



## 1 Einleitung

Die meisten chirurgischen Eingriffe an Pferden werden in Allgemeinanästhesie durchgeführt (JOHNSTON et al. 2002; OKU et al. 2011; ROSSIGNOL et al. 2012; NANNARONE et al. 2015). Die Narkose beim Fluchttier Pferd birgt allerdings bedeutende Risiken, die sich durch eine perioperative Mortalitätsrate von bis zu einem Prozent auszeichnen (JOHNSTON et al. 2002; DUGDALE et al. 2015). Aus diesem Grund, und den teilweise deutlich niedrigeren Kosten, wird das Augenmerk vermehrt auf Operationen am stehenden, sedierten Pferd gerichtet (COOMER et al. 2011; CRAMP et al. 2014; GASIOROWSKI u. RICHARDSON 2014). Einen weiteren Vorteil bietet die Möglichkeit Operationen vor Ort, außerhalb der Klinik, durchführen zu können. Des Weiteren wird bei chirurgischen Eingriffen am stehenden Pferd die unphysiologische Rückenlage umgangen und somit eine Verringerung des Gasaustausches und der Muskelperfusion, welche mit einer liegenden Position einhergehen würde, verhindert (VIGANI u. GARCIA-PEREIRA 2014).

Bei Operationen am stehenden, sedierten Pferd muss jedoch auch dem fünften Paragraphen des Tierschutzgesetzes Folge geleistet und eine ausreichende Schmerzstillung sichergestellt werden (§5 TierSchG).

Die konventionelle Sedierung beim Pferd besteht heute aus der Bolus-Applikation eines Alpha-2 Agonisten, welcher häufig mit einem Opioid kombiniert wird (TAYLOR et al. 1988). Die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen ermöglicht dabei eine Reduzierung der jeweiligen Einzeldosis und somit eine Verringerung der Nebenwirkungen (DEROSSI et al. 2009; TAYLOR et al. 2014). Bolus-Applikationen gewähren allerdings keinen konstanten Sedierungsgrad, sodass bei langwierigen Operationen eine Dauertropfinfusion (DTI) zu bevorzugen ist (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al. 1999; RINGER et al. 2012).

Maulhöhlenuntersuchungen und Zahnbehandlungen repräsentieren annähernd zehn Prozent des Tätigkeitsbereiches in der Pferdepraxis (BAKER 1971) und sind somit von enormer wirtschaftlicher und tiermedizinischer Bedeutung. Dentale Eingriffe, speziell Zahnextraktionen, stellen hohe Anforderungen an die Sedierung, da massive



Manipulationen im Pferdemaul über eine verhältnismäßig lange Dauer toleriert werden müssen (DUNCANSON 2004). Sollte die Sedierungsqualität nicht adäquat für einen derartigen Eingriff sein, kann ein hohes Gefährdungs- und Verletzungspotenzial für Mensch und Tier entstehen (VIGANI u. GARCIA-PEREIRA 2014).

Aus diesen Gründen ist es von essentieller Bedeutung die Sedierungsqualität für Operationen am stehenden Pferd zu optimieren und dabei die Vorzüge weiterer Arzneimittel (AM) mit einzubeziehen. Fortschritte auf diesem Gebiet eröffnen die Möglichkeit zahlreiche weitere dental-chirurgische Eingriffe am stehenden Pferd durchzuführen und die belastende, mit Risiken behaftete Allgemeinanästhesie zu umgehen (JOHNSTON et al. 1995; JOHNSTON et al. 2002; WAGNER 2008). Besondere Vorteile bieten sich bei geriatrischen oder orthopädisch erkrankten Pferden, bei denen die perioperative Mortalität erhöht ist beziehungsweise (bzw.) die Aufstehphase im Anschluss an die Allgemeinanästhesie problematisch sein kann (JOHNSTON et al. 2002; CLARK-PRICE 2013; DUGDALE et al. 2015).

Gegenstand dieser Studie war somit die Untersuchung des Einflusses von Butorphanol, Midazolam und Ketamin auf die Romifidin-basierte Sedierung während der Backenzahnextraktion beim Pferd. Es wurden die Sedierungs- und Extraktionsqualität, die Standfestigkeit der Probanden und die Toleranz über das Ausmaß der Kopfabwehrbewegungen bestimmt und miteinander verglichen. Des Weiteren sollte eine Analyse des Cortisolgehaltes in Blut und Speichel Auskunft über den Stress- und Schmerzgrad der Pferde geben und somit das Wohlbefinden der Tiere in den Mittelpunkt stellen.



