

Die Anästhesie beim Hund mit Medetomidin, Ketamin und Diazepam

Nuh KILIÇ¹, Ali ERKUT²

¹ Chirurgische Abteilung der Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Adnan Menderes, Aydın; ² Aus dem Amt für Veterinärwesen der Stadtverwaltung Mamak, Ankara

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wurde die Kombination von Medetomidin (Domitor®), Ketamin (Ketalar®-50), und Diazepam (Diazepam-ratiopharm®) zur Anästhesie beim Hund hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen untersucht. Für das Versuchsvorhaben wurden insgesamt 10 weibliche Hunde der Rasse Deutsche Schäferhund eingesetzt. Vor der Anästhesie, alle 15 Minuten während der Anästhesie sowie 24 Stunden nach der Anästhesie wurde bei allen Tieren Blut entnommen, um labordiagnostische (die Elektrolyte und das Blutbild) und klinisch-chemische (die Leberwerte, Nierenwerte) Untersuchungsparameter auszuwerten. Die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur während der Operation zeigt ein signifikanter Abfall ($p < 0.05$) zum Ausgangswert. Auch die AST und Glukose erhöht sich auf signifikanter Weise während der Anästhesie ($p < 0.05$) und 24 Stunden später nach der Anästhesie ($p < 0.05$). Die sedative Komponente der Medetomidin-Ketamin-Diazepam Kombination ist sehr ausgeprägt. Alle Tiere sind ausgezeichnet relaxiert und zeigten keine Reaktionen auf das schmerzhaft Manipulationen. Die klinische und laborchemische Untersuchungen zeigten, daß dieser Art der Anästhesie beim Hund ohne Komplikationen durchzuführen ist.

Schlüsselwörter: Allgemeinanästhesie, diazepam, hund, ketamin, medetomidin

Köpeklerde medetomidin-ketamin-diazepam anestezi

Özet: Bu çalışmada, medetomidin (Domitor®), ketamin (Ketalar®-50), und diazepam (Diazepam-ratiopharm) anesteziinin köpekte etkileri ve yan etkileri araştırıldı. Çalışma materyali 10 dişi Alman kurt köpeği oluşturdu. Anestezi öncesi, anestezi sırasında (her 15 dakikada bir) ve anestezi sonrasında hayvanlardan kan örnekleri alınarak klinik parametreler, hemogram ve bazı kan serum değerleri incelendi. Anestezi sırasında solunum frekansı, kalp frekansı ve vücut ısısında anestezi öncesine nazaran azalma ($p < 0.05$) istatistiki açıdan önemli bulunmuştur. Yine anestezi sırasında ve anestezi 24 saat sonra AST ve glukoz değerleri anestezi öncesine nazaran istatistiki bir artış ($p < 0.05$) göstermiştir. Medetomidin-ketamin-diazepam kombinasyonunun sedatif etkisi oldukça güçlü bulunmuştur. Tüm hayvanlarda mükemmel bir kas gevşemesi ve ağrılı maniplasyonlara karşı hayvanlarda reaksiyon göstermediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu kombinasyonun köpeklerde kullanılmasıyla komplikasyondan uzak bir anestezi oluştuğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Diazepam, genel anestezi, ketamin, köpek, medetomidin

Einleitung

Medetomidin gilt pharmakologisch als potenter, selektiver und spezifischer α_2 -Adrenorezeptor-Agonist sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems (19,28). Die Wirkung von Medetomidin tritt nach intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Applikation ein, während eine orale Verabreichung wegen des starken Erste-Phase-Metabolismus in der Leber nicht zum gewünschten Erfolg führt (23,25,27). Durch Stimulation prä- und postsynaptischer α_2 -Adrenorezeptoren im Zentralnervensystem soll die Substanz eine Sedation, Muskelrelaxation und Analgesie bewirken (26-28). Die durch Medetomidin bewirkte Anxiolyse, Sedation und Analgesie ist dosisabhängig und hält je nach Tierart zwischen einer und eineinhalb Stunden an. Bei höheren Dosierungen verlängert sich jedoch nur die Wirkdauer, aber

