B. Isolation),
- Einschränkungen des normalen Verhaltens (z. B. Platzmangel),

- und jegliche Situationen, die mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für das Tier verbunden sind (z. B. Tierversuche).

Per definitionem können diese Faktoren und Situationen als Stressoren bzw. Stress für die Tiere bezeichnet werden.

2.3 Reaktionen auf Stress und schlechtes Wohlbefinden sowie deren Messbarkeit

Das Erkennen eines schlechten Wohlbefindens bei Labortieren anhand von Schmerzen und Leiden wird von den meisten Wissenschaftlern als essentiell empfunden (Morton, 1985), um sichere und ethisch vertretbare Forschung zu betreiben. Ein geeignetes Beurteilungssystem für das Wohlbefinden muss sich auf wissenschaftliche Erkenntnisse stützen und darf nicht auf den Empfindungen der Menschen beruhen. Es muss als Maßstab für die Praxis dienen, um im Sinne des Tierschutzgesetzes urteilen zu können (Rojahn, 1982).

Das Wohlbefinden kann nicht direkt gemessen werden. Nur eine indirekte, quantitative Erfassung des Wohlbefindens über die Messung körperlicher Begleiterscheinungen ist möglich (Juhr und Laininger, 1999). Die Morphologie, mehrere physiologische Parameter, die Leistungsfähigkeit sowie das Verhalten bilden repräsentative Parameter zur Beurteilung des Wohlbefindens (Broom, 1988; Hackbarth und Lückert, 2000; Kluge, 2001; Sachser, 2000).

Welche Situationen und Umstände für ein Tier Stress bedeuten und damit das Wohlbefinden stören können, ist von mehreren Faktoren abhängig. Es kommt auf die individuelle Empfindung einer Situation an, aber auch auf die Kontrolle und Vorhersehbarkeit dieser (Breazile, 1987). Die individuelle Empfindung wird durch das Alter, das Geschlecht, der vorhergehenden Erfahrungen, der genetischen Prädisposition und der Verletzbarkeit eines Tieres bestimmt (Manser, 1992).

Die neuroendokrine Stressreaktion beginnt mit einer unspezifischen Aktivierung assoziativer Netzwerke in kortikalen und limbischen (subkortikalen) Regionen. Die Folge ist eine Aktivierung des zentralen sowie peripheren noradrenergen Systems und damit eine verstärkte Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin durch sympathische Nervenendigungen und das Nebennierenmark. Im Fall stärkerer, anhaltender und als unkontrollierbar eingeschätzter Belastungen führt die auf hypothalamische Kerngebiete übergreifende Erregung zur Freisetzung des Kortikotropinreleasing Hormons (CRF) und Vasopressins. Beide Release-Hormone stimulieren die Freisetzung des Adrenokortikotropen Hormons (ACTH) aus der Adenohypophyse. ACTH wiederum regt die Sekretion von

Glukokortikosteroiden (Kortisol) durch die Zellen der Nebennierenrinde an. Dieses neuronal getriggerte hormonelle Reaktionssystem bezeichnet man als hypothalamo-hypophyseo-adrenokortikales System.

Einen stressbedingten Anstieg von Adrenalin beobachtete schon Cannon (1915) mit einer daraus resultierenden Erhöhung der Herz- und Atemtätigkeit und des Gehaltes an Glukose und freien Fettsäuren im Blut. Auch Broom (1991) beschreibt als Sofortreaktion auf Stress eine Erhöhung der Herzfrequenz. Die Untersuchungen von Vincent et al. (1993) an Hunden haben gezeigt, dass psychischer Stress (Klinikumgebung) zu einer kurzzeitigen Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz führt. Setzt man die Tiere wiederholt diesem psychischen Stress aus, findet eine Gewöhnung an die Situation statt, und damit kommt es kaum noch zu einem Anstieg der Werte. Aber auch chronischer Stress kann die Herzfrequenz und den Blutdruck von Tieren erhöhen. Zusätzlich ist das Auftreten von Arrhythmien beschrieben worden (Manser, 1992).

In den letzten Jahren hat die Bestimmung des Stresshormons Kortisol aus nicht-invasiv gewonnenen Speichelproben erheblich zur besseren Interpretation von Stresszuständen bei Tieren beigetragen (Sachser, 2000).

Weitere einfach zu untersuchende Parameter sind die Körpertemperatur und das Körpergewicht. In der Literatur wird sowohl ein Temperaturanstieg als auch ein Temperaturabfall als Antwort auf Unwohlsein beschrieben. Gut untersucht ist auch das Verhalten des Körpergewichtes in Abhängigkeit vom Wohlbefinden. Nach den Beobachtungen von Breazile (1987) führt akuter Stress teilweise zu einer vermehrten Futteraufnahme, hingegen kommt es unter chronischem Stress zu einer verminderten Futteraufnahme und damit auch zu einer Gewichtsabnahme. Das Körpergewicht stellt somit einen relativ sensitiven und leicht zu erhebenden Parameter zur Beurteilung von Überlastungssituationen dar (Manser, 1992).

Ferner wurden in Untersuchungen mit dem Ziel der Charakterisierung von Wohlbefinden Anstiege der Aktivität der Aspartat-Amino-Transferase (AST) und der Alanin-Amino-Transferase (ALT) bei Pavianen nach Gefangennahme (Broom, 1986; Broom, 1988; Broom und Johnson, 1993) festgestellt.

Außerdem wurden bei chronischem Stress eine verminderte Reproduktivität, Wachstumsrate und Lebenserwartung, eine erhöhte Erkrankungsrate und Immunsuppression beobachtet (Broom und Johnson, 1993). Überdies sind verlangsamte Heilung von Wunden, Geschwüre im Magen-Darm-Trakt, Stoffwechselstörungen, Elektrolytimbalancen, Urtikaria sowie Muskelschwäche und -abbau beobachtet worden (Breazile, 1987).

Eine weitere offensichtliche Reaktion auf ein schlechtes Wohlbefinden ist die Veränderung des Verhaltens. Hierbei sind insbesondere Stereotypen (Broom, 1991) und Automutilation (Broom und Johnson, 1993) zu erwähnen. Verhaltensanomalien wie Koprophagie, vermehrte Lautäußerungen, repetitive Bewegungen und extremes Putzverhalten werden ebenfalls als Indikatoren für chronisch gestresste Tiere angesehen (Beerda et al., 1999). Teilweise wird auch von erhöhter Aufregung, Aggression und Unsicherheit (Beerda et al., 1999) sowie Apathie und Teilnahmslosigkeit (Broom und Johnson, 1993) berichtet. Diese Veränderungen sind allerdings sehr schwer objektivierbar.

