

## Ketamin/Medetomidin-Anästhesie bei der Maus

Nuh KILIÇ<sup>1</sup>, Julia HENKE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chirurgische Abteilung der tierärztlichen Fakultät der Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın; <sup>2</sup> Institut für Experimentelle Chirurgie, TU München

**Zusammenfassung:** In der vorliegenden Arbeit wurde die Kombination von Ketamin und Medetomidin zur Anästhesie bei Mäusen hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen untersucht. Die Mäuse (n=20) erhalten 100 mg/kg Ketamin (Narketan®10, Chassot) und 0.25 mg/kg Medetomidin (Domitor®, Smith-Kline Beechem) mit einer Mischspritze intraperitoneal. Außerdem wurde notfallmäßig bei lebensbedrohlichen Situationen (Temperaturabfall, stark erniedrigte Atemfrequenz, drohendes Kreislaufversagen) Atipamezol (Antisedan®, Pfizer) bei allen Tieren intraperitoneal eingesetzt. Zur Auswertung kamen folgende klinische Parameter: Atemfrequenz, Pulsfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Körperkerntemperatur, Analgesie und Anästhesietiefe. Die klinische Untersuchungen zeigten, daß diese Art der Anästhesie bei Mäusen geeignet ist, chirurgische Eingriffe durchzuführen und dabei eine bestimmte Sicherheit durch die Teilantagonisierung der atemdepressiven Wirkungen des Medetomidin gewährleistet. Als auffälligste Nebenwirkung zeigte sich eine ausgeprägte Bradikardie und Hypothermie.

Schlüsselwörter: Anästhesie, ketamin, mäuse, medetomidin

### Farelerde ketamin/medetomidin anestezisi

**Özet:** Bu çalışmada, ketamin-medetomidin anestezisinin farelerde etkileri ve yan etkileri araştırıldı. Farelere (n=20) tek bir enjektörle 100 mg/kg ketamin (Narketan®10, Chassot) ve 0.25 mg/kg medetomidin (Domitor®, Smith Kline Beechem) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Ayrıca, anestezisi esnasında ortaya çıkan yaşamı tehdit eden durumlarda (hipotermi, solunum frekansının çok azalması, dolaşım kollapsı) acilen tüm hayvanlarda intraperitoneal olarak atipemazol (Antisedan®, Pfizer) uygulandı. Anestezisi esnasında şu klinik parametreler değerlendirildi: solunum ve kalp frekansı, perifer O<sub>2</sub> saturasyonu, vücut ısısı, analjezik etki ve anestezisi derinliği. Sonuç olarak, bu tür anestezisi farelerde cerrahi operasyonları uygulamak için uygun bulundu ve medetomidinin oluşturduğu solunum depresyonunun atipemazol ile antagonise edilebilmesi güvenli bir anestezik kombinasyon olarak değerlendirildi. Bu kombinasyonun oluşturduğu en önemli yan etki bradikardi ve rektal ısıda görülen düşüş olmuştur.

Anahtar kelimeler: anestezisi, fare, ketamin, medetomidin

### Einleitung

Die unerwünschte Hypothermie ist vor allem bei kleinen Tieren wie Nagern und Ziervögeln, eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle während oder nach Narkose (5,7). Die kleinen Tiere verlieren schnell Wärme, da mit abnehmender Größe die Körperoberfläche im Verhältnis zur Körpermasse zunimmt. Besonders geben Ratten und Mäuse über ihren unbehaarten Schwanz, die Sohlen und die Ohren Körperwärme ab. Auch kann die Applikation von nicht erwärmten Infusionslösungen während der Operation die Körpertemperatur beeinträchtigen (21,22). Auch bei ordnungsgemäßem Einsatz von Anästhetika kommt es ebenfalls zum Abfall der Körpertemperatur, da Regulationsmechanismen wie Zittern und Piloerektion verhindert werden. Wird der ganze Prozeß frühzeitig durch den Monitoring erkannt und entsprechend gegengesteuert, ist die Prognose allerdings günstig (5,10). Eine unter der Norm liegende Körpertemperatur verursacht reduzierte Metabolisierungs-

leistung der Leber, verminderte Nierenfunktion und geringere Herzaktivität (1,9,11,23).

