

---

# 1 Einleitung

Kastrationen von Hengsten gehören zu den häufigsten elektiven chirurgischen Eingriffen (SEARLE et al. 1999). Obwohl Kastrationen am stehenden, sedierten Pferd durchgeführt werden können, machen es bestimmte Umstände unbedingt erforderlich, die Kastration in Allgemeinanästhesie durchzuführen. Dabei stellt die Anästhesie von Pferden unter Feldbedingungen besondere Anforderungen an die verwendeten Medikamente. Neben einem möglichst geringen technischen Aufwand und einer einfachen Anwendbarkeit, sind hier besonders eine gute Steuerbarkeit, eine möglichst geringe kardiopulmonale Beeinflussung und die Sicherheit für Mensch und Tier zu nennen. Darüber hinaus sollte eine gute Muskelrelaxation erreicht werden, um die Operationsbedingungen zu verbessern und die Bestimmung der Anästhesietiefe zu erleichtern (STAFFIERI u. DRIESSEN 2007).

Gerade bei chirurgischen Eingriffen unter Feldbedingungen ist die Bolus-Injektionsnarkose mit Xylazin und Ketamin eine etablierte Methode (MUIR et al. 1977). Ein Nachteil dieser Form der Injektionsnarkose ist die relativ kurze Anwendbarkeit (etwa 20-30 Minuten). Aufgrund der Kumulationsgefahr der Ketaminmetaboliten kann es nach mehrfacher Anwendung zu einer unkoordinierten Aufstehphase kommen.

Der Triple-Drip ist eine häufig im Feld verwendete Form der total intravenösen Anästhesie (TIVA) (BETTSCHEART-WOLFENBERGER 2012a) und setzt sich in der Regel aus Xylazin, Guaifenesin und Ketamin zusammen. Ein Vorteil gegenüber der Bolusapplikation ist die gute Regulierbarkeit der Narkosetiefe über die Tropfgeschwindigkeit, die individuell angepasst werden kann. Jedoch besteht bei längerer Anwendung auch hier die Gefahr einer Akkumulation von Ketamin- und Guaifenesinmetaboliten, was in verlängerten und ataktischen Aufstehphasen resultieren kann (BETTSCHEART-WOLFENBERGER 2012a).

Eine Lokalanästhesie ist bei Kastrationen am stehenden, sedierten Pferd weit verbreitet (GREEN 2001), wohingegen sie bei Eingriffen unter Allgemeinanästhesie eher selten durchgeführt wird (PRICE et al. 2002). Dabei wird angenommen, dass die Lokalanästhesie der Hoden und des Samenstrangs die Nozizeption verringert und zu einer Relaxation des *M. cremaster* führt. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei der Kastration unter der Lokalanästhesie mit Lidocain weniger spontane Bewegungen als Antwort auf den chirurgischen Stimulus hin auftreten. Die Autoren



konnten außerdem sehen, dass die intratestikuläre Lidocain-Injektion zu einer signifikanten Reduktion an zusätzlichen verabreichten Anästhetika führte (PORTIER et al. 2009). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass der perioperative Einsatz von Lokalanästhetika im Rahmen der *präventiven Analgesie* den postoperativen Schmerz mindern kann (BARREVELD et al. 2013).

Die Schmerzerkennung beim Pferd stellt eine große Herausforderung dar. Daher ist sie seit etwa einem Jahrzehnt Gegenstand vieler Studien. Es wird versucht, möglichst objektive Modelle und Instrumente zur Erkennung und Quantifizierung von Schmerzen zu entwickeln. Die kompositorische Schmerzskala und die Schmerzgesichtsskala sind dabei in jüngerer Zeit vorgestellte Instrumente, die sich bei der Schmerzbeurteilung nach Kastration als vielversprechend erwiesen haben.

Nach Kenntnis der Autoren existiert bisher keine Studie, die einen direkten Vergleich einer wiederholten Bolus-Injektionsnarkose (Xylazin und Ketamin) und einer Dauertropfinfusionsnarkose (Xylazin, Ketamin und Guaifenesin) an einer homogenen Gruppe von Warmblutpferden untersucht hat.