## 2 Literaturübersicht

### 2.1. Sedierung

Sedierung bezeichnet einen Zustand der milden Depression des zentralen Nervensystems, wodurch das Bewusstsein des Patienten gedämpft wird (LUMB u. JONES 1973). Sedativa wirken dosisabhängig depressiv auf den zerebralen Cortex und ermöglichen das Erwachen des Patienten bei ausreichend starkem Stimulus (MUIR et al. 1991).

In der Pferdemedizin werden Sedativa häufig eingesetzt, um Manipulationen am Pferd gefahrlos zu ermöglichen oder weitergehende Diagnostik betreiben zu können. Als Beispiele sind röntgenologische Untersuchungen (WITHERS et al. 2009), endoskopische Explorationen der oberen Atemwege (KOBLINGER et al. 2011) oder Maulhöhlenuntersuchungen zu nennen (CLARKE u. PATON 1988). Dabei wird die Reaktionsbereitschaft der Tiere reduziert, im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie bleibt jedoch die Reaktionsfähigkeit erhalten. Weiterhin sollten Pferde vor der Einleitung in die Allgemeinanästhesie ausreichend tief sediert werden (CLARKE et al. 2014a). Schmerzhaftere invasive Eingriffe, wie die chirurgische Versorgung von Verletzungen (TÓTH et al. 2010) oder Zahnextraktionen (TREMAINE 2004; DIXON et al. 2005) können meist am stehenden, sedierten Pferd in Kombination mit einer Lokalanästhesie vorgenommen werden. Die Durchführung einer Allgemeinanästhesie und die anschließende Aufstehphase beinhalten beim Pferd ein nicht unerhebliches Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, dabei liegt das perioperative Mortalitätsrisiko für elektive Operationen bei bis zu einem Prozent (JOHNSTON et al. 2002). Verglichen mit Mensch (0,2%) (LAGASSE 2002; ZAJAC u. ZAJAC 2005) und Kleintier (0,43%) (GAYNOR et al. 1999) ist dieses als erhöht einzustufen. Herzstillstände (32,8%), Frakturen in der anschließenden Aufstehphase (23,3%) und Myopathien (7,1%) stellen die hauptsächlichen perioperativen Todesursachen beim Pferd dar (BETTSCART u. JOHNSTON 2012). Diese Komplikationen können durch Operationen am stehenden, sedierten Pferd umgangen werden. Hierbei werden hohe Anforderungen an die Sedierung gestellt, welche einerseits ausreichend tief sein muss um einen invasiven Eingriff zu ermöglichen, andererseits jedoch die



Standfestigkeit des Pferdes erhalten soll (HOPSTER 2013). Bei Operationen am stehenden Pferd besteht zusätzlich ein Gefährdungspotential für den Chirurgen und das betreuende Personal, da das sedierte Pferd jederzeit plötzlich erwachen und gezielte Abwehrbewegungen ausführen kann (CLARKE u. TAYLOR 1986). Abwehrbewegungen des sedierten Pferdes können die Arbeit des Chirurgen somit erschweren oder gar unmöglich machen (MUIR et al. 1991; ENGLAND et al. 1992). Zusätzlich kann die stehende Position des Pferdes den chirurgischen Eingriff behindern, dies kann zum Beispiel bei der Versorgung von Verletzungen an den Gliedmaßen der Fall sein.

Verschiedene klinische Parameter können Hinweise auf die Sedierungstiefe geben. Zu nennen sind:

- die verminderte Reaktion des Pferdes auf die Umgebung und äußere Reize (FIGUEIREDO et al. 2005)
- die Standfestigkeit und Ataxie (FIGUEIREDO et al. 2005; NANNARONE et al. 2007)
- der Abstand des Pferdekopfes zum Boden (FREEMAN u. ENGLAND 1999; NANNARONE et al. 2007; WAGNER et al. 2011)
- der Abstand der Ohrspitzen voneinander (FREEMAN u. ENGLAND 1999; FIGUEIREDO et al. 2005)

Zum Zwecke der Sedierung stehen in der Pferdemedizin zahlreiche Medikamente zur Verfügung, die alleine oder in Kombination angewendet werden können.