Ketamin ist ein chemisch den Halluzinogenen nahestehendes Phencyclinderivat und erzeugt eine dissoziative Anästhesie, einen Zustand, in dem die Tiere von ihrer Umgebung abgekoppelt erscheinen, ohne daß ein normaler Schlafzustand eintritt. Diese geht mit einer ausgeprägten Analgesie einher, die gegenüber somatischen Schmerzen stärker als gegenüber viszeralen Schmerzen ausgeprägt ist. Ketamin verursacht als alleiniges Narkosemittel eine Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems, wobei Herzfrequenz und mittlerer Blutdruck ansteigen. Eine dosisabhängige Atemdepression nach Ketamingabe ist zu verzeichnen, die mit charakteristischen Änderungen des Atemrhythmus einhergehen kann. Neben Phasen mit vertieften Atemzügen und Abnahme der Frequenz sowie kurzzeitigen apnoeischen Phasen zeigen sich auch Phasen mit seufzerartigen Inspirationen (4,23). Ketamin bewirkt

keine Muskelrelaxation, sondern führt im Gegenteil zu erhöhtem Muskeltonus und zu tonisch klonischen Krämpfen sowie unkontrollierten Spontanbewegungen, was die Kombination mit einer muskelrelaxierend und sedativ wirkenden Substanz erfordert. Dafür kommen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten, Benzodiazepine sowie Phenothiazine in Frage (4,5,6,23).

Medetomidin gilt pharmakologisch als potenter, selektiver und spezifischer  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonist sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems (20). 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 (16,18). Durch Stimulation prä- und postsynaptischer  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren im Zentralnervensystem soll die Substanz eine Sedation, Muskelrelaxation und Analgesie bewirken (17-20). 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 (3,17,19). Medetomidin ist für Hund und Katze zugelassen, der Einsatz ist aber auch bei Haus-, Labor- und Wildtieren beschrieben (6,18). Bei alleiniger Anwendung von Medetomidin bei Mäusen bildet sich eine gute Sedation bei einer Dosierung von 10-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  s.c. aus. Außerdem bewirkt es bei einer Dosis von 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  den Verlust des Stellreflexes. Dabei ist ein ausgeprägter Temperaturabfall zu verzeichnen (8).

Die bedeutendsten Nebenwirkungen der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten sind ihre Effekte auf das Herz-Kreislauf-System. Durch Angriff der Pharmaka an  $\alpha_2$ -Rezeptoren peripherer Gefäße kommt es zur Vasoconstriktion und damit zu einem initialen Blutdruckanstieg. Dieser wird von einem zentral vermittelten Abfall des Druckes gefolgt. Dauer und Stärke dieser Schwankungen variieren abhängig von der Art des Pharmakon, der Applikationsweise und der Tierart (10,12-17). Atipemazol wird zur Antagonisierung sowohl einer medetomidin-induzierter Sedation und damit verbundenen Nebeneffekte bei Haus- und Labortieren als auch einer xylazin-induzierten Sedation eingesetzt (10,12,20).

Ziel der vorliegenden Studien soll es sein, die Kombinationen von Ketamin und Medetomidin hinsichtlich ihrer klinischen Einsatzmöglichkeiten bei Mäusen zu untersuchen.

## Material und Methoden

Für das Versuchsvorhaben werden insgesamt 20 ausgezüchtete NMRI-Mäuse mit Gewichten zwischen 33-58 g eingesetzt. Die Mäuse sind bei konventioneller Haltung in einem klimatisierten Raum bei einer Temperatur von 20-23°C und einer relativen Luftfeuchte von 60-70% in Makrolon®-Käfigen Typ III in Gruppen zu zwei bis sechs Tieren gehalten. Die Einstreu wird zweimal wöchentlich sowie nach Bedarf gewechselt. Trinkwasser aus Flaschentränken und Futter (Altromin 1324, Alleinfuttermittel für die Haltung von Ratte und Maus, Fa.Altromin) stehen ad libitum zur Verfügung. In dem fensterlosen Raum wird der Tag-Nacht-Rhythmus über ein automatisches Beleuchtungsprogramm geregelt, in dem jeweils 12 Stunden Licht und Dunkelheit abwechseln.