nicht die Sedationstiefe (15,19,21,25). Als optimale Dosierung für ausreichende Sedierung, Analgesie und Muskelrelaxation beim Hund haben sich 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intramuskulär oder intravenös erwiesen (7,9,26,27). α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten wie Medetomidin bewirken durch die Besetzung der Rezeptoren zentral ein Abnehmen des Sympathikotonus und eine Abnahme der Noradrenalinausschüttung aus postganglionären sympathischen Nervenendigungen sowie einen reflexartigen Anstieg des Vagotonus. Dieses Zusammenspiel bewirkt eine Bradykardie bei anfänglicher Hypertension und peripherer Vasokonstriktion (17,24). Neben der Bradykardie können nach Medetomidinabgabe unabhängig von der verabreichten Dosis in der Einleitungsphase der Narkose Herzrhythmusstörungen auftreten (6,8,12).

Dosisabhängig bewirkt Medetomidin sowohl nach intramuskulärer als auch nach intravenöser Applikation

eine Atemdepression (4,5). Durch Beeinflussung zentraler noradrenerger Mechanismen im Hypothalamus bewirken α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten wie Medetomidin eine Hypothermie (28).

Ketamin führt zum Zustand der dissoziativen Anästhesie, die durch Analgesie, oberflächlichen Schlaf und Katalepsie gekennzeichnet ist. Das ZNS wird funktionell gespalten. Wahrscheinlich dämpft es das thalamokortikale Zentrum, während das retikulumsaktivierende und das limbische System stimuliert werden. Diese Stimulation kann zu Anfällen führen (5,18,22). Das Ketamin wird der zentrale Sympathikotonus gesteigert. Dies führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumen, des mittleren arteriellen Druckes (10,16,20,22). Nach intravenöser Gabe von 10 mg/kg Ketamin beim Hund werden Atemfrequenz und Atemminutenvolumen gesenkt, während das Atemzugvolumen unverändert bleibt (10,20). Ketamin führt bei ausreichend hoher Dosierung zu gesteigertem Muskeltonus, Husten-, Schluck- und Lidreflex bleiben erhalten. Es wird sowohl Hypothermie durch Dämpfung des Thermoregulationszentrums, als auch Hyperthermie als Folge der gesteigerten Muskelaktivität festgestellt. Für Ketamin steht derzeit kein zuverlässiger Antagonist zur Verfügung (2,10,14,18,22).

Diazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und wirken nach Löscher (18) dosisabhängig anxiolytisch, antikonvulsiv, antiaggressiv, sedierend, hypnotisch und zentral muskelrelaxierend. Diazepam hemmt im Rückenmark polysynaptische Reflexe. Dies löst eine zentrale Muskelrelaxation aus. In Kombination mit anderen, zentral dämpfenden Pharmaka kann jedoch eine chirurgische Toleranz erzielt werden. Die Wirkung von Diazepam auf Herz und Kreislauf ist minimal. Die Kontraktilität des Myokards wird leicht verringert, der Blutdruck wird unbedeutend gesenkt. Die Herzfrequenz bleibt unverändert oder steigt leicht an (3,16) Diazepam übt nur geringen Einfluss auf die Atmung aus. Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen ändern sich nur geringfügig (1,11,13). Wird ein Überhang der Benzodiazepinwirkung beobachtet, kann dieser und mit der Gabe des spezifischen Benzodiazepinantagonisten Flumazenil und Sarmazenil aufgehoben werden (2,13).

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, die Auswirkungen von der Kombinationsanästhesie beim Hund mit Medetomidin, Ketamin und Diazepam auf einigen physiologischen Funktionen und auf den Blutparameter zu ermitteln.