Sigg und Weihe (1986) haben Aktivitäts- und Ruheverhalten als Indikatoren für das Wohlbefinden erforscht. Sie kamen anhand von Aktivitätsmessungen, der Auswertung des Verhaltens und einer kontinuierlichen Herzfrequenzmessung mit einem Telemetriesender zu folgenden Aussagen, die ein gutes Wohlbefinden am Beispiel eines Hundes beschreiben:

- Entspannungsfähigkeit mit niedriger Herzfrequenz, geringer Aktivität und langen ungestörten Liegephasen,
- harmonischer zirkadianer Wechsel zwischen Ruhe und Aktivität,
- die Fähigkeit, sich situationsgemäß zu erregen und rasch zu beruhigen,
- ein strukturiertes und an das Verhalten angepasstes Nutzen des Lebensraums.

Die Verhaltensanalyse mit speziellen Verhaltenstests ist eine weitere Möglichkeit, das Wohlbefinden zu charakterisieren. Juhr und Laininger (1999) untersuchten 4 häufig verwendete Verhaltenstests (Chimney-, Social interaction-, home cage emergence- und open field-Test) auf ihre Eignung zur Beurteilung von Leiden bzw. Unwohlsein von Labornagern. Sie stellten fest, dass mit diesen Tests nur an Tieren, die ganz offensichtlich ein gestörtes Wohlbefinden (Allgemeinuntersuchung) aufwiesen, auch messbare Verhaltensänderungen auftraten.

3. HUNDEVERHALTEN

Das Verhalten ist die Gesamtheit der beobachteten Bewegungen, Lautäußerungen und Körperstellungen eines Lebewesens. Es beruht auf dem Informationsaustausch des Organismus mit seiner Umwelt (Tembrock, 1978).

Das Verhaltensrepertoire des Hundes kann als modifiziertes Wolfsverhalten mit hoher Variabilität, bedingt durch die Rasseunterschiede (Jagd-, Gebrauchs-, Wach-, Hüte- oder Familienhund), bezeichnet werden (Feddersen-Petersen, 1990). Daher gibt es kein einheitliches hündisches Normalverhalten (Feddersen-Petersen, 1994), sondern eher ein

rassespezifisches Verhalten (Willis, 1995). Allen Rassen gemein ist die Fähigkeit und der Bedarf zur sozialen Bindung an den Menschen, welche durch die Domestikation geprägt wurde (Feddersen-Petersen, 1994). Für ein ausgeglichenes Verhalten im Alter ist es essentiell, dass die Tiere während der Aufzucht, und hierbei insbesondere in der Sozialisierungsphase, viel Kontakt mit Menschen, Artgenossen sowie vielfältigen äußeren Reizen haben. Defizite in diesen Phasen können zu Verhaltensproblemen führen (Feddersen-Petersen, 1991). Dabei stehen das Aggressionsverhalten und das Angstverhalten mit seinen mannigfaltigen Ausprägungen als Probleme an erster Stelle. Die Ursachen für Verhaltensstörungen sowohl bei Haushunden als auch bei Versuchshunden sind, neben den bereits genannten, meist in einer fehlerhaften Unterbringung, Haltung und Pflege zu finden (Askew, 1997).

Die Haltung von Hunden spielt für deren Wohlbefinden und damit der Ausprägung eines normalen Verhaltens eine entscheidende Rolle (Feddersen-Petersen, 1991). Hubrecht (1993) konnte in einer Untersuchung zeigen, dass Hunde ihr Verhaltensrepertoire im Ablauf ändern und erweitern, wenn ihre Umwelt bereichert wird. Auch unerwünschtes Verhalten ließ sich so reduzieren. Der Hund – als soziales Tier – verlangt nach Interaktion und richtet sein Verhalten danach aus. Somit sind auch die Ergebnisse einer weiteren Studie von Hubrecht et al. (1992) verständlich, dass Hunde, die allein gehalten werden, mehr inaktiv sind und häufiger stereotype Bewegungsabläufe zeigen als Tiere, die in Gruppen gehalten werden.

Es gibt 2 mögliche generelle Verfahren bei der Untersuchung des Verhaltens von Hunden. Auf der einen Seite können die Tiere in ihrer gegebenen Umwelt mit oder ohne Anwesenheit des Menschen – wie in der Arbeit von Hubrecht et al. (1992) – einfach beobachtet werden. Auf der anderen Seite kommen sogenannte Verhaltenstests zur Anwendung, bei denen ein bestimmtes Verhalten der Tiere provoziert wird, z. B. wie reagiert ein Hund auf das Aufspannen eines Regenschirms oder auf aktive Kontaktaufnahme durch eine Person (Riesenberg und Tittmann, 2003). Letztgenannte Tests dienen der Beurteilung von Haltungs- und Aufzuchtbedingungen sowie der Untersuchung von Verhaltensanomalien bei Hunden.

4. PRÄMEDIKATION UND NARKOSE

Das Tierschutzgesetz fordert die Durchführung einer Betäubung bei schmerzhaften Eingriffen (§ 5 TierSchG) und die Beschränkung von Leiden und Schäden auf das unerlässliche Maß (§ 9 TierSchG). Da Tierversuche oft mit Schmerzen und Leiden für die Tiere verbunden sind, müssen häufig Narkosen durchgeführt werden (Hackbarth und Lückert, 2000). Aber auch die Erfassung sensibler Messparameter über einen längeren Zeitraum ist oftmals ohne Immobilisation der Tiere nicht möglich. Dies wird z. B. bei Hunden über eine Inhalationsnarkose gewährleistet.

Die Prämedikation stellt dabei ein entscheidendes Instrument zur Prävention von Narkosekomplikationen und –zwischenfällen dar. Durch eine sedativ-analgetische Prämedikation wird die notwendige Dosis an Inhalationsnarkotika reduziert (Alef und Oechtering, 1998). Ein weiterer Vorteil liegt in der Beruhigung und Kontrolle des Tieres. Durch eine geeignete Prämedikation werden dem Tier die vorhandenen Schmerzen genommen, und die unerwünschten sympathischen und parasymphatischen Wirkungen – wie Erbrechen und Exzitationen – werden verringert (Paddleford, 1972; Pascoe, 1993).

4.1 Prämedikation mit Xylazinhydrochlorid (Rompun®)

4.1.1 Einleitung und allgemeine Wirkung

Das Thiazinderivat Xylazin wurde 1962 in Deutschland synthetisiert. Es wirkt sedativ-hypnotisch, muskelrelaxierend und analgetisch und wird seit langem zur Prämedikation oder für die Kombinationsnarkose verwendet. Xylazin wird als relativ selektiver peripher und zentral wirksamer α_2 -Rezeptoragonist angesehen. Die sedative Wirkung beruht auf einer Stimulierung der α_2 -Rezeptoren im Zentralen Nervensystem (ZNS) und einer Reduzierung der Noradrenalinausschüttung in der Peripherie (Paddleford und Harvey, 1999). Die vergleichsweise schwächere muskelrelaxierende Wirkung soll auf einer Blockierung der interneuralen Reizübertragung durch Angriff an α_2 -Rezeptoren im Rückenmark beruhen (Paddleford und Erhardt, 1992). Die starke analgetische Wirkung ist nur schwer zu erklären. In frühen Arbeiten über Xylazin wird auch von einer lokalanästhetischen Wirkungskomponente gesprochen (Kroneberg et al., 1967).

