

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer klinischen Studie an 74 Hunden wurden die sedative und analgetische Wirkung sowie die Auswirkung auf andere Organsysteme des neuen Sedativums und Analgetikums Medetomidin mit denen der Kombination von Xylazin/L-Methadon verglichen. Medetomidin wurde in Dosierungen von 40 und 80 µg/kg sowohl intravenös als auch intramuskulär eingesetzt. Die Dosierung von Xylazin und L-Methadon betrug jeweils 1 mg/kg intravenös.

Es erfolgte eine Einteilung in 5 Gruppen:

Gruppe 1	40 µg/kg Medetomidin, i.m.	n = 15 (2 ¹)
Gruppe 2	40 µg/kg Medetomidin, i.v.	n = 15
Gruppe 3	80 µg/kg Medetomidin, i.m.	n = 15
Gruppe 4	80 µg/kg Medetomidin, i.v.	n = 15
Gruppe 5	1 mg/kg Xylazin u. 1 mg/kg L-Methadon, i.v.	n = 10 (2 ²) (Kontrollgruppe)

In 40 Fällen wurde das Antidot Atipamezol eingesetzt, um die Medetomidinwirkung zu terminieren.

Die sedative Wirkung von Medetomidin setzte nach der intravenösen Applikation nach 1 bis 2 Minuten und nach der intramuskulären nach 6 bis 7 Minuten ein. Die maximalen Effekte wurden nach 30 Minuten erreicht. Für durchschnittlich 30 bis 60 Minuten konnten daraufhin schmerzfreie Eingriffe an den Tieren durchgeführt werden. Tiefe und Dauer der Sedation waren dosisabhängig und konnten durch eine intravenöse Applikation zusätzlich verstärkt werden. Auch das Gewicht der Hunde war bei der Ausbildung der Wirkung von Bedeutung. Der Grad der Sedation war bei Hunden mit einem Körpergewicht unter 15 kg schwächer ausgeprägt als bei Tieren schwererer Rassen. Am Ende der Untersuchung, nach 180 Minuten, zeigten die meisten

¹ Abbruch der Sedation

² Zusätzliche Inhalationsnarkose nötig

Tiere noch eine mehr oder weniger starke Sedation. Die Wirkung von 40 µg/kg Medetomidin intravenös verabreicht, entsprach derjenigen der Kombination von Xylazin/L-Methadon.

Die analgetische Wirkung war mit höheren Dosen bzw. durch eine intravenöse Applikation nicht sicher zu steigern. Es bestand aber eine Abhängigkeit von der Körperregion. Der Analgesiegrad nahm in der Reihenfolge äußere Körperoberfläche, äußerer Gehörgang und Zwischenzehenbereich ab. Die maximale Wirkung wurde nach 30 Minuten erreicht, zeigte sich jedoch für schmerzhaft eingriffe als unzureichend und unterlag zudem starken individuellen Schwankungen. Die analgetische Wirkung von Medetomidin war deutlich schwächer als die der Kombination von Xylazin/L-Methadon. Die Beurteilung der analgetischen Wirkung des Medetomidins wurde durch die zusätzliche Sedation erschwert.

Die Herzfrequenz fiel nach der Medetomidinabgabe innerhalb von 15 Minuten deutlich ab und stieg bis zur 180. Minute nicht nennenswert an. Die Höhe des Abfalls war weder dosisabhängig, noch wurde sie durch die Applikationsart beeinflusst. Parallel zur Bradykardie entwickelten sich im EKG neben einer Sinusarrhythmie Überleitungsstörungen in Form von SA- und AV-Blöcken I. und II. Grades. In seltenen Fällen wurden ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen beobachtet. Nach Xylazin/L-Methadon erfolgte zunächst ein Anstieg, gefolgt von einem Abfall der Herzfrequenz, der allerdings geringer war als der in den Medetomidingruppen.

Die Atemfrequenz sank innerhalb von 15 Minuten nach der Medetomidinapplikation ebenfalls dosisunabhängig ab. Auch hier blieben die Frequenzen bis zur 180. Minute auf unverändert niedrigem Niveau. In der Kontrollgruppe fiel die Atemfrequenz zunächst ab, um sich daraufhin scheinbar zu normalisieren. Dieser Effekt wurde durch zunehmende Hechelatmung einiger Tiere hervorgerufen.

Die Rektaltemperatur sank sowohl nach der Medetomidin- als auch nach der Xylazin/L-Methadon-Applikation innerhalb von 180 Minuten erheblich ab. Die stärksten Abnahmen waren bei Hunden mit geringem Körpergewicht zu verzeichnen.

Alle Veränderungen von Blutbild, Elektrolyten, Leberenzymen, Harnstoff und Kreatinin blieben im Normalbereich. Lediglich die Blutzuckerwerte erfuhren einen deutlichen Anstieg innerhalb von 180 Minuten.

Die Blutgase und der Säure-Basen-Haushalt veränderten sich nach der Medetomidinapplikation zwar beachtlich, blieben aber innerhalb der physiologischen Grenzen. Im Gegensatz dazu entwickelte sich nach Applikation von Xylazin/L- Methadon eine respiratorische Azidose, die im folgenden teilweise kompensiert wurde. Die pO_2 -Werte fielen durchschnittlich um 20 mmHg.