Material und Methoden

Für das Versuchsvorhaben wurden insgesamt 10 Hunde der Rasse Deutsche Schäferhund, die in die Klinik in der Ausbildungsschule für die Militärische Tierärzte in Gemlik-Türkei für die Ovariohysterektomie einzuliefern waren, eingesetzt

12 Stunden vor der Operation wurden die Tiere in Einzelboxen aufgestellt und nüchtern gesetzt. Am Tag der Operation wurden die Tiere mit Medetomidin (Dormitor®) in der Dosierung 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intramuskulär prämediziert. In ausreichender Sedation fixiert man eine Venenverweilkatheter in der V. cephalica antebrachium und injizierte Ketamin hydrochlorid (Ketalar®-50) 10mg/kg und Diazepam (Diazepam-ratiopharm®) 0,5mg/kg intravenös zur Fortführung der Anästhesie. Vor der Anästhesie, alle 15 Minuten während der Anästhesie sowie 24 Stunden nach der Anästhesie wurde bei allen Tieren Blut entnommen, um labordiagnostische (die Elektrolyte und das Blutbild) und klinisch-chemische (die Leberwerte, Nierenwerte) Untersuchungsparameter auszuwerten. Das Blutbild wird von einem Analysengerät (Coulter STKS9) ermittelt. Für die serologische Untersuchungen wurde ein anderes Meßgerät (Technicon RA 1000) benutzt.

Die rechnerische Aufbereitung des Datenmaterials erfolgt mit dem Statistikprogrammpaket SPSS® (Statistical Package for the Social Science, Version 10.0). Für alle untersuchten Parameter werden der arithmetische Mittelwert, der Medianwert und die Standardfehler berechnet. Unterschiede an den einzelnen Meßparameter werden mit Hilfe von t-Test für abhängige Stichproben errechnet.

Ergebnisse

Nach der Verabreichung von Medetomidin wurde bei allen Tieren eine mittel- bis hoch gradige Sedation beobachtet. Die Ketamin-Diazepam Kombination bewirkte bei allen Tieren die Ausbildung einer Anästhesie, die ungefähr eine Stunde dauerte. Während der Operation beobachtete man eine gute Analgesie und Muskelrelaxation. In der Aufwachphase und nach der Anästhesie erholen sich alle Tieren ohne Komplikationen. Die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur während der Operation zeigt ein signifikanter Abfall ($p < 0.05$) zum Ausgangswert. Die Leukozyten steigt am Ende der Operation und 24 Stunden nach der Operation hochsignifikant ($p < 0.01$) an. Im Vergleich zum Vorwert zeigten die Werte von Thrombozyten und Hämatokrit, Natrium und Kalium während der Anästhesie ein signifikanter Anstieg ($p < 0.05$) im Referenzbereich. Gleichfalls ist bei der Kre-

atininwerte während der Anästhesie ein signifikanter Anstieg ($p < 0.05$) zu beobachten, die aber im physiologischen Referenzbereich liegen. Auch die AST und Glukose erhöht sich auf signifikanter Weise während der Anästhesie ($p < 0.05$) und 24 Stunden später nach der Anästhesie ($p < 0.05$) (Tabelle 1).

Diskussion

Der Einfluss der Medetomidin/Ketamin-Kombination auf die Herzfrequenz ist günstig zu beurteilen. Nach der Applikation von Medetomidin/Ketamin tritt der Abfall der initial erhöhten Herzfrequenz in physiologische Bereiche auf. Der signifikante Pulsfrequenzabfall während der Narkose ist zu erwarten, nach dem α_2 -Adrenorezeptoragonisten eine bradykardie Wirkung haben (4,6,8,12,24,27). Das signifikante Absinken entspricht den Erfahrungen vieler Autoren. Day und Muir (8), Ruffalo (24) und Vainio und Palmu (27) erklären dies u.a. mit einer zentral gesteuerten Abnahme des Sympathikotonus und einem reflexartigen Anstieg des Vago-tonus. Moens und Forgetton (19) sehen die durch Medetomidin induzierte Bradykardie als Folge der starken Vasokonstriktion, die über die starke Reizung des Barorezeptorreflexes ausgelöst wird. Trotz dieser starken Beeinflussung des Kreislaufsystems durch Medetomidin

ereigneten sich in der vorliegenden Studie keinerlei klinisch relevanten Zwischenfälle.