Die Mäuse (n=20) erhalten 0,25 mg/kg KM Medetomidin (Domitor®, Pfizer GmbH, Karlsruhe) und 100 mg/kg Ketamin (Narketan® 10, Chassot AG, Ravensburg). Die Substanzen werden getrennt aufgezogen und anschließend in einer Mischspritze gemischt. Die Injektion erfolgte bei allen Mäusen intraperitoneal.

Nach Injektion der Anästhetika werden die Tiere in den Makrolonkäfig zurückgesetzt und untersucht, wann ein Ausfall des Stellreflexes festzustellen ist. Die Zeit ab Injektion bis zum Ausfall des Stellreflexes wird als Einschlafzeit notiert. Nach Erlöschen des Stellreflexes werden die Tiere auf eine Wärmeplatte in Seitenlage gebracht und Augensalbe appliziert. Im Anschluß daran wird das Pulsoximeter (Biox™ Handoximeter 3775, Fa. Ohmeda, Erlangen) an eine der Hinterpfoten angelegt. Zu den Zeitpunkten 5-95' werden alle 10 Minuten die klinischen Parameter (Herz- und Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung sowie die rektale Körpertemperatur) und der Reflexstatus (Stellreflex, Zwischenzehenreflex vorne und hinten) ermittelt. Bei den Versuchstieren erfolgen Messungen so lange, bis der Stellreflex wieder vorhanden ist. Dieser Wert wird danach als Aufwachzeit im Protokollblatt vermerkt.

Die Atemfrequenz wird durch Auszählen der Atembewegungen der Tiere über eine Minute festgestellt. Pulsfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung werden durch das Anlegen des Pulsoximeters registriert. Die Bestimmung der Körperkerntemperatur erfolgt über ein rektal eingeführtes elektronisches Thermometer (Maximalthermometer, Modell 5198, Hartmann) mit einem Meßbereich von 32.0 bis 43.0. Zur Bestimmung der Anästhesietiefe werden Stellreflex und Zwischenzehenreflex überprüft. Der Stellreflex gilt so lange als positiv, wie

sich die Tiere selbständig aus der Rückenlage in Bauchlage drehen können. Der Zwischenzehenreflex ist positiv, wenn das Zwicken mit einer Moskitoklemme in den Zwischenzehenbereich ein Zucken der Gliedmaße bewirkt.

Es werden zu jedem Messzeitpunkt der Mittelwert und Standardfehler bestimmt. 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. Alle Aussagen sollen zum 5% Signifikanz-Niveau getestet werden (24).

### Ergebnisse

Trotz der exogener Wärmezufuhr sinken die Temperatur bei allen Tieren bis zum Versuchsende signifikant unter dem Referenzbereich.

15 Min P.I. ist zuerst ein Abfall der Atemfrequenz gegenüber den Ausgangswerten zu verzeichnen. Im Verlauf schwanken die Werte ständig im Referenzbereich.

Nach einem dramatischen Abfall der Pulsfrequenz bleiben die Werte während der Verlauf fast beim 170 Minute und damit liegen hochsignifikant unter dem Referenzbereich.

Die periphere Sauerstoffsättigung liegt während des ganzen Verlauf signifikant unter dem Referenzbereich (Siehe Tabelle 1).

Fast 5 Minute nach der Injektion der Anästhetika fällt der Stellreflex bei allen Tieren aus. Die Dauer des Stellreflex-Ausfalls ist 75 Minute (Siehe Tabelle 2).