#### 2.1.1. Sedierung während der Zahnextraktion beim Pferd

Backenzahnextraktionen und ähnliche invasive Eingriffe am Pferdekopf wurden bis vor circa 20 Jahren bevorzugt in Allgemeinanästhesie durchgeführt (FORD 1991). Das Wissen um die Risiken einer Allgemeinanästhesie (JOHNSTON et al. 2002), sowie die Verfügbarkeit neuer, zuverlässiger Sedativa und Analgetika und die Weiterentwicklung von Instrumenten und Operationstechniken (MENZIES u. EASLEY 2014) führten dazu, dass Backenzahnextraktionen seither vermehrt am sedierten Pferd durchgeführt werden (TREMAINE 2004; DIXON et al. 2005). Während einer Backenzahnextraktion werden besonders hohe Anforderungen an die



Sedierung gestellt. Die fortwährende Manipulation im Pferdemaul bei weit geöffnetem Maulgatter setzt eine ausreichend tiefe Sedierung voraus. Abwehrbewegungen, wie Kopfschlagen, Kau- und Zungenbewegungen, bergen eine erhebliche Verletzungsgefahr für Mensch und Pferd (FORD 1991). Insbesondere durch die Verwendung langer, teilweise scharfer oder spitzer Instrumente (bspw. Gingivaseparator) besteht die Gefahr Verletzungen im Pferdemaul zu verursachen. Iatrogene Läsionen der *Arteria palatina major*, welche nahe des palatinalen Randes der Oberkieferbackenzähne verläuft, können zu einem erheblichen Blutverlust führen (DIXON et al. 2005; GREET u. RAMZAN 2010). Das Temperament des Patienten ist von Bedeutung und kann die Indikation für eine Operation in Allgemeinanästhesie stellen (MENZIES u. EASLEY 2014). Die Sicherheit des Personals sollte oberste Priorität besitzen.

Die optimale Sedierung für Zahnextraktionen am stehenden Pferd reduziert somit speziell Abwehrbewegungen des Pferdekopfes bei Erhalt der Standfestigkeit. Hierfür werden häufig Sedativa aus der Gruppe der Alpha-2 Agonisten als Bolus-Applikation oder DTI verwendet (LEBLANC 1991; TREMAINE 2004; COOMER et al. 2011) und mit Opioiden kombiniert (DUNCANSON 2004; COOMER et al. 2011; MARLY et al. 2014). In einer neueren Studie (HOPSTER et al. 2013) wurden Vorteile durch die zusätzliche Gabe des Benzodiazepin-Derivates Midazolam oder des Injektionsnarkotikums Ketamin aufgezeigt. Abwehrbewegungen des Kopfes, Kau- und Zungenbewegungen wurden reduziert und eine verbesserte Sedierungsqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe (Romifidin, Butorphanol) erreicht. Als nachteilig wurde die erhöhte Ataxie der Pferde angesehen.

## 2.2. Tierschutzrelevante Aspekte

Bei jeglichen Eingriffen an Tieren ist dem fünften Paragraphen des Tierschutzgesetzes (§5 TierSchG) Folge zu leisten. Der Paragraph lautet: „An einem Wirbeltier darf ohne Betäubung ein mit Schmerzen verbundener Eingriff nicht vorgenommen werden.“. Dieser Passus steht im direkten Zusammenhang mit Paragraph 1 desselben Gesetzes, in welchem das Verbot verhängt wird „...einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden...“ zuzufügen (HACKBARTH u. LÜCKERT 2002). Diese Grundsätze sind ebenfalls bei Operationen



am sedierten Pferd zu beachten, da das Tier bei Bewusstsein ist und die analgetische Wirksamkeit vieler Sedativa meist unzureichend für schmerzhaftes Eingriffe ist. Um dem Tierschutz gerecht zu werden, sollte eine zuverlässige Analgesie über eine lokale Schmerzausschaltung mittels Leitungs- und Infiltrationsanästhesie mit einem Lokalanästhetikum und die Gabe eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSAID) und/oder Opioid-Derivates sichergestellt werden (HOPSTER 2013).

## 2.3. Medikamente

### 2.3.1. Alpha-2 Agonisten

#### 2.3.1.1. Pharmakologie

Adrenorezeptoren stellen eine Gruppe von zentralen und peripheren G-Protein gekoppelten Membranrezeptoren dar, an welche die Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin binden können (GUIMARAES u. MOURA 2001). Bereits 1948 teilte AHLQUIST die Adrenorezeptoren in Alpha- und Beta-Adrenorezeptoren ein. Ihre Einteilung erfolgte anhand von sympathomimetisch-wirksamen Aminen, welche an den Adrenorezeptoren verschiedene Reaktionen auslösen. Demnach folgen am Alpha-Adrenorezeptor nach Bindung von Adrenalin oder Noradrenalin beispielsweise eine Vasokonstriktion sowie Uteruskontraktionen, wohingegen Beta-Adrenorezeptoren nach Interaktion mit Isoproterenol oder Adrenalin den gegenteiligen Effekt bewirken (AHLQUIST 1948; LANDS et al. 1967). Es kann anhand der unterschiedlichen Selektivität zu Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten weiterhin zwischen Alpha-1 und Alpha-2 Adrenorezeptoren, sowie Beta-1 und Beta-2 Adrenorezeptoren differenziert werden. Alpha-1 Adrenorezeptoren sind ausschließlich postsynaptisch lokalisiert, während Alpha-2 Adrenorezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch zu finden sind (LANDS et al. 1967; VALVERDE 2010). Mit Hilfe von Radioliganden und molekulargenetischen Technologien konnten die Alpha-2 Adrenorezeptoren in weitere Untergruppen aufgeteilt werden (GUIMARAES u. MOURA 2001).