Der signifikante Abfall der Körpertemperatur während der Anästhesie ist durch Erregung zentraler α_2 -Adrenorezeptoren im Hypothalamus bedingt (5) und erstreckt sich über längeren Zeitraum. Die Körpertemperatur während der Anästhesie und auch während der Aufwachphase sollte in regelmässigen Abständen überprüft werden, um gegebenenfalls einem zu starken Abfall entgegenwirken zu können (25,26).

Die Nebenwirkungen der Medetomidin/Ketamin-Kombination auf das respiratorische System sind ausgeprägt (6,7,15,24). Dies kann jedoch nicht aus dem Abfall der Atemfrequenz geschlossen werden. Dieser resultiert aus einer präanästhetisch erhöhten Atemfrequenz aufgrund der Aufregung der Tiere. Sowohl der Abfall der Atemfrequenz als auch der Abfall der Sauerstoffsättigung während der Beobachtungszeitraumes lassen auf die Ausbildung einer milderer Atemdepression schliessen.

Leukozytenwerte bleiben am Ende der Anästhesie und in den frühpostoperativen Phasen hochsignifikant über den Vorwert. Für diesen Anstieg kann die entzündliche Reaktion an der Operationswunde sein.

Für den signifikanten Anstieg der Thrombozytenzahl während der Operation könnte die akute Blutungen der Grund sein.

Tabelle 1. Tabellarische Darstellung der klinischen Parameter, des Blutbildes sowie der klinisch-chemischen Laborparameter im Blutserum vor der Anästhesie und während der Anästhesie sowie nach der Anästhesie (\bar{x} =Mittelwert, S_x =Standardfehler).

Phase	0 (Vorwert) $\bar{x} \pm S_x$	15. Minute $\bar{x} \pm S_x$	30. Minute $\bar{x} \pm S_x$	45. Minute $\bar{x} \pm S_x$	24. Stunde $\bar{x} \pm S_x$
Herzfrequenz (min^{-1})	94,2+4,23	76,6+3,20*	70,7+4,57*	74,8+5,47*	101,6+3,38
Atemfrequenz (min^{-1})	32,6+2,58	24,6+3,58*	25,2+1,95*	26,8+1,59*	33,1+1,79
Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$)	38,65+0,05	38,15+0,08*	38,20+0,07*	38,30+0,06*	38,89+0,03
Leukozytenzahl ($10^6/\text{mm}^3$)	12,78+0,78	13,39+2,73	12,8+2,33	16,9+3,20**	26,4+2,53**
Erythrozytenzahl ($10^3/\text{mm}^3$)	7,65+1,96	8,03+2,46	7,43+1,83	6,89+1,43*	7,77+1,63
Thrombozytenzahl ($10^3/\text{mm}^3$)	497,5+63,2	659,9+49,8*	646,2+19,2*	617,7+64,5	637,8+51,4
Hämoglobin (g/dl)	20,67+0,56	21,6+0,48	19,1+0,32	17,5+0,46	18,8+4,30
Hämatokrit (%)	45,8+3,89	54,6+1,30*	49,0+1,27	43,6+1,98	49,0+12,5
Natrium (mmol/l)	131,3+2,37	129+4,56	139,0+3,2*	136,5+4,03*	136,2+3,29
Kalium (mmol/l)	4,34+0,17	4,16+0,13	4,59+1,24	4,89+0,16*	4,49+0,21
Harnstoff (mg/dl)	24,5+2,53	26,3+2,25	28,2+2,54	26,2+2,82	26,2+1,16
Kreatinin (mg/dl)	1,03+0,05	1,20+0,05*	1,18+0,046	1,21+0,08*	1,06+0,05
Albumin (g/dl)	3,29+0,01	3,32+0,01	3,15+0,06	3,39+0,01	3,33+0,01
Gesamtprotein (g/dl)	5,73+0,22	5,78+0,02	5,68+2,19	5,63+0,02	5,69+0,02
Glucose (mg/dl)	87,2+4,98	82,1+2,78	97,7+3,43*	92,5+3,04*	101,7+2,87**
AST (U/L)	45,4+6,37	39,1+4,94	62,5+4,53*	58,1+6,22	66,7+3,88*
ALT (U/L)	29,8+3,15	29,9+4,71	35,5+3,13	32,3+2,35	40,2+5,02*

* $p < 0.05$ (Irrtumwahrscheinlichkeit $< 5\%$, signifikant) signifikanter Unterschied zum Vorwert

** $p < 0.01$ (Irrtumwahrscheinlichkeit $< 1\%$, hochsignifikant) signifikanter Unterschied zum Vorwert

Die während der Operation verabreichten hypertonen Kochsalzlösungen dürfte für den signifikanten Anstieg der Natriumwerte (Hypernatriämie) verantwortlich sein.