### Diskussion

Über die Anwendung von Medetomidin bei Nagetieren und seine Auswirkungen auf das Herz Kreislauf und Atemsystem steht derzeit nur sehr wenig Literatur zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für seine Anwendung als Narkosebestandteil zur Erzielung einer Allgemeinanästhesie.

Da Medetomidin durch seinen spezifischen Antagonisten Atipemazol voll antagonistisierbar ist, gilt das Interesse bei der Suche nach geeigneten Kombinationsmöglichkeiten für das vorliegende Studie, um bei einem eventuellen Narkosezwischenfall oder sogar zur Verkürzung der Nachschlafphase antagonistisieren zu können. Eine schnelle Beendigung der Narkose nach Abschluss einer schmerzhaften Manipulation ist vor allem bei der

Tabelle 1. Verlauf der klinischen Parameter vor- und während der Anästhesie.

Phase (Min.) P.I.	Körpertemperatur X±Sx	Atemfrequenz X±Sx	Pulsfrequenz X±Sx	Periphere O <sub>2</sub> sättigung X±Sx
0 (Basiswert)	37,44±0,14	175,9±1,80	40±18,13	95,5±0,58
5	36,48±0,32	181,8±13,25	191,6±21,06**	77,9±1,98**
15	35,74±0,40*	163,4±12,66	156,4±8,56**	77,3±2,27**
25	35,87±0,55*	172,2±11,51	167,9±6,77**	76,1±1,51**
35	35,66±0,71*	171,2±12,44	159,0±8,99**	79,3±2,60**
45	35,72±0,71*	173,8±16,39	173,3±23,32**	76,8±2,09**
55	35,78±0,77*	175,2±16,63	176,8±16,32**	84,6±1,15**
65	36,84±0,55	168,29±10,53	191,2±9,99**	84,2±1,87**
75	36,84±0,69	155,14±19,48	120,6±17,5**	83,7±3,12**
85	36,75±0,51	165,50±32,21	210,2±26,68**	79,0±5,33**
95	34,80±0,60**	177,00±21,00	172,5±8,50**	83,0±7,00**

(n=20) \* p<0,05 signifikanter Unterschied zum Basiswert

\*\* p<0,01 signifikanter Unterschied zum Basiswert

Tabelle 2. Zeitpunkte und Dauer des Ausfalls der untersuchten Reflexe. Angaben von Zeitpunkt und Dauer in Minuten (Mittelwert mit Standardfehler)

Ausgefallener Reflex	Stellreflex	ZZR vorne	ZZR hinten
Maus (n=20)			
Zeitpunkt des Ausfalls	4,1±0,9	5,3±4,8	12±10,1
Dauer (Min)	75±15,6	31,6±17,5	25±8,1

ZZR: Zwischenzehenreflex

Anästhesie von Nagern ein wesentlicher Aspekt, da bei diesen Tierarten aufgrund ihrer im Verhältnis zur Körpermasse kleinen Körperoberfläche die Gefahr der schnellen Auskühlung stärker gegeben ist (6).

Da während der rein experimentellen Narkosestudie keine chirurgischen Eingriffe durchgeführt wurden, beruhte die Beurteilung der Narkosetiefe auf der Überprüfung der Reflexaktivität. Zur Bestimmung der Anästhetietiefe werden bei den Mäusen, ebenso wie bei anderen Labortieren, verschiedene Reflexe, wie Stellreflex, Zwischenzehenreflex überprüft. Bedeutsam ist der Umstand, dass der Wegfall des Zwischenzehenreflexes an der Hintergliedmasse in allen Gruppen später eintrat und von kürzerer Dauer war als an der Vordergliedmaße.