Ziel dieser Studie ist es, die Anästhesie- und Operationsqualität sowie die Aufwachphase unter beiden Protokollen zu vergleichen und zusätzlich den Einfluss von intratestikulär verabreichtem Lidocain zu untersuchen. Dabei soll die Hypothese geprüft werden, ob eine Dauertropfinfusion mit dem Zusatz des zentralen Muskelrelaxans Guaifenesin auch bei Kurznarkosen im Feld Vorteile gegenüber der wiederholten Bolus-Applikation mit sich bringt. Zudem gilt es, den Einfluss von Lidocain auf die intraoperative Nozizeption sowie auf den postoperativen Schmerz zu untersuchen.

---

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Medikamente

#### 2.1.1 Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und deren Anwendung

Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten sind in den letzten Jahrzehnten in der Pferdepraxis angekommen und erfreuen sich großer Akzeptanz. In Deutschland sind momentan drei Vertreter für das Pferd zugelassen (Xylazin, Detomidin und Romifidid), welche sich in equipotenten Dosierungen hauptsächlich hinsichtlich ihrer Wirkdauer unterscheiden (ENGLAND et al. 1992).

Allen Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten ist gemein, dass sie zu einer dosisabhängigen Sedation, Anxiolyse, Analgesie und Muskelrelaxation führen (ENGLAND et al. 1992; ENGLAND u. CLARKE 1996; DAUNT u. STEFFEY 2002; VALVERDE 2010). Aus diesem Grund eignet sich diese Stoffgruppe gut zur präanästhetischen Medikation (LÖSCHER et al. 2002; HOPSTER et al. 2008), sowohl alleinig als auch in Kombination mit anderen Sedativa oder Analgetika. Die von MUIR et al. (1977) erstmals beschriebene Xylazin-Ketamin-Narkose findet auch heutzutage noch breite Anwendung als Bolus-Injektionsnarkose für kurze Eingriffe in der Pferdepraxis.

Zudem führt im Rahmen der partiellen intravenösen Anästhesie (PIVA) die Applikation der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten während der Inhalationsnarkose zu einer dosis- und zeitabhängigen Reduktion von volatilen Anästhetika (ENGLAND u. CLARKE 1996; STEFFEY et al. 2000; STEFFEY u. PASCOE 2002). Es konnte gezeigt werden, dass Xylazin (STEFFEY et al. 2000), respektive Detomidin (STEFFEY u. PASCOE 2002) in der Lage sind, die Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran im Vergleich zu einer Mononarkose mit Isofluran signifikant zu senken.

Zudem finden Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten Anwendung als epidurale Lokalanästhetika (LEBLANC et al. 1988; ROBINSON u. NATALINI 2002) sowie auch als Analgetika bei intraartikulärer Applikation in Kombination mit Morphinderivaten beim Hund (SOTO et al. 2014). Die letztgenannte Anwendung ist beim Pferd noch nicht beschrieben, jedoch „besitzt dieser Applikationsweg ein großes Potenzial, sodass weitere Studien gerechtfertigt sind“ (VALVERDE 2010).



### 2.1.1.1 Wirkmechanismus

Adrenozeptoren sind im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisierte G-Protein-gekoppelte Transmembranrezeptoren, an welche Noradrenalin und Adrenalin binden können (KHAN et al. 1999; GUIMARAES u. MOURA 2001).

Schon im Jahre 1948 gelang es in Versuchen mit verschiedenen Sympathomimetika, an isolierten Organen eine Unterteilung der Adrenozeptoren in Alpha- und Beta-Adrenozeptoren vorzunehmen (AHLQUIST 1948). So führten Noradrenalin und Alpha-Methyl-Noradrenalin durch Aktivierung der glatten Muskulatur und Kontraktion des *Vas deferens* und des Uterus zur Stimulierung der später als Alpha-adrenerg bezeichneten Rezeptoren. Dem gegenüberstehend führten Adrenalin, Isoprenalin und Alpha-Methyl-Adrenalin zu den gegenteiligen Effekten, sodass die ihnen zugeteilten Rezeptoren als Beta-adrenerge Rezeptoren bezeichnet wurden (AHLQUIST 1948; ENGLAND u. CLARKE 1996). Die Beta-Rezeptoren wurden später aufgrund ihrer Aktivität in Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren eingeteilt (LANDS et al. 1967).