Mittlerweile werden 3 Rezeptorsubtypen (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) unterschieden. Die meisten charakteristischen Wirkungen werden über den α_{2A} -Rezeptorsubtyp vermittelt.

Die therapeutische Breite liegt bei 2 bis 3.

Durch α_2 -Antagonisten, z. B. Yohimbin, können die entsprechenden Wirkungen von Xylazin aufgehoben werden.

Die Applikation von Xylazin kann intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, aber auch subkutan erfolgen (Hall et al., 2001). Dosisempfehlungen für den Hund variieren zwischen den verschiedenen Autoren: 0,25 bis 0,5 mg/kg KGW i. v. und 0,5 bis 1 mg/kg KGW i. m. (Paddleford und Harvey, 1999), 0,5 bis 1 mg/kg KGW i. v. und 1 bis 2 mg/kg KGW i. m. (Booth, 1988), 1,1 mg/kg KGW i. v. und 2,2 mg/kg KGW i. m. (Klide et al., 1975).

4.1.2 Pharmakokinetik

Die sedativen und analgetischen Wirkungen treten je nach Applikationsart nach 3 bis 15 Minuten ein (Garcia-Villar et al., 1981). Die sedative Wirkung hält nach Green (1979) für 1 bis 1,5 Stunden, nach Newkirk und Miles (1974) bis 2 Stunden an. Die analgetische Wirkung hält nur etwa 5 bis 15 Minuten an (Paddleford und Harvey, 1999). Beim Hund beträgt die Plasma-Halbwertszeit nach i. v. Applikation etwa 30 Minuten (Garcia-Villar et al., 1981).

Die Bioverfügbarkeit beträgt beim Hund etwa 52 bis 90 % (Garcia-Villar et al., 1981).

In der Leber wird Xylazin rasch metabolisiert, wobei über den Prozentsatz an metabolisiertem Xylazin keine Angaben existieren. Die Metaboliten sind teilweise noch wirksam. Die Ausscheidung des nicht verstoffwechselten Xylazins erfolgt zu 70 % über die Nieren und zu 30 % über Gallenflüssigkeit (Muir et al., 1993).

4.1.3 Pharmakodynamik

4.1.3.1 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Initial ist nach Xylazingabe ein Blutdruckanstieg zu beobachten. Anschließend kommt es auf Grund der ausgeprägten α_2 -agonistischen Wirkungskomponente zu einem Blutdruckabfall (Klide et al., 1975). Die Herzfrequenz nimmt vagal bedingt ab, das Schlagvolumen bleibt unverändert, das Herzminutenvolumen ist reduziert (Klide et al., 1975).

Es können Arrhythmien auftreten, die sich in der Anfangsphase sogar in Form von atrioventrikulären Blocks ersten bis zweiten Grades und sinoatrialen Blocks darstellen (Green, 1988). Weiterhin kann es zu einer Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen kommen (Paddleford und Erhardt, 1992). Die unter Xylazin auftretenden Herzrhythmusstörungen können mit Atropingabe kontrolliert werden (Klide et al., 1975).

4.1.3.2 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Xylazinapplikation ist die Atmung unregelmäßig. Die Tiefe und der Rhythmus variieren stark, und es kann zum Atemstillstand kommen (Winstanley, 1974). Danach wird von einer dosisabhängigen Verringerung der Atemfrequenz berichtet, die aber nur selten mit einer Abnahme des Atemzugvolumens einhergeht (Paddleford und Erhardt, 1992). Peshin et al. (1980) berichten vom Auftreten einer respiratorischen Azidose, während Klide et al. (1975) in ihrer Untersuchung am Hund keine Veränderungen des arteriellen pH-Wertes, des O₂-Partialdrucks oder des CO₂-Partialdrucks beobachteten.

4.1.3.3 Wirkungen auf einige Blutparameter und Hormone

Xylazin führt nach Peshin et al. (1980) bei Hunden (3 mg/kg KGW) und nach Deghani et al. (1991) auch bei Katzen (2,2 mg/kg KGW) zu einer Reduzierung der Zahl der Thrombozyten, des Hämoglobingehaltes, der Erythrozytenzahl und der Zahl der Leukozyten, aber auch der Aktivität der Leberenzyme ALT und AST. Gopalan und Samanna (1980) beobachteten bei Hunden nach 5 mg/kg KGW ebenfalls einen Abfall der Thrombozytenzahl, außerdem kam es zu einem signifikanten Anstieg der Anzahl an eosinophilen Granulozyten sowie des Blutzuckerspiegels. Bei den Untersuchungen von Lele und Bhokre (1985) an Hunden wurde nach 3 mg/kg KGW ebenfalls ein Anstieg des Blutzuckers beobachtet. Dies kann wiederum zur Polyurie führen. Als mögliche Ursache für die Hyperglykämie wird eine verringerte Insulinproduktion im Pankreas diskutiert.

Als ein α_2 -Adrenorezeptor-Agonist nimmt Xylazin auch Einfluss auf das neuroendokrine System. Beim Hund kann es zu einer Hemmung der Adrenalin- und Noradrenalinfreisetzung kommen, und die Lipolyse kann herabgesetzt sein (Ambrisko und Hikasa, 2002). Weiterhin hemmt Xylazin die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH).

4.1.3.4 Unerwünschte Wirkungen

Auf Grund seiner agonistischen Wirkung an peripheren und zentralen α_2 -Rezeptoren kann Xylazin neben den bereits oben genannten noch eine Reihe weiterer unerwünschter Wirkungen auslösen wie Erbrechen (Peshin et al., 1980), Unterdrückung des Speichels und der Sekretion von Magensaft, Hemmung des Schluckreflexes (Muir et al., 1993) und Reduzierung der Motilität des Magen-Darm-Traktes (Hall et al., 2001). Trotz tiefer Sedation besteht Geräuschempfindlichkeit (Green, 1979), und vereinzelt treten tonisch-klonische Krämpfe im analgetischen Stadium auf (Peshin et al., 1980). Außerdem kann die zentral

gesteuerte Thermoregulation gedämpft werden, so dass es zur Hypothermie kommen kann. Bei Hunden sind vereinzelt Todesfälle nach Xylazin beschrieben worden (in: Hall et al., 2001).

4.2 Prämedikation mit Levomethadon/Fenpipramid (Polamivet®)

4.2.1 Einleitung und allgemeine Wirkung

Polamivet® ist ein veterinärmedizinisches Kombinationspräparat, das neben dem synthetischen Opioid Levomethadon das Parasympatholytikum Diphenylpiperidin (Fenpipramid) enthält. Polamivet® wird zur Prämedikation eingesetzt.