Das Hauptaugenmerk bei der Narkose von Nagern liegt auf der Körpertemperatur, die ohne exogene Wärmezufuhr unter Umständen dramatisch absinkt (3,5,21). Ein Körpertemperaturabfall während der Narkose ist zum einen durch eine Dämpfung des Thermoregulationszentrums durch die Anästhetika bedingt, zum anderen fehlen während der Allgemeinanästhesie spontane Muskelbewegungen, die Muskelspannung und das Muskelzittern. In vorliegender Narkoseuntersuchung wurde trotz exogener Wärmezufuhr durch eine Wärmeplatte ein durchschnittliches Absinken der Körpertemperatur um 2 bis 2,5°C gemessen. Erklärbar ist dies durch die Wirkung des Medetomidins an den  $\alpha_2$ -Rezeptoren, wahrscheinlich auch durch die Kombination mit Ketamin, das bei Ratten ebenfalls einen dosisabhängigen Ausfall der Thermoregulation bewirkt (9,11,13,16,17). Paddleford und Echaradt (14) weisen darauf hin, dass bei stabilem Blutdruck ein bradykarder Zustand bis zu einer gewissen Grenze ohne Folgen bleibt, da der immobilisierte Körper ohnehin einen deutlich reduzierten Stoffwechsel hat. Um diesen lebensbedrohenden Zustand der Hypothermie abzuwenden, wird versucht, durch Antagonisierung mit anderen Anästhesiekomponenten die Fähigkeit der Tiere zur Thermoregulation wiederherzustellen.

Es ist zuerst ein Abfall der Atemfrequenz gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen. Im Verlauf schwanken die Werte im Referenzbereich. Die Nebenwirkungen der Medetomidin/Ketamin-Kombination auf das respiratorische System sind ausgeprägt (3,5,10,13,16). 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 mildereren Atemdepression schliessen. Dhasmana und Mitarbeiter (2) vermuten, daß es bei Nagern unter Ketamin-Einfluß zu einem Mißverhältnis zwischen Lungenventilation und -perfusion kommt, was zu einer Veränderung des  $pO_2$  führt. Nach Zornow (25) könnte auch Dexmedetomidin einen ähnlichen Effekt haben.

Mit einer gewissen Schwankungen bleiben die Werte der peripheren Sauerstoffsättigung in allen Gruppen unter dem Referenzbereich. Ihr Maximum erreichen sie am Ende der Narkose im Mittel mit 83%. Die Erklärung für das Absinken der peripheren Sauerstoffsättigung liegt neben der Atemdepression in der initialen peripher vasokonstriktiven Wirkung des Medetomidin.

Der beobachtete deutliche Pulsfrequenzabfall ist zu erwarten.  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten sind dafür bekannt, daß sie zu einer erheblichen Reduktion der Herzfrequenz führen (15,18).

Die sedative Komponente der Medetomidin/Ketamin-Kombination ist sehr ausgeprägt. Alle Tiere sind ausgezeichnet relaxiert und zeigten keine Reaktionen auf das schmerzhaft Manipulationen.

Die analgetische Wirkung der Medetomidin/Ketamin-Kombination scheint aufgrund der bei den Schmerzreizen beobachteten Reaktionen für grössere und sehr schmerzhaft chirurgische Eingriffe nicht ausreichend zu sein. Nevalainen et al. (12) beobachten nach Gabe von 0,5 mg/kg Medetomidin und 40 mg/kg Ketamin 30-40 minutenlang eine milde Anästhesie.

Die vorgestellte, teil antagonisierbare Anaesthetieform wurde beim Meerschweinchen ohne Komplikationen eingesetzt. Sie zeigte eine ausreichende Schmerzausschaltung und hervorragende Muskelrelaxation. Exogene Wärmezufuhr bleibt während der Anästhesie notwendig.

### Literatur

1. **Broman M, Kaelskog Ö** (1995): *The effects of hypothermia on renal function and haemodynamics in the rat.* Acta Physiol Scand, **153**, 179-184.
2. **Dhasmana KM, Prakash O, Saxena PR** (1984): *A study on the influence of ketamine on systemic and regional hemodynamics in conscious rabbits.* Arch Int Pharmacodyn, **269**, 175-186.
3. **Drew GM, Gover AJ, Marriot AS** (1979):  *$\alpha_2$ -Adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat.* Br J Pharmacol, **67**, 133-141.
4. **Fish RE** (1997): *Pharmacology of Injectable Anesthetics.* 1-28. In: DF Kohn, SK Wixson, WJ White, GJ Benson (Eds), *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals.* Academic Press Inc, New York.