Auch die Alpha-Adrenozeptoren wurden aufgrund der Selektivität ihrer Liganden in Alpha-1- und Alpha-2-Adrenozeptoren unterteilt, wobei die Alpha-1-Adrenozeptoren postsynaptisch und die Alpha-2-Adrenozeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch und extrasynaptisch (TIMMERMANS 1986) lokalisiert sind (KHAN et al. 1999; VALVERDE 2010). Präsynaptische Alpha-2-Adrenozeptoren sind in den sympathischen Nervenendigungen und den noradrenergen Neuronen des ZNS zu finden. Dort hemmen sie die Ausschüttung von Noradrenalin (KHAN et al. 1999). Postsynaptische Alpha-2-Adrenozeptoren hingegen erfüllen ihre physiologische Funktion in einer Vielzahl anderer Gewebe (KHAN et al. 1999). Mittels Radioliganden war eine weitere Einteilung in Alpha-2a, Alpha-2b und Alpha-2c-Adrenozeptoren möglich (BYLUND 1985).

Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten wirken zu einem gewissen Grad auch am Alpha-1-Adrenozeptor und lösen dort gegenteilige Effekte, wie ein gesteigertes Bewusstsein und erhöhte Aktivität, aus. Die Alpha-2/Alpha-1-Selektivität dieser Stoffklasse variiert stark von Medetomidin (1620:1) über Detomidin (260:1) zu Xylazin (160:1) (VIRTANEN et al. 1988).



### 2.1.1.2 Pharmakokinetik

Die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten werden in der Leber metabolisiert und anschließend über den Urin ausgeschieden (MUIR 2009b). In einer Studie, die das pharmakokinetische Profil von Xylazin bei verschiedenen Tierarten (Pferd, Rind, Schaf, Hund) untersuchte, konnten speziesspezifische Unterschiede festgestellt werden. Dabei konnte für das Pferd gezeigt werden, dass sich nach intravenöser Applikation von 0,6 mg/kg KGW Xylazin eine schnelle Distributionsphase von 5,9 Minuten einstellte, wobei die Plasmahalbwertszeit bei 49,51 Minuten lag (GARCIA-VILLAR et al. 1981).

### 2.1.1.3 Pharmakodynamik

#### 2.1.1.3.1 Sedative, analgetische und muskelrelaxierende Wirkungen

Die erwünschten Wirkungen der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten werden durch Bindung an die zentralen Alpha-2-Adrenozeptoren erzielt (VIRTANEN et al. 1985; VALVERDE 2010). Eine hohe Dichte an Alpha-2a-Adrenozeptoren ist im *Locus coeruleus* der *Formatio reticularis* (FOOTE et al. 1983; SCHEININ u. SCHWINN 1992) und im Dorsalhorn des Rückenmarks zu finden (LAWHEAD et al. 1992; HAMALAINEN u. PERTOVAARA 1995). Der *Locus coeruleus* stellt die größte zusammenhängende noradrenerge Zellgruppe im Gehirn dar, ist im Hirnstamm lokalisiert und beeinflusst unter anderem den Schlaf-Wachzustand und den Sympathikotonus (SCHEININ u. SCHWINN 1992).

Alpha-2-Adrenozeptoren vermitteln ihre Hauptwirkung über inhibitorische G-Proteine, welche die Aktivität der Adenylatzyklase sowie die Kalziumkanäle hemmen und zudem zu einer G-Protein gesteuerten Aktivierung von Kaliumkanälen (Hyperpolarisation) führen (KHAN et al. 1999).

„Der Netto-Effekt der [präsynaptischen] Aktivierung der Alpha-2-Adrenozeptoren ist die Modulation der Aktivität des sympathischen Nervensystems durch Inhibition von Noradrenalin“ (VALVERDE 2010), sodass der ohnehin schon durch endogenes Noradrenalin inhibierte *Locus coeruleus* nun auch exogen in seiner Aktivität gehemmt wird (RUFFOLO et al. 1993).

Klinisch äußert sich diese zentral gesteuerte Sedation und Muskelrelaxation beim Pferd in Somnolenz, Absenken des Kopfes, Hängenlassen der Unterlippe, Ptosis des oberen Augenlides und einer dosisabhängigen Ataxie (ENGLAND u. CLARKE 1996; VALVERDE 2010). ENGLAND et. al (1992) verglichen in einer Studie die sedativen