Harnstoff wird im Harnstoffzyklus in der Leber aus Ammoniak synthetisiert. Er kann als das entgiftete Stoffwechselendprodukt der Proteinverdauung betrachtet werden, das normalerweise über die Niere ausgeschieden wird. Der im Blut bestimmte Wert ist daher nahrungsabhängig. Kreatinin ist ein Produkt des endogenen Muskelstoffwechsels. Es wird gebildet aus Kreatin und Phosphokreatin. Die Serumkonzentration steht in gewissen Beziehung zur Muskelmasse des Individuums. Kreatinin hat gegenüber dem Harnstoff den Vorteil, daß es nicht nahrungsabhängig ist und auch vom endogenen Proteinmetabolismus nicht beeinflusst wird (14). Auch die Kreatininwerte steigen in unserer Arbeit signifikant. Aber die Werte liegen im oberen Referenzbereich.

Die Aspartat-Amino-Transferase (AST) kann in unterschiedlicher Aktivität in zahlreicher Gewebe und Organen angetroffen werden. Sie ist also keineswegs organspezifisch. Aktivitätsstörungen bis zum Dreifachen können als leichte Erhöhungen, über das Dreifache als schwere Aktivitätssteigerungen bezeichnet werden. Ausser bei Leberkrankheiten sind AST-Aktivitäten besonders auch bei Muskelkrankheiten erhöht. Man wird daher nie die AST als einziges Enzym bestimmen (14). Eine leichte Erhöhung der AST in der vorliegenden Arbeit könnte an der Muskelzuckungen während der Operation liegen.

Die sedative Komponente der Medetomidin/Ketamin-Kombination ist sehr ausgeprägt. Alle Tiere sind ausgezeichnet relaxiert und zeigten keine Reaktionen auf das schmerzhaft Manipulationen. Die Kombination Medetomidin-Diazepam zeigte sich als eine sehr angenehm zu handhabende Narkose für längere, schmerzhaft Eingriffe. Wie Alef und Schmidt-Oechterning (2) beschrieben, konnte auch hier beobachtet werden, daß Diazepam die analgetische Komponente des Medetomidin zu vermag.

Trotz der nicht unerheblichen Belastungen des Atem- und Kreislaufsystems der verwendeten Medetomidinkombination trat in der vorliegenden Studie keine klinisch relevanten Zwischenfälle bei der Narkose auf. Die Nebenwirkungen auf das Kreislaufsystem lassen sich durch eine anticholinerge Prämedikation abschwächen. Atropin wirkt der Bradykardie und der Ausbildung von Sinusarrhythmien und AV-Blöcken unter Medetomidineinfluss entgegen (4,23). Aufgrund dieser

Kreislaufdepression sollte Medetomidin beim herzkranken Hund nicht eingesetzt werden (15,17).