Levomethadon wurde 1941 in Deutschland synthetisiert und ist ein Analgetikum vom Morphintyp. Es ist das linksdrehende, wirksame Isomer des Racemats Methadon.

Die Sicherheitsbreite von Levomethadon wird als groß und die allgemeine Verträglichkeit beim Hund als gut beschrieben (Ammann, 1952). Bei fünffacher Dosis konnten beim Hund keine toxischen Wirkungen nachgewiesen werden (Berge und Müller, 1949). Die Möglichkeit zur Antagonisierung mit z. B. Naloxon verleiht dem Wirkstoff eine zusätzliche Sicherheit (Schmidt-Oechtering und Alef, 1993). Es ist zu berücksichtigen, dass es Hunde gibt, die nur ungenügend auf Levomethadon ansprechen (Ammann, 1952; Berge und Müller, 1949).

Die Wirkung von Levomethadon entspricht qualitativ der des Morphins. Es ist gezeigt worden, dass seine analgetische Wirkung bis zu etwa 10-mal stärker ist als die von Morphin (Paddleford und Erhardt, 1992). Vier Typen des Opioid-Rezeptors werden unterschieden (μ -, κ -, σ - und δ -Rezeptor), wobei Levomethadon hauptsächlich am μ -Rezeptor angreift. Dieser ist für Analgesie, Sedation, Euphorie, Atemdepression und Abhängigkeit verantwortlich (Papich, 2000).

Fenpipramid hebt einerseits einige der unerwünschten Effekte (vgl. Kap. 4.2.3.3.) von Levomethadon auf (Ammann, 1952). Andererseits werden Parasympatholytika in der Prämedikation eingesetzt, um der vagal ausgelösten Bradykardie entgegenzuwirken, die Motilität des Magen-Darm-Traktes zu senken, die Sekretion der exokrinen Drüsen zu reduzieren sowie Bronchospasmen durch Reizung der Luftwege (z. B. durch Intubation und Inhalationsnarkotika) zu verhindern (Erhardt et al., 1990; Pascoe, 1993).

Levomethadon kann beim Hund ebenso wie Polamivet® subkutan, intramuskulär und intravenös verabreicht werden. Für das Erreichen einer Analgesie beim Hund mit Polamivet® wird eine Dosierung von 0,1 mg/kg KGW empfohlen. Zur Narkoseprämedikation kann eine Dosis von 0,25 bis 1,0 mg/kg KGW angewendet werden. In früheren Arbeiten wurden

Dosierungen von 2 bis 3 mg/kg KGW Levomethadon bzw. Polamivet® (Ammann, 1952; Berge und Müller, 1949; Bolz und Sommer, 1963) beim Hund als narkosefähige Dosierungen verwendet.

4.2.2 Pharmakokinetik

Levomethadon zeichnet sich durch eine starke Lipophilie, eine hohe Bioverfügbarkeit, eine rasche Verteilung im Organismus und eine lange Eliminationsphase aus (Jage, 1989). Die Bioverfügbarkeit von Levomethadon wird mit $92 \% \pm 21 \%$ angegeben. Die Proteinbindung liegt zwischen 70 bis 90 % (von Bruchhausen et al., 1999).

Die Wirkung tritt nach i. v. Applikation innerhalb von 1 bis 2 Minuten ein (Paddleford und Erhardt, 1992), bei s. c. Gabe ist mit einem Wirkungseintritt nach maximal 15 Minuten zu rechnen (Berge und Müller, 1949). Die Angaben zur Wirkungsdauer beim Hund schwanken zwischen etwa 1 Stunde (Ammann, 1952) bis zu 3 Stunden (Muir et al., 1993). Die Halbwertszeit beim Hund liegt bei ca. 5 Stunden. Die Dauer des Nachschlafs nach 2 bis 3 mg/kg KGW Levomethadon beim Hund wird mit etwa 3 bis 11,5 Stunden (Berge und Müller, 1949) angegeben.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über N-Demethylierung in der Leber. Etwa 10 % des Levomethadons werden unverändert, 19 bis 40 % metabolisiert über die Nieren, ausgeschieden. Neben der renalen und der biliären Exkretion wird Levomethadon zu einem geringen Anteil mit dem Schweiß ausgeschieden (von Bruchhausen et al., 1999).

4.2.3 Pharmakodynamik

4.2.3.1 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Levomethadon hat eine zentral Vagus-erregende Wirkung, wodurch bei alleinigem Einsatz eine Bradykardie auftreten kann. In höheren Dosierungen kommt es zu einer Hypotonie (Berge und Müller, 1949), die bei einigen Opioiden auf einer Histaminfreisetzung mit Vasodilatation beruhen soll (Papich, 2000). Trotz der verlangsamten Frequenz bleibt der Puls kräftig mit gleichmäßigem und regelmäßigem Rhythmus (Berge und Müller, 1949). Polamivet® bewirkt durch die Kombination von Levomethadon mit dem Parasympatholytikum (Fenpipramid) eher eine Steigerung der Herzfrequenz, des Blutdrucks sowie des Herzminutenvolumens (Ammann, 1952; Bolz und Sommer, 1963).

4.2.3.2 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Als initiale Wirkung von Polamivet® auf die Atmung von Hunden ist mehrfach eine frequente und flache Atmung beobachtet worden, das sogenannte Polamivet®-Hecheln (Ammann, 1952; Bolz und Sommer, 1963). Dies beruht auf einer Gegenregulation des Organismus, ausgelöst durch eine Verschiebung des Temperatursollwertes im Hypothalamus (Papich, 2000).

Anschließend können Levomethadon und auch Polamivet® wie alle Analgetika vom Morphintyp durch direkte Beeinflussung des Atemzentrums im Hirnstamm schon in therapeutischen Dosen zu einer Abnahme der Atemfrequenz führen (Paddleford und Erhardt, 1992). Weiterhin kann eine Verringerung des Atemzugvolumens und damit auch Atemminutenvolumens beobachtet werden, was eine respiratorische Azidose bedingen kann (Schmidt-Oechtering und Alef, 1993).

4.2.3.3 Unerwünschte Wirkungen

Mögliche unerwünschte Wirkungen ergeben sich aus den typischen zentralen und peripheren Wirkungen der Analgetika vom Morphintyp. Speziell für Polamivet® werden häufig übermäßige Geräuschempfindlichkeit und seltener Erbrechen beschrieben (Ammann, 1952; Paddleford und Erhardt, 1992).

Nach Gabe von Levomethadon ist beim Hund eine deutliche Senkung der Körpertemperatur beobachtet worden, die etwa nach 15 Minuten beginnend zu einer Temperatursenkung von mehr als 3 °C führt und bis zu Stunden nach dem Aufwachen anhalten kann (Berge und Müller, 1949).

Weiterhin ist zu beachten, dass es durch die Wirkung von Opioiden zu spastischen Obstipationen kommen kann (Muir et al., 1993).