Effekte der drei Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und kamen zu dem Ergebnis, dass es in allen Protokollen fünf bis zehn Minuten nach Applikation zu einer signifikanten Abnahme der Reaktion auf taktile Stimuli kam. Die Reaktion auf akustische und visuelle Stimuli war jedoch nicht einheitlich. Letzteres untermauert die Beobachtungen einer Vielzahl weiterer Studien, dass die Pferde „weckbar“ sind und es zu plötzlichen, schnellen und zielgerichteten Abwehrbewegungen kommen kann (CLARKE u. TAYLOR 1986). Daher empfiehlt sich bei invasiveren Untersuchungen oder chirurgischen Eingriffen die kombinierte Gabe von Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und einem Opioid. Butorphanol – ein  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor-Agonist und  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonist (GARNER et al. 1997) – hat sich hier als besonders verlässlich erwiesen, da es zu einem Synergismus kommt, der in zunehmender Sedationstiefe und Analgesie mündet (CLARKE u. PATON 1988; SCHATZMANN et al. 2001). Um die unerwünschten Effekte der Opiode, wie eine gesteigerte Lokomotion und Exzitation (ROBERTSON et al. 1981; KALPRAVIDH et al. 1984a; HOPSTER et al. 2008), zu minimieren, sollten die Pferde vor der systemischen Applikation von Butorphanol bereits ausreichend sediert sein (COMBIE et al. 1981). Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten vermitteln neben weiteren physiologischen Effekten eine Analgesie (KYLES et al. 1993). Die analgetische Komponente der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten beruht auf Mechanismen, die denen der Opiode ähnlich sind, weshalb Synergismen angenommen werden (DRASNER u. FIELDS 1988; STONE et al. 1997). Insbesondere der Alpha-2a-Rezeptor spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung spinaler Analgesie (STONE et al. 1997). Neben dem bereits erwähnten *Locus coeruleus* (GUO et al. 1996) ist auch die direkte Aktivierung von Alpha-2-Adrenozeptoren (HAMALAINEN u. PERTOVAARA 1995), welche im Dorsalhorn des Rückenmarks lokalisiert sind (UNNERSTALL et al. 1984), von großer Bedeutung bei der Schmerzausschaltung. Die analgetische Wirkung der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten konnte in experimentellen Studien mittels Bestimmung nozizeptiver Schwellenwerte belegt werden (MOENS et al. 2003).

Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Aktivität an Alpha-1-Adrenorzeptoren die analgetische Komponente der Alpha-2-Wirkung negativ beeinträchtigt (GIL et al. 2009).



### 2.1.1.3.2 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen

Allen Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten ist gemein, dass sie nach systemischer Applikation einen dosisabhängigen Einfluss auf das kardiovaskuläre System beim Pferd haben (MUIR et al. 1979; WAGNER et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000).

Vor allem nach intravenöser Gabe – weniger nach intramuskulärer – stehen zunächst die peripheren Wirkungen der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten im Vordergrund. Postsynaptische Alpha-1- und Alpha-2b-Rezeptoren führen zur Vasokonstriktion der glatten Muskulatur im arteriellen und venösen Gefäßbett und somit zu initialer Hypertension (RUFFOLO 1985; SARAZAN et al. 1989; YAMASHITA et al. 2000; PHILIPP et al. 2002). Diese hypertensive Phase dauert etwa zwei bis fünf Minuten an (WAGNER et al. 1991) und darauf folgt eine hypotensive Phase. Einerseits ist diese bedingt durch die zentral gesteuerte Abnahme des Sympathikotonus zugunsten des Vagustonus, andererseits kommt es durch die erhöhte Nachlast des Herzens zu einer baroreflektorischen Antwort (WAGNER et al. 1991). Auf diese Weise kommt das typische biphasische Blutdruckprofil zustande (VALVERDE 2010).

Klinisch erkennbare Effekte sind Bradykardien und das vermehrte Auftreten von Atrioventrikulären Blöcken (AV-Blöcken) zweiten Grades. In einer Studie konnten MUIR et al. (1979) zeigen, dass die Bradyarrhythmie nach Gabe von 1,1 mg/kg KGW Xylazin i. v. bei neun Pferden nach fünf Minuten am stärksten ausgeprägt war, danach stiegen die Werte wieder an, blieben aber unter den Baseline-Werten (MUIR et al. 1979). Diverse Studien haben ebenfalls zeigen können, dass der Herzauswurf (CO) trotz nur geringfügig erniedrigtem Schlagvolumen merklich abnimmt (WAGNER et al. 1991; MUIR 2009b).

Zusammenfassend werden die kardiovaskulären Effekte der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten von gesunden, kreislaufstabilen Pferden gut toleriert (WAGNER et al. 1991). Jedoch ist bei kreislauflabilen Patienten besondere Vorsicht geboten (WAGNER et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000).