Literatur

1. **Alef M, Schmidt-Oechterning GU** (1993): *Injektionsanaesthesie für kurze Eingriffe*. 34-45. In: GU Schmidt-Oechterning, M Alef (Hrsg), Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie und Intensivtherapie. Paul Parey Verlag, Berlin.
2. **Alef M, Schmidt-Oechterning GU** (1993): *Antagonisierbare Anaesthesie*. 75-82. In: GU Schmidt-Oechterning, M Alef (Hrsg), Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie und Intensivtherapie. Paul Parey Verlag, Berlin.
3. **Balderssani RJ** (1985): *Benzodiazepines*. 433-437. In: GA Goodman, GS Goodman (Eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Macmillan Publishing Company, New York.
4. **Bergström K** (1988): *Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidin) as a pre-anaesthetic drug in the dog*. *Acta Vet Scand*, **29**, 109-116
5. **Büch HP, Büch U** (1992): *Narkotika*. 232-253. In: W Forth, D Henschler, W Rummel (Hrsg), *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim.
6. **Clark KW, England GCW** (1989): *Medetomidin, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipemazol*. *J Small Anim Pract*, **30**, 343-348.
7. **Coper H, Helmchen H** (1992): *Psychopharmaka*. 281-303. In: W Forth, D Henschler, W Rummel (Hrsg), *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim.
8. **Day TH, Muir WW** (1993): *Alpha 2-adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block*. *Am J Vet Res*, **54**, 136-141.
9. **Hamlin RL, Bednarski LS** (1989): *Studies to determine the optimal dose of Medetomidine for the dog*. *Acta Vet Scand*, **85**, 89-95.
10. **Haskins SC, Farver TB, Patz JD** (1985): *Ketamin in dogs*. *Am J Vet Res*, **46**, 1855-1860.
11. **Haskins SC, Farver TB, Patz JD** (1986): *Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine*. *Am J Vet Res*, **47**, 795-798.
12. **Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, Matsugana S** (1995): *Cardiopulmonary effects of medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-atipamezole in dogs*. *J Vet Med Sci*, **57**, 99-104.
13. **Hunkeler W, Möhler H, Piere L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R** (1981): *Selective antagonist of benzodiazepines*. *Nature*, **290**, 514-516.
14. **Kraft W, Dürr UM** (1995): *Klinische Labordiagnostik für die Tiermedizin*. Schattauer, Stuttgart.
15. **Kramer S, Nolte I, Pöttman B, Jöchle W** (1992): *Zur analgetischen Wirkung des alpha 2-Sympathomimetikums Medetomidin beim Hund*. *Kleintierpraxis*, **38**, 5-12.
16. **Larsen R** (1990): *Anaesthesie*. Urban und Schwarzenberg, München.

17. **Lombard CW, Kwart C, Sacteri G, Holm G** (1989): *Effects of medetomidine in dogs with mitral regurgitation.* Acta Vet Scan. **85**. 167-174
18. **Löscher W, Ungemach FR, Kroker R** (1994): *Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.* Paul Parey, München.
19. **Moens T, Forgetton X** (1990): *A comparative study of medetomidine/ketamin and xylazin/ketamin anaesthesia in dogs.* Vet Rec, **127**, 567-571.
20. **Muir WW, Hubbel JAE** (1988): *Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs.* Am J Vet Res, **49**. 530-534.
21. **Nilsfors L, Garner L, Adofsson A** (1989): *Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs-an open clinical study.* Acta Vet Scand, **85**. 155-159.
22. **Paddleford RR, Echaradt W** (1992): *Anaesthesie bei Kleintieren.* Schattauer, Stuttgart.
23. **Racihac JE, Racihac MP, Short CE** (1989): *Medetomidine as a preanesthetic prior to ketamin-HCL and halothan anesthesia in laboratory beagles.* Acta Vet Scan. **85**. 111-116.
24. **Ruffalo RR** (1985): *Distribution and function of peripheral alpha-adrenoreceptors in the cardiovascular system.* Pharm Biochem Behav, **22**. 827-833.
25. **Salonen JS** (1989): *Pharmakokinetics of medetomidine* Acta Vet Scan. **85**. 49-54.
26. **Vache-Vache T** (1989): *Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats.* Acta Vet Scan, **85**. 151-153.
27. **Vainio O, Palmu L** (1989): *Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics.* Acta Vet Scan. **30**. 401-408.
28. **Virtanen R** (1989): *Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipemazole.* Acta Vet Scan. **85**. 29-37.

Eingegangen am 15 Oktober 2001 /

Akzeptiert am 28 Dezember 2001

Korrespondenzadresse:

Dr.vet.med. Nuh Kılıç

Adnan Menderes Üniversitesi

Veteriner Fakültesi

Cerrahi Anabilim Dalı

Işıklı Köyü Bilişimi

Batı Kampüsü- Aydın