4.3 Narkose mit Isofluran

4.3.1 Einleitung

Isofluran ist ein Isomer des Enflurans und wurde 1965 von R. C. Terrell entwickelt (in: Eger, 1981). Die Zulassung 1975 musste auf Grund eines Berichtes über durch Isofluran ausgelöste Lebertumoren (Corbett, 1976) verschoben werden. Ein Vorwurf, der später widerlegt wurde.

4.3.2 Chemische und physikalische Eigenschaften

Isofluran ist ein halogener Ether mit der Summenformel $\text{CHF}_2\text{-O-CHClCF}_3$ (1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl-difluoromethyl-ether). Isofluran ist chemisch stabil und nicht explosiv. Bei Raumtemperatur ist Isofluran eine klare, farblose und leicht nach Ether riechende Flüssigkeit, die mittels eines Verdampfers über die Atemwege für die Allgemeinnarkose angewendet wird. In dem für narkosetechnische Zwecke benötigten Konzentrationsbereich ist Isofluran nicht brennbar, reagiert nicht mit Metallen, Gummi und Kalk, bleibt unverändert durch UV-Licht und benötigt keinen Stabilisator. Sein Siedepunkt liegt bei 48,5 °C, der Dampfdruck ist ähnlich dem von Halothan und wird mit 239,5 mmHg angegeben.

Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient (Blutlöslichkeit) ist mit 1,4 geringer im Vergleich zu Halothan und Enfluran, woraus eine kürzere Einleitungs- und Aufwachphase resultiert. Der Gehirn/Blut-Verteilungskoeffizient ist mit 2,6 relativ hoch (in: Eger, 1984).

4.3.3 Allgemeine Wirkung und narkotische Wirksamkeit

Isofluran hat eine gute narkotische Wirksamkeit, wirkt muskelrelaxierend und zeichnet sich durch eine gute Steuerbarkeit aus (in: Eger, 1984).

Die minimale alveoläre Narkotikums-Konzentration, der MAC-Wert (die Konzentration, bei der 50 % der Patienten keine Abwehrreaktion auf einen entsprechenden Schmerzreiz zeigen), wird für den Hund für Isofluran mit 1,28 bis 1,41 Vol.-% angegeben (Dohoo, 1990; Ilkiw und Pascoe, 1993; Muir et al., 1993).

Für die Einleitung der Narkose sind etwa 3,5 bis 5 Vol.-% notwendig. Für die Aufrechterhaltung der Narkose wird eine Konzentration von 1,5 bis 2,5 Vol.-% in Sauerstoff empfohlen (in: Dohoo, 1990; Hall et al., 2001).

4.3.4 Pharmakokinetik

4.3.4.1 Wirkungseintritt und Wirkungsende

Die Narkoseeinleitungsgeschwindigkeit wird durch die leicht schleimhautreizende Wirkung bestimmt. Es wird daher eine langsame Steigerung der Konzentration empfohlen, um keine Abwehrreaktionen wie Husten zu provozieren (Dohoo, 1990). Ebenfalls kann dies durch eine geeignete Prämedikation verhindert werden. Ansonsten verläuft die Einleitung rasch, ohne neuromuskuläre Störungen, Krämpfe oder Speicheln (Jones und Snowdon, 1986; Klide, 1976; Mutoh et al., 1995).

Bei Einleitung über die Maske von 2,6 Vol.-% Isofluran ohne Prämedikation trat beim Hund der Verlust des Lidreflexes nach $6,8 \pm 1,7$ Minuten ein, und nach $8,6 \pm 2,6$ Minuten konnte intubiert werden (Johnson et al., 1998). In vergleichbaren Untersuchungen fanden Mutoh et al. (1995) etwas kürzere Zeiten. Bei ihnen konnte schon nach $5,18 \pm 0,74$ Minuten intubiert werden.

Muskelgewebe und Fettgewebe stellen quantitativ die größten Verteilungsräume dar (von Bruchhausen et al., 1999). Holaday et al. (1975) geben anhand ihrer Untersuchungen am Menschen (ca. 1,7 Vol.-% Isofluran) die Eliminationszeiten aus dem Blut mit durchschnittlich 9,4 Minuten, aus der Muskulatur mit ca. 2 Stunden und aus dem Fettgewebe mit durchschnittlich 17,4 Stunden an.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Lunge (Eger, 1984) und in geringem Maße über die Körperoberfläche (von Bruchhausen et al., 1999). Mehr als 95 % von Isofluran werden unverändert abgeatmet. Die Metabolisierungsrate ist sehr gering und liegt bei weniger als 0,2 % (Holaday et al., 1975).

Die Aufwachphase verläuft rasch, ruhig und fast immer ohne Zittern (Jones und Snowdon, 1986). Nur selten werden Übelkeit oder Erbrechen beobachtet (Dobkin et al., 1971). Die Tiere nehmen bereits nach 1 Stunde Futter zu sich (Byles et al., 1971c).

Die Aufwachphase verlängert sich mit zunehmender Narkosedauer, allerdings nur bis zu einer Narkosedauer von 2 Stunden (Ilkiw und Pascoe, 1993). So konnte ein Mensch auch nach einer 24-stündigen Narkose bereits nach 30 Minuten extubiert werden (Pearson, 1985). Nach einer etwa 30-minütigen Isofluran-Narkose mit 2,6 Vol.-% können Hunde nach 5,9 Minuten extubiert werden. Das erste Heben des Kopfes erfolgt nach 7,4 Minuten, nach 7,9 Minuten drehen die Tiere sich in Brustlage und können nach 9,6 Minuten stehen (Johnson et al., 1998). Nach einer zweistündigen Isofluran-Narkose (ca. 2 Vol.-%) mit Propofol-Prämedikation liegt die Zeit, bis die Tiere extubiert werden können, bei 12,7 Minuten. Nach 18,5 Minuten drehen sie sich in Brustlage und stehen nach 23,5 Minuten auf (Keegan und Greene, 1993). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich nach einer etwa dreistündigen Narkose mit Isofluran (1,5 – 3,7 Vol.-%) ohne Prämedikation (Klide, 1976).

Die Aufwachphase verlängert sich außerdem dosisabhängig. So liegt die Zeit bis zur Extubation von Hunden nach einer einstündigen Isofluran-Narkose mit 2,1 Vol.-% bei durchschnittlich 11,4 Minuten, bei einer Dosierung von 2,9 Vol.-% bei 13,3 Minuten (Polis et al., 2001).

4.3.4.2 Metabolisierung

Isofluran wird nur zu maximal 0,2 % in der Leber metabolisiert (Holaday et al., 1975). Endprodukt ist Trifluoressigsäure (Hall et al., 2001). Auf Grund der geringen Metabolisierungsrate sind auch die Konzentrationen von Fluoridionen im Blut sehr gering, und es ist nicht mit einer toxischen Wirkung zu rechnen. Obwohl bei einer Untersuchung an Schweinen die Serum-Konzentration an Fluoridionen um fast das Dreifache (3,44 bzw. 3,75 µM/l) im Anschluss an die Narkose bis zu 4 Stunden danach ansteigt (Koblin et al., 1989), gelten diese Mengen als nicht toxisch (Goldberg et al., 1996). Ihre Konzentration nimmt stetig innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach der Operation wieder ab (Dobkin et al., 1973; Mazze et al., 1974). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt über die Nieren.