Die Wirkungen der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten auf den Respirationstrakt werden kontrovers diskutiert. So beobachteten Muir et al. (1979), dass die Applikation von 1,1 mg/kg KGW Xylazin i. v. in einer signifikanten Abnahme der Atemfrequenz resultierte, wobei sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) nicht signifikant im Vergleich zu den Baseline-Werten änderten (MUIR et al. 1979). Auch WAGNER et al. (1991) konstatierten eine signifikante Abnahme der Atemfrequenz nach Applikation von



Xylazin und Detomidin bei einer transienten Abnahme des  $\text{PaO}_2$  und nicht signifikanter Beeinflussung des  $\text{PaCO}_2$ . Ursächlich für die Abnahme der Atemfrequenz ist die zentral bedingte Depression (KHAN et al. 1999). In anderen Arbeiten wiederum konnte kein Effekt auf die Atemfrequenz, den Tidal Flow und die pulmonale Ventilation festgestellt werden (KERR et al. 1972). Demgegenüber stehen Studien, in denen die Romifidin-Gabe starke Schwankungen der Atemfrequenz nach sich zog (FREEMAN u. ENGLAND 1999).

#### 2.1.1.3.3 Unerwünschte Wirkungen

Neben den bereits angesprochenen kardiovaskulären Effekten verursachen die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten noch weitere unerwünschte Wirkungen, die auf die Aktivierung der peripheren Alpha-2-Adrenozeptoren zurückzuführen sind. Zum einen zeigen die Pferde vermehrtes Schwitzen, insbesondere in der Flankenregion sowie im Kopf-Halsbereich (HOLMES u. CLARK 1977; POULSEN NAUTRUP 1989; WAGNER et al. 1991). Zum anderen ist eine vermehrte Diurese zu beobachten (WAGNER et al. 1991), denn die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten setzen die Sekretion des antidiuretischen Hormons Vasopressin herab (SMYTH et al. 1985). In Studien an Ratten konnte zudem gezeigt werden, dass es zu einer vermehrten Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) am Herzen kommt (CHEN et al. 1989). Darüber hinaus wirken die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten hemmend auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts (MERRITT et al. 1998). Eine inhibierte Insulinsekretion führt außerdem zu einer klinisch nicht relevanten Hyperglykämie (GASTHUYS et al. 1987; ANGEL u. LANGER 1988). Weitere Änderungen des Blutbilds ergeben sich durch die Senkung von Hämatokrit und Gesamteiweiß (POULSEN NAUTRUP 1989; WAGNER et al. 1991). Bei Hengsten und Wallachen kann die Applikation von Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten zur Protrusion des Penis führen (ENGLAND et al. 1992), wohingegen es bei Stuten aufgrund der Alpha-2-Wirkung zu erhöhtem intrauterinen Druck kommt (SCHATZMANN et al. 1994). Zahlreiche Studien bestätigen die Sicherheit der Anwendung während der Trächtigkeit, jedoch wird eine gute Überwachung empfohlen (VALVERDE 2010). Aufgrund der muskelrelaxierenden Komponente der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten kann es durch Relaxation der Nasenflügel und der Larynxmuskulatur zum Stridor kommen, der sich als typisches „schnarchen“ manifestiert (REITEMEYER et al. 1986). Verstärkt wird dies durch die gesenkte Kopfhaltung beim sedierten Pferd. In einigen Fällen kann dies zur Obstruktion der oberen Atemwege führen, weshalb



sich gerade während der Erholungsphase nach der Anästhesie die nasotracheale Intubation empfiehlt. Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Detomidin und potenzierten Sulfonamiden geboten, da in der Literatur Fälle eines plötzlichen Todes beschrieben sind (TAYLOR et al. 1988).

#### 2.1.1.4 Xylazin

Im Jahre 1962 in Deutschland synthetisiert, kann Xylazin als Prototyp der Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten in der Pferdemedizin genannt werden, welcher auch heute noch breitflächig eingesetzt wird. Seit 1968 wird Xylazin als Xylazinhydrochlorid unter dem Namen Rompun<sup>®</sup> vertrieben und heute befinden sich zahlreiche Generika sowohl in 2%iger- als auch in 10%iger Lösung auf dem deutschen Markt. Als Sedativum und Analgetikum findet es Anwendung bei nahezu allen Spezies (SCHMIDT-OECHTERING u. BECKER 1992), wobei tierartige Unterschiede in der Wirkung beachtet werden müssen. So reagiert der Wiederkäuer im Vergleich zum Pferd sehr empfindlich, sodass vergleichbare sedative Effekte mit deutlich geringeren Dosen erzielt werden. Das Schwein hingegen reagiert deutlich weniger empfindlich, sodass die Sedation mit Xylazin meist wenig effektiv ist (CLARKE 2014a). Bei der Katze findet Xylazin in subsedativen Dosen Anwendung als Emetikum (LÖSCHER et al. 2002).