#### 2.3.1.2. Verwendung

Alpha-2 Agonisten werden in der Veterinärmedizin seit über 40 Jahren breitflächig eingesetzt (CLARKE u. HALL 1969; TAYLOR et al. 1988; MAZE u. TRANQUILLI 1991). Insbesondere in der Pferdepraxis werden Alpha-2 Agonisten alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten angewendet. Die für das Pferd in Deutschland zugelassenen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Xylazin, Detomidin und Romifidin. Sie bewirken sowohl eine Sedierung und Anxiolyse, als auch eine Analgesie und Muskelrelaxierung (CLARKE u. PATON 1988; TAYLOR et al. 1988; GEISER 1990; MAZE u. TRANQUILLI 1991; ROHRBACH et al. 2009b). Diese Eigenschaften erleichtern bzw. ermöglichen die Manipulation am (aufgeregten) Tier. Zusätzlich werden unter Verwendung dieser Stoffklasse zunehmend häufiger operative Eingriffe am stehenden, sedierten Pferd durchgeführt (GEISER 1990; NANNARONE et al. 2007). Ein weiterer Einsatzbereich der Alpha-2 Agonisten ist die Prämedikation im Rahmen der Allgemeinanästhesie (BETTSCHART-WOLFENBERGER et al. 1996; GANGL et al. 2001; CLARKE et al. 2014a). Zusätzlich ermöglichen diese Sedativa eine dosisabhängige Reduzierung von Inhalationsanästhetika (STEFFEY u. PASCOE 2002). Dieser sogenannte minimale alveoläre Konzentration (MAC) sparende Effekt vermindert über eine Einsparung des Narkosegases dessen kardiovaskuläre Nebenwirkungen (STEFFEY et al. 2000; STEFFEY u. PASCOE 2002; PÖPPEL et al. 2014). Des Weiteren können Alpha-2 Agonisten alleine oder additiv zu einem Lokalanästhetikum für die epidurale Analgesie verwendet werden (ROBINSON u. NATALINI 2002; VALVERDE 2010). In einer neueren Studie wird zusätzlich der intraartikuläre Einsatz dieser AM-Gruppe beschrieben (SOTO et al. 2014).

#### 2.3.1.3. Sedierende, muskelrelaxierende und analgetische Wirkungen

Alpha-2 Agonisten erzielen ihre sedierenden, analgetischen und muskelrelaxierenden Wirkungen über Alpha-2 Adrenorezeptoren, die überwiegend im *Locus coeruleus* und im Dorsalhorn des Rückenmarks lokalisiert sind (FOOTE et al. 1983; VIRTANEN et al. 1985; DOZE et al. 1989; SCHEININ u. SCHWINN 1992). Der *Locus coeruleus* befindet sich im Hirnstamm und nimmt Einfluss auf den Schlaf-



Wachzustand, die Orientierung, den Sympathotonus, die Nozizeption, sowie die autonomen und endokrinen Funktionen des jeweiligen Individuums (SCHEININ u. SCHWINN 1992). Alpha-2 Agonisten binden an präsynaptische Alpha-2 Adrenorezeptoren und hemmen die Freisetzung des erregenden Neurotransmitters Noradrenalin. Dieser Mechanismus führt zu einer Sedierung durch Reduktion des Sympathotonus (SINCLAIR 2003), welche sich klinisch durch eine Absenkung des Kopfes und eine dosisabhängige Ataxie (TAYLOR et al. 1988; CLARKE et al. 1991; WAGNER et al. 1991; ENGLAND et al. 1992; FREEMAN u. ENGLAND 1999), sowie verminderte Reaktionen auf taktile und akustische Reize (ENGLAND et al. 1992; FREEMAN u. ENGLAND 1999) äußert. Allerdings kann es zum plötzlichen Erwachen des Pferdes kommen (CLARKE u. TAYLOR 1986; ENGLAND et al. 1992) und zielsichere Abwehrbewegungen können weiterhin ausgeführt werden (CLARKE u. TAYLOR 1986). Es ist zu bedenken, dass erhöhte Spiegel zirkulierender Katecholamine die sedierende Wirkung der Alpha-2 Agonisten beeinflussen können. Aus diesem Grund ist es ratsam, den zu sedierenden Patienten möglichst wenig Stress auszusetzen (SINCLAIR 2003).