4.3.5 Pharmakodynamik

4.3.5.1 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Die negativ inotrope Wirkung von Isofluran ist nur geringgradig, so dass das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen kaum erniedrigt sind (Hall et al., 2001). Es kann zu einer deutlichen Reduzierung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Vasodilatation mit der Folge einer kompensatorischen Tachykardie und eines dosisabhängigen Blutdruckabfalls kommen (Klide, 1976; Picker et al., 2001; Steffey und Howland, 1977). Allerdings werden die Koronargefäße ebenfalls erweitert. Einzelne Autoren sprechen Isofluran herzprotektive Eigenschaften zu, da es den myokardialen Sauerstoffverbrauch, die Durchblutung der Koronarien und die Nachlast am Herzen senken soll (Agnew et al., 2002).

Die Sensibilisierung gegenüber Katecholaminen ist im Vergleich zu Halothan nur schwach ausgeprägt (Byles et al., 1971a).

Widersprüchliche Befunde existieren dazu, ob die kardiovaskulären Wirkungen davon beeinflusst werden, wenn die Atmung während der Inhalationsnarkose spontan erfolgt oder kontrolliert beatmet wird (Mutoh et al., 1997; Steffey und Howland, 1977).

4.3.5.2 Wirkungen auf den Respirationstrakt

Isofluran hat einerseits eine bronchialerweiternde Wirkung und führt andererseits bereits in therapeutischen Dosen zu einer Atemdepression (Quail, 1989). Es kommt zu einer dosisabhängigen Verringerung der Atemfrequenz (Jones und Snowdon, 1986), die trotz weitgehend konstantem Atemzugvolumens (Mutoh et al., 1997) zwangsläufig zu einem

Sinken des Atemminutenvolumens führt (Mutoh et al., 1997; Steffey und Howland, 1977). Nach der Extubation kommt es zu einem erheblichen Anstieg der Atemfrequenz (Hikasa et al., 1996; Polis et al., 2001).

Bedingt durch das verringerte Atemminutenvolumen steigt der CO₂-Partialdruck im Blut während der Narkose bei spontaner Atmung an, der arterielle pH-Wert fällt (Mutoh et al., 1997). Die sich entwickelnde respiratorische Azidose ist im Vergleich zu Halothan etwas stärker (Hellebrekers, 1986). Isofluran hat eine dämpfende Wirkung auf die Chemorezeptoren zentral wie peripher (stärker), wodurch die respiratorische Antwort auf Hypoxämie und Hyperkapnie herabgesetzt ist (Quail, 1989).

4.3.5.3 Wirkungen auf die Leber

Es existiert weitgehend Einigkeit darüber, dass Isofluran die Leber nicht schädigt (in: Eger, 1981), dennoch gibt es einzelne Berichte über Veränderungen der Leberfunktion im Zusammenhang mit Isofluran-Narkosen (Brunt et al., 1991; Weitz et al., 1997). Blutuntersuchungen bei Mensch und Tier ergaben tendenzielle Anstiege der Aktivität der Leberenzyme im Anschluss an Isofluran-Narkosen. So wurden beim Menschen geringgradige Anstiege der Aktivität der Leberenzyme AST, ALT und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) 7 bis 14 Tage und eine Erhöhung des Bilirubingehaltes 24 Stunden nach einer Isofluran-Narkose mit Prämedikation gefunden (Nishiyama et al., 1998a; Nishiyama et al., 1999). Jantzen et al. (1988) beobachteten beim Menschen 6 Tage nach einer längeren Isofluran-Narkose ebenfalls mit Prämedikation einen deutlichen Abfall der Konzentration von Prothrombin und des Gerinnungsfaktors VII. Als Ursache diskutierten die Autoren eine Reduzierung der Syntheseleistung der Leber.

Auch beim Hund beobachteten Tacke et al. (1998), dass die Transaminasen und die Phosphatase direkt nach der Narkose erniedrigt waren und dann geringfügig innerhalb der ersten 48 Stunden über die Ausgangswerte, jedoch innerhalb des Referenzbereiches, anstiegen. Bei Untersuchungen an Katzen und Ziegen kam es ebenfalls zu einem nicht signifikanten Anstieg der Aktivität der AST innerhalb von 24 Stunden. Die Referenzwerte wurden nicht verlassen, die Ausgangswerte waren nach 3 Tagen wieder erreicht (Hikasa et al., 2002; Hikasa et al., 1996).

Nach den Untersuchungen von Miller et al. (1990) an Hunden (1 bis 3 MAC) sinken unter Isofluran der arterielle Blutfluss und die Gesamtleberdurchblutung, bei steigender Dosis auch der Pfortaderfluss. Trotz eines verringerten Sauerstoffbedarfs in der Leber kommt es dadurch zu einem Sauerstoffdefizit. Nach Gelman et al. (1984) soll die Sauerstoffversorgung der Leber unter Isofluran dennoch besser sein als bei Halothan.

4.3.5.4 Wirkungen auf die Niere

Isofluran senkt wie andere Inhalationsnarkotika dosisabhängig die glomeruläre Filtrationsrate, die Harnproduktion und den renalen Blutfluss (Dale und Brown, 1987; Quail, 1989). Für den Menschen wird während einer Isofluran-Narkose (1,2 Vol.-%) mit Prämedikation der Abfall der glomerulären Filtrationsrate mit 37 % vom Ausgangswert angegeben. Die Nierendurchblutung fällt auf 49 % und die Harnproduktion auf 34 % der Ausgangswerte (Mazze et al., 1974). Der Gefäßwiderstand in den Nieren ist etwas verringert, hingegen wird die Fähigkeit zur Harnkonzentrierung nicht beeinflusst. Es gibt keine Hinweise für eine Nierentoxizität. Die Serum-Harnstoff- und Serum-Kreatininwerte bleiben innerhalb der Referenzbereiche (Kharasch et al., 2001; Nishiyama und Hanaoka, 1998; Tacke et al., 1998).