Xylazin weist mit 160:1 die geringste Alpha-2/Alpha-1-Selektivität auf (VIRTANEN et al. 1988). ENGLAND et al. (1992) verglichen die sedativen Effekte der drei Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und fanden für Xylazin die equipotente Dosierung von 1 mg/kg KGW zu 80 µg/kg KGW Romifidin und 20 µg/kg KGW Detomidin. Nach langsamer intravenöser Gabe setzt die Sedation durchschnittlich binnen drei bis fünf Minuten (MUIR 2009b) ein und bleibt etwa 30-60 Minuten bestehen (HOLMES u. CLARK 1977). Was die kardiovaskulären und respiratorischen Effekte betrifft, sind sich die drei Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten sehr ähnlich, sodass für Xylazin das bereits Erwähnte gilt.

#### 2.1.2 Ketamin

Ketamin gehört zu der Gruppe der „dissoziativen Anästhetika“, welche zu einer Anästhesie, Analgesie und Katalepsie führen (HAAS u. HARPER 1992; MUIR 2009a). Aus der Anwendung in der Humanmedizin ist bekannt, dass die dissoziative Wirkung einen Zustand der „Trennung zwischen Körper und Umwelt“ hervorruft (MUIR 2009a; MORGAN u. CURRAN 2012). Besonders populär ist das Ketamin



sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin aufgrund seiner kurzen Wirkdauer und dem Fehlen von starken kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen (MUIR et al. 1999; MUIR 2009a). Dies macht die Substanz als „Feldanästhetikum“ auch heutzutage noch zu einem wichtigen Bestandteil der Kinder- und Notfallmedizin, insbesondere in Entwicklungsländern (HODGES et al. 2007; DONG et al. 2015).

#### 2.1.2.1 Wirkmechanismus

Chemisch betrachtet handelt es sich bei Ketamin um ein Cyclohexanon-Derivat. In einer Studie aus dem Jahr 1968 konnte mittels EEG-Ableitungen an Katzen gezeigt werden, dass das thalamoneokortikale Projektionssystem der Haupt-Wirkort des Ketamins zu sein scheint (MIYASAKA u. DOMINO 1968). Dort kommt es zu einer Dämpfung bei gleichzeitiger Stimulation des limbischen Systems (MIYASAKA u. DOMINO 1968; DETSCH u. KOCHS 1997; KRESS 1997), was zu „psychomimetischen und lokomotorischen Begleiterscheinungen“ (KRESS 1997) führt.

Lange nach der Erstanwendung des Ketamins als Anästhetikum im Jahre 1964 (MORGAN u. CURRAN 2012) ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollends geklärt. Fest steht jedoch, dass es seine Hauptwirkung als nicht-kompetitiver Antagonist am *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA) entfaltet (HAAS u. HARPER 1992). Der NMDA-Rezeptor stellt einen postsynaptisch lokalisierten Ionenkanal-Komplex dar und unterliegt einer spannungsabhängigen  $Mg^{2+}$ -Blockade, die erst bei stärkerer Depolarisation aufgehoben wird. Gleichzeitig zählt er zu den Rezeptoren des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat im ZNS. Die Bindung des Ketamins an der Phencyclidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptor-Komplexes „verhindert den Glutamat-induzierten Einstrom von  $Na^{2+}$ - und  $Ca^{2+}$ -Ionen, sofern das Neuron gleichzeitig depolarisiert ist (KRESS 1997). Ketamin-Wirkungen an anderen Rezeptoren werden in der Literatur teils kontrovers diskutiert, wobei verschiedene Studien Hinweise auf Wirkungen an Opioid-Rezeptoren sowie muskarinergen und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren geben (HUSTVEIT et al. 1995; KRESS 1997). Das derzeit auf dem deutschen Markt erhältliche Ketamin für das Pferd besteht aus den Enantiomeren R(-)-Ketamin und S(+)-Ketamin. Das S(+)-Ketamin besitzt eine vierfach höhere Affinität zum NMDA-Rezeptor (KLEPSTAD et al. 1990), sodass Studien aus der Humanmedizin von kürzeren, sanfteren Aufwachphasen mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie psychomimetischen Effekten, berichten