Das Antidot Atipamezol erwies sich in allen Fällen als sicherer Antagonist der Medetomidinwirkungen. Sowohl die sedative als auch die kardiovaskuläre und pulmonale Wirkung konnten innerhalb weniger Minuten terminiert werden.

Ferner wurden nach beiden Medikationen Vomitus, Harn- und Kotabsatz, sowie tonisch-klonische Muskelkrämpfe beobachtet.

Medetomidin zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein hochwirksames Sedativum ohne ausreichende analgetische Eigenschaften.

In einer Dosierung von 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ist es für alle Untersuchungen und Behandlungen, die eine Ruhigstellung des Hundepatienten erfordern, gut geeignet.

Die Anwendung bei schmerzhaften Eingriffen ist jedoch wegen der nur ungenügenden Analgesie nicht abzulehnen.

Bei herzkranken Patienten sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte auf den Einsatz von Medetomidin verzichtet werden.

6. SUMMARY

Sabine Kramer:

Clinical investigation of the new sedative and analgesic drug Medetomidine and its antagonism by Atipamezol in the dog.

The sedative and analgesic effect of the new drug medetomidine and its effect on other organ systems was investigated in a clinical study on 74 dogs. The effects of medetomidine were compared to those of a xylazine/l-methadone combination. Methadone was administered intravenously and also intramuscularly at dosages of 40 and 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ B.W., respectively. The dosage for xylazine and l-methadone, respectively was 1 mg/kg B.W..

The 74 dogs were grouped as follows:

Group 1 : 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine IM	n = 15 (2 ¹)
Group 2 : 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine IV	n = 15
Group 3 : 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine IM	n = 15
Group 4 : 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine IV	n = 15
Group 5 : 1 mg/kg xylazine and 1 mg/kg l-methadone IV	n = 10 (2 ²)
(controls)	

In 40 dogs, the antidote atipamezole was used to terminate the effect of medetomidine. After IV administration of medetomidine, a sedative effect was first observed after 1 to 2 minutes. After IM administration of medetomidine, this effect was first seen after 6-7 minutes. Maximum sedation was reached after 30 minutes. Non painful procedures were then possible for a mean 30 to 60 minutes. Depth and duration of sedation were dosage-dependant and could be enforced by IV administration. Body weight also had an influence on the sedative effect of medetomidine. In dogs with a body weight of less than 15 kg the degree of sedation was less than in animals of heavier breeds. At the end of the monitoring period of 180 minutes most

¹ termination of sedation

² additional inhalation anesthesia necessary

of the animals displayed various degrees of sedation. The effect of 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ medetomidine given IV corresponded to that of xylazine/l-methadone combination.

The analgesic effect of medetomidine could not reliably be enforced by a higher dosage or IV administration. Analgesia also depended on body area. The degree of analgesia decreased from the outer body area to the outer auditory canal and the interdigital regions. Maximum analgesia was reached after 30 minutes, however, it proved to be insufficient for painful procedures and was also subject to individual variation. The analgesic effect of medetomidine was found to be inferior to that of xylazine/l-methadone combination. The judgement of the analgesic properties of medetomidine was complicated by the additional sedative effect.

After administration of medetomidine, heart rate decreased significantly within 15 minutes and did not show a marked increase within the monitoring period of 180 minutes. The degree of bradycardia was not dosage-dependent and was not influenced by mode of administration. Parallel to bradycardia, the ECG revealed sinus arrhythmia, disturbed conduction in form of sinoatrial and atrioventricular cardiac blocks of degrees I and II. In rare cases ventricular and supraventricular extrasystoles were detected. Administration of the xylazine/l-methadone combination was followed by tachycardia at first and then by bradycardia which was, however, less marked than after application of medetomidine.

After administration of medetomidine a decrease of respiratory rate was observed that occurred within 15 minutes and that was not dosage-dependent. Respiratory rates remained on a low level until the end of the monitoring period of 180 minutes. The controls initially also displayed a decrease of respiratory rate. The increase in respiratory rate that followed in the controls was in part due to panting in some animals.

Within the monitoring period of 180 minutes, rectal temperature markedly decreased after both administration of medetomidine and xylazine/l-methadone. Small animals with a low body weight showed the most marked decrease in body temperature.

Variations concerning complete blood count, electrolytes, serum enzymes, urea, and creatinine were within normal ranges. Only blood glucose showed a marked increase within 180 minutes.

Blood gases and acid-base-balance changed noticeably after administration of medetomidine but remained within physiologic levels.

In contrast, a respiratory acidosis was observed after administration of the xylazine/l-methadone combination which was in part compensated. pO_2 -values decreased by a mean 20 mmHg.

The antidote atipamezole proved to be an effective antagonist of medetomidine in all cases. Sedative, cardiovascular, and also pulmonic effects could be terminated within some minutes.

Vomitus, passing of urine and feces as well as tonic and clonic muscular spasms were observed after administration of both medetomidine and the xylazine/l-methadone combination.

In the present study, medetomidine was found to be a highly effective sedative with insufficient analgesic properties.

At a dosage of 40 μ g/kg it is well suited for all procedures that necessitate a sedation of the canine patient.

For painful procedures, medetomidine cannot be recommended because of its insufficient analgesic properties.

Medetomidine is contraindicated in patients with cardiac disease and diabetes mellitus.