Die Metaboliten von Isofluran – z. B. Fluoridionen und Trifluoressigsäure – werden mit dem Urin ausgeschieden. Daher ist auch ein Anstieg ihrer Konzentrationen im Harn am Ende einer Narkose und innerhalb der nächsten Tage zu bemerken (Holaday et al., 1975). Bei verschiedenen Untersuchungen am Menschen ergaben sich Werte von 3,6 µM/l direkt nach der Narkose (Dobkin et al., 1973), 4,4 µM/l nach 6 Stunden (Mazze et al., 1974) und $5,08 \pm 4,35$ µM/l (Goldberg et al., 1996) bzw. 0 bis 33 µM/l (Kharasch et al., 2001) nach 12 Stunden. Diese liegen deutlich unterhalb der als toxisch erachteten Grenze von 50 µmol/l (Goldberg et al., 1996; Kharasch et al., 2001). Auch das Auftreten einer Proteinurie und einer Glukosurie, die nicht nur nach Isofluran gefunden werden, sind nicht unbedingt ein Hinweis auf eine nierentoxische Wirkung des Narkosemittels (Kharasch et al., 2001). Andere Autoren gehen jedoch bei einem Auftreten von Proteinurie nach einer Isofluran-Narkose von einer möglichen Schädigung der Glomerula und bei Glukosurie von einer Beeinträchtigung der Tubuli aus (Nishiyama et al., 1998b).

Auch bei der Überprüfung der Nierenfunktion anhand einer semi-quantitativen Harnmessung und einer mikroskopischen Untersuchung des Sediments konnten keine Hinweise auf Funktionseinschränkungen gefunden werden (Goeters et al., 2001).

4.3.5.5 Wirkungen auf das ZNS

Im Zusammenhang mit Isofluran-Narkosen sind keine bleibenden Schäden der Gehirnfunktionen bekannt (in: Eger, 1984).

Isofluran senkt wie alle Inhalationsnarkotika konzentrationsabhängig den zerebralen Sauerstoffbedarf (Newberg et al., 1983). Im Zustand der Hypokapnie bleibt der intrakranielle Druck auch bei langanhaltenden Narkosen weitgehend konstant (Newberg et al., 1984). Bei

Normokapnie wird hingegen ein Anstieg des intrakraniellen Drucks beschrieben (Ilkiw und Pascoe, 1993; Quail, 1989).

4.3.5.6 Wirkungen auf einige Blutparameter

Die Auswirkungen auf Blutparameter der hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchung scheinen nicht gravierend zu sein. So bewegten sich bei der Untersuchung an Katzen von Hikasa et al. (1996) die Parameter Glukosekonzentration, Thrombozytenzahl, Hämoglobingehalt und Gesamt-Proteingehalt im Referenzbereich. Auch bei einer Untersuchung an Ziegen stellten Hikasa et al. (2002) außer eines vorübergehenden Glukoseanstiegs über den Referenzbereich keine signifikanten Abweichungen der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter fest. Hingegen gehen Horber et al. (1990) anhand ihrer Ergebnisse am Hund von einer weitreichenden und sofortigen Beeinflussung des Stoffwechsels aus. Sie stellten fest, dass es zu einer Verringerung der Glukosesynthese, des Proteinstoffwechsels ebenso wie einer geringeren Lipolyserate kommt. Auch Schrickler et al. (2001) gehen von einem verringerten Glukose- und Proteinstoffwechsel beim Menschen aus.

4.3.5.7 Wirkungen auf den Gesamtorganismus

Die Körpertemperatur fällt je nach Dauer der Narkose beim Hund um etwa 1 bis 2 °C (Dobkin et al., 1971).

Bei Isofluran-Narkosen beim Menschen ist das Auftreten einer Malignen Hyperthermie sehr selten (in: Eger, 1984).

Isofluran wirkt nicht mutagen, kanzerogen oder negativ auf die Fortpflanzung (Dohoo, 1990; Eger, 1984; Prys-Roberts, 1981). Die bei der Studie von Corbett (1976) gefundenen Lebertumore bei Mäusen lagen an einer Kontamination der Tiere mit polybromiertem Biphenylen. Ein teratogener Effekt kann auf Grund einer Studie an trächtigen Mäusen nicht ganz ausgeschlossen werden (in: Eger, 1981; Eger, 1984).

5. KOMBINATIONEN DER ARZNEIMITTEL

5.1 Kombination von Xylazin und Levomethadon

Es wird empfohlen, Xylazin mit einem Analgetikum wie z. B. dem Opioid Levomethadon zu kombinieren (Huska, 1977; Kramer et al., 1996). Kombinationen von Opioiden in geringer

Dosis mit α_2 -Agonisten führen zu einer tiefen Hypnose und Analgesie (Clarke, 1993). Die Dosis kann für beide Wirkstoffe reduziert werden (Tabelle 1).

Kramer et al. (1996) zeigten, dass nach kombinierter Gabe von Xylazin mit Levomethadon (1 mg/kg KGW i. v.) eine Sedation nach 1,5 Minuten, eine Analgesie nach 15 Minuten und das Wirkungsmaximum nach 30 Minuten erreicht wurde. Die Wirkungsdauer lag bei 180 Minuten.

| Xylazin | I-Methadon | Quellenangabe |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| 0,5 mg/kg (i. m.) | 0,25 mg/kg (i. m.) | (Schmidt-Oechtering und Becker, 1992) |
| 0,2 – 0,5 mg/kg (i. v.) | 0,25 mg/kg (i. v.) | (Schmidt-Oechtering und Becker, 1992) |
| 0,5 – 1 mg (i. m.) | 0,7 – 1,1 mg/kg (i. v.) | (Huska, 1977) |

Tab. 1: Dosierungsangaben für die Kombination von Xylazin mit Levomethadon.

5.2 Kombination von Xylazin und Isofluran

Bei der Kombination mit Xylazin kann die Dosierung von Isofluran um 40 bis 50 % reduziert werden (Paddleford und Erhardt, 1992; Pascoe, 1993).

6. POSTOPERATIVES ZITTERN

Im Zusammenhang mit Narkosen wird bei Mensch und Tier häufig von dem Problem des postoperativen Zitterns gesprochen. Die Inzidenz für dieses Phänomen liegt zwischen 5 und 65 % (in: Zhang und Wong, 1999). Unter „postoperative Shivering“ versteht man ein unwillkürliches Muskelzittern und eine Erhöhung des Muskeltonus als Gegenregulation des Organismus auf einen Abfall der Ist-Temperatur gegenüber dem Temperatursollwert (in: Schäfer und Kunitz, 2002).

Im Zusammenhang mit einer Narkose ist die normale Thermoregulation tiefgreifend verändert. Die aktive, willkürliche Wärmebildung ist blockiert, die unwillkürliche Steigerung der Wärmeproduktion (Shivering) über den Stoffwechsel ist vermindert, da der Energieumsatz nach der Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel (RGT-Regel) mit abnehmender Temperatur auch sinkt. Weiterhin ist der Schwellenwert für die thermoregulatorische Vasokonstriktion durch die Narkose nach unten verstellt, wodurch diese verspätet einsetzt (in: Schäfer und Kunitz, 2002). Bei Isofluran kann sich diese Schwelle um bis zu 3 °C je Vol.-% Isofluran verringern (Stoen und Sessler, 1990). Hinzu kommt die meist im Rahmen einer Narkose auftretende periphere Vasodilatation, die eine

Umverteilung des Blutes in die Peripherie zur Folge hat (in: Schäfer und Kunitz, 2002). Es kommt folglich zu einer deutlichen Hypothermie, auf die der Organismus verspätet und nur vermindert, unter anderem mit „Shivering“, reagieren kann.