5. **Flecknell PA** (1996): *Small Rodents*. 50-78. In: PA Flecknell (Ed). *Laboratory Animal Anesthesia*. 2nd Ed, Academic Press Inc. New York.
6. **Green CJ** (1987): *Anaesthesia and Analgesia*. 261-299. In: AA Tuffery (Ed). *Laboratory Animals*. John Wiley and Sons Ltd. New York.
7. **Henke J, Roberts U, Otto K, Lendl C, Matis U, Brill T, Ehardt W** (1996): *Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanaesthesie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxan/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen*. *Ticraerzt Praxis*, **24**, 85-87.
8. **Macdonald E, Scheinin M, Scheinin H** (1988): *Behavioral and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative*. *Eur J Pharmacol*, **158**, 119-127.
9. **Maskrey M** (1995): *Influence of body temperature on responses to hypoxia and hyperkapnia: Implications for SIDS*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **22**, 527-532.
10. **Morris TH** (1991): *Use of medetomidine and atipemazole in laboratory animals*. *Proceedings of the 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia, Utrecht, Special Supplement of the J Vet Anaesth*, 277-279.
11. **Mortenson B, Dale O** (1995): *Effects of hypothermia on the elimination of ethanol, diazepam and oxazepam in rat liver slice incubations*. *Acta Vet Scand*, **39**, 199-204.
12. **Nevalainen T, Pyhlae L, Voipio HM, Virtanen R** (1989): *Evaluation of anaesthetic potency of medetomidine-ketamine combination in rats, guinea-pigs and rabbits*. *Acta Vet Scand*, **85**, 139-143.
13. **Omerz S** (1995): *Erfahrungen mit Medetomidin (Domitor ©) in der Kombinationsnarkose bei Nagern*. *Prakt Tierarzt*, **76**, 29-32.
14. **Paddleford RR, Erhardt W** (1992): *Allgemeinanaesthesie*. 37-83. In: RR Paddleford, W Erhardt (Eds). *Anaesthesie bei Kleintieren*. Schattauer Verlag, Stuttgart.
15. **Savola JM** (1989): *Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipemazole*. *Acta Vet Scand*, **85**, 39-47.
16. **Stenberg D** (1989): *Physiological role of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: Effect of medetomidine*. *Acta Vet Scand*, **85**, 21-28.
17. **Vache-Vache T** (1989): *Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats*. *Acta Vet Scand*, **30**, 267-273.
18. **Vainio O** (1989): *Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine*. *Act Vet Scan Supp*, **85**, 85-88.
19. **Verstegen J, Fargetton X, Ectors F** (1989): *Medetomidine/Ketamine anaesthesia in cats*. *Act Vet Scand Supp*, **85**, 117-123.
20. **Virtanen J, Savola JM, Saano V, Nyman I** (1988). *Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist*. *Acta Vet Scand*, **85**, 29-37.
21. **Wijngergen A** (1995): *Krankheiten der Heimtiere*. 3. Auflage, Schlütersche, Hannover.
22. **Wixson S** (1994): *Rabbits and Rodents: Anaesthesia and Analgesia*. 59-75. In: AC Smith, MM Swindle (Eds). *The Scientists Center for Animal Welfare*. Williams and Wilkins, Baltimore.
23. **Wright M** (1982): *Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine*. *JAVMA*, **180**, 1462-1471.
24. **Zimmermann I** (1988): *Statistische Auswertungsmethoden*. Springer Verlag, Berlin.
25. **Zornow MH** (1991): *Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine*. *Neuropharmacology*, **30**, 1065-1071.

Eingegangen am 6 November 2001 / Akzeptiert am 30 Januar 2002

**Korrespondenzadresse:**

Araş.Gör.Dr. Nuh Kılıç  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı  
Işık Köyü Bitişliği  
Batı Kampüsü- 09010 Aydın  
e-mail: nuh\_kilic44@hotmail.com