Allerdings kann das „Shivering“ auch bei Patienten beobachtet werden, die eine normale Körpertemperatur aufweisen (Horn et al., 1998). Die Ätiologie dieses als nicht-thermoregulatorisch bezeichneten Zitterns ist noch nicht geklärt, es wird ein enger Zusammenhang mit operativen Eingriffen diskutiert. Als mögliche Ursachen werden außerdem eine verringerte Aktivität des sympathischen Nervensystems, Schmerzen, die Prämedikation, eine verringerte Nebennierenaktivität, eine respiratorische Alkalose und die Freisetzung endogener Zytokine durch Gewebeschädigung bei dem operativen Eingriff erwähnt (Horn et al., 1998).

Unabhängig von der Ätiologie des Zitterns kommt diesem Phänomen eine besondere Bedeutung zu, da es nicht nur sehr unangenehm für den Patienten, sondern auf Grund eines erhöhten Energie- und Sauerstoffverbrauchs sowie einer vermehrten Kohlenstoffdioxidproduktion auch schädlich sein und zu einer erhöhten Inzidenz kardiopulmonaler Komplikationen führen kann (in: Schäfer und Kunitz, 2002). Es soll zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens durch Erhöhung der Herzfrequenz (in: Zhang und Wong, 1999), einer Steigerung des Gefäßtonus und des effektiven intravasalen Volumens kommen können. Weiterhin werden eine Erhöhung des Atemminutenvolumens, eine Abnahme der peripheren O₂-Sättigung, eine Erhöhung des intraokulären und intrakraniellen Drucks, eine Verstärkung der postoperativen Schmerzen und ein Eiweißkatabolismus beschrieben (Schäfer und Kunitz, 2002).

Die Therapie des postoperativen Zitterns sollte in erster Linie darin liegen, Wärmeverluste durch eine konstante, warme Umgebungstemperatur, das Anheben der Körpertemperatur mit warmen Infusionen und dem Schutz vor Abkühlung durch Decken zu verringern (Zhang und Wong, 1999).

Ferner kann eine medikamentöse Therapie erfolgen. Als Wirkungsmechanismen werden unter anderem die Beeinflussung der Thermoregulation über Opiatrezeptoren und Absenken des thermoregulatorischen Schwellenwertes diskutiert. Häufig zum Einsatz kommen z. B. Clonidin, ein zentral wirksamer α_2 -Rezeptor-Agonist und Pethidin (Meperidin), ein Opioid. Auch das Cholinergikum Physostigmin soll einen reduzierenden Effekt auf das Zittern haben (Schäfer und Kunitz, 2002).

7. WIEDERHOLTE NARKOSEN

Die meisten Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen wiederholter Narkosen beziehen sich auf den Menschen, das Inhalationsnarkotikum Halothan und Störungen der Leberfunktion (Fee et al., 1979; Inman und Mushin, 1978; Wright et al., 1975).

Auch neuere Inhalationsnarkotika stehen in dem Verdacht, bei wiederholtem Einsatz schädigende Wirkungen zu haben. Nach einem Fallbericht von Brunt et al. (1991), bei einer jungen übergewichtigen Frau, wurden nach aufeinanderfolgenden Isofluran-Narkosen Erhöhungen der Leberenzyme und der Bilirubinwerte festgestellt. Als morphologische Veränderungen wurden massive Nekrosen und mikrovaskuläre fettige Degenerationen der Leber diagnostiziert, so dass eine Transplantation erfolgen musste.

Nach wiederholten (4 bis 5 Mal), langandauernden (3 bis 4 Stunden) Isofluran-Narkosen an jedem bzw. jedem zweiten Tag bei Hunden, schlossen Byles et al. (1971b) auf Grund der Veränderungen einiger Blutwerte innerhalb ihrer Referenzwerte (u. a. etwas höheren Konzentrationen an Harnstoff, Blutzucker, Bilirubin, Cholesterin und niedrigeren Leberenzym- und Kreatinin-Konzentrationen) auf eine generelle physiologische Belastung des Körpers sowohl durch die Narkosen als auch die häufigen Blutentnahmen. Außerdem beobachteten sie fettige Infiltrationen in den Nieren und bei einigen Tieren auch eine geringgradige hydropische Schwellung der Leber. In einer weiteren Untersuchung zur Klärung dieser Beobachtungen (Byles et al., 1971c), stellten sie anhand von Urinalysen eine vorherbestehende Dysfunktion der Nieren fest, die sich durch die wiederholten Isofluran-Narkosen nicht verschlechterte. Außerdem schlossen sie trotz bestehender geringer histologischer Veränderungen der Leber bei den Tieren auf Grund der nicht veränderten Leberparameter im Serum, auf eine unbeeinflusste Funktionsfähigkeit selbiger. Als mögliche Ursachen solcher histologischen Veränderungen führten die Autoren die Wirkung von Toxinen (Bakterien, Gifte, Stoffwechsellentgleisungen) oder Hypoxie (Byles et al., 1971c) an.

Hingegen gibt es auch Berichte, die eine Verstärkung von Effekten durch häufigere Narkosen bestreiten. So kamen Nishiyama et al. (1998b) bei ihrer klinischen Studie am Menschen nach sowohl 2 Sevofluran als auch 2 Isofluran-Narkosen jeweils im Abstand von 1 bis 6 Monaten zu dem Schluss, dass kein Unterschied zwischen den Folgen einmaliger und wiederholter Narkosen besteht. In ihren Untersuchungen führten insbesondere die Isofluran-Narkosen jeweils zu einem abnormalen Anstieg der Leberenzyme, und am ersten und dritten Tag nach der Narkose konnte außerdem eine Proteinurie und eine Glukosurie

nachgewiesen werden. Die Harnstoff- und Kreatininwerte bewegten sich innerhalb der Referenzen.

Bei dem Einzelfallbericht von McLaughlin und Eger (1984) kam es bei einem Patienten nach der ersten von insgesamt 3 Isofluran-Narkosen zu einem geringen, nicht signifikanten Anstieg der Aktivität der ALT und AST. Dieser Anstieg war im Anschluss an die zwei weiteren Narkosen noch geringer ausgeprägt. Die Aktivität der ALP und γ -GT stieg nach der ersten Narkose deutlich an. Sie schätzten das Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion durch wiederholte Narkosen mit Isofluran trotz der gemachten Beobachtung (erhöhte Leberenzyme durch die erste Narkose) als gering ein.

Insgesamt handelt es sich bei den unerwünschten und toxischen Wirkungen durch Isofluran nur um Einzelfälle. Die beschriebenen Folgen sind meist gering und reversibel. Eger (1981) kam in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass es auch nach wiederholter und/oder langandauernder Narkose nicht zu funktionellen Beeinträchtigungen von Leber und den Nieren kommt.