Alpha-2 Agonisten verfügen zusätzlich über eine geringe Affinität zu Alpha-1 Adrenorezeptoren, an welchen sie gegenteilige Effekte wie gesteigertes Bewusstsein und Erregungszustände auslösen, sowie die analgetische Wirkung reduzieren können (GUO et al. 1991; GIL et al. 2009). Allerdings dominieren bei den in der Veterinärmedizin eingesetzten Sedativa die Alpha-2 Wirkungen. Medetomidin verfügt dabei über die höchste  $\alpha_2/\alpha_1$ -Selektivität von 1620:1, wohingegen Xylazin die niedrigste Selektivität von 160:1 aufweist (VIRTANEN et al. 1988). Es ist zu beachten, dass sich bei Überdosierungen des jeweiligen Alpha-2 Agonisten die alpha-1-agonistischen Effekte zunehmend manifestieren (DOZE et al. 1989).

Die analgetische Wirkung der Alpha-2 Agonisten wird einerseits durch die bereits erwähnte zentrale Wirkung im *Locus coeruleus* des Hirnstammes (GUO et al. 1996) und andererseits durch eine direkte spinale Erregung von Alpha-2 Adrenorezeptoren im Dorsalhorn des Rückenmarks vermittelt (YAKSH 1985; HAMALAINEN u. PERTOVAARA 1995). Die Alpha-2 Adrenorezeptoren führen über eine präsynaptische Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung und eine postsynaptische



Hyperpolarisation der Neuronen zur spinalen Analgesie (YAKSH 1985). ROHRBACH et al. (2009a) konnten nach Verabreichung der für die Pferdepraxis zugelassenen Alpha-2 Agonisten (Xylazin, Detomidin, Romifidin) in equipotenten Dosierungen einen signifikanten Anstieg des nozizeptiven Schwellenwertes feststellen. Die Steigerung dieses Schwellenwertes kann als Indikator für eine erhöhte Schmerzunempfindlichkeit genutzt werden und belegt somit klinisch das analgetische Potential dieser Stoffklasse.

Als Antidote können die Alpha-2 Antagonisten Atipamezol (DOZE et al. 1989), Yohimbin (DIMAIO KNYCH et al. 2011) oder Tolazolin verwendet werden, wobei Letzterer mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet ist (HUBBELL u. MUIR 2006).

#### 2.3.1.4. Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen

Alpha-2 Agonisten beeinflussen dosisabhängig das kardiovaskuläre System der Pferde (MUIR et al. 1979). Sie führen nach intravenöser Verabreichung zu einer temporären Hypertension von dosisabhängiger Dauer (SARAZAN et al. 1989; YAMASHITA et al. 2000). Die hypertensive Phase lässt sich durch die periphere Wirkung dieser Substanzen erklären. Die Stimulierung postsynaptischer Alpha-2 Adrenorezeptoren führt zu einer peripheren Vasokonstriktion und resultiert in einer transienten Blutdruckerhöhung (LÖSCHER et al. 2010b). Das für diese Stoffklasse typische biphasische Blutdruckprofil entsteht durch eine anschließende zentrale Erregung prä- sowie postsynaptischer Alpha-Adrenorezeptoren im *Nucleus tractus solitarii*. Auf Grund dieser wird der sympathische Einfluss zu Gunsten des Parasympathikus reduziert und es folgen eine Bradykardie, Hypotonie und Zunahme von atrioventrikulären Blöcken (AV-Blöcken) zweiten Grades (SARAZAN et al. 1989; WAGNER et al. 1991; ENGLAND et al. 1992; BUHL et al. 2007). Der Abfall der Herzfrequenz lässt sich ebenfalls durch die periphere Wirkung der Alpha-2 Agonisten erklären und ist bereits eine Minute nach intravenöser (i.v.) Applikation nachvollziehbar (TAYLOR et al. 1988). Die periphere Vasokonstriktion führt zu einem gesteigerten vaskulären Widerstand und einer ansteigenden Nachlast, gegen welche der Herzmuskel mit einem erhöhten enddiastolischen Druck arbeiten muss (SARAZAN et al. 1989; WAGNER et al. 1991). Der Druckanstieg erregt Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus und es folgen eine reflektorische



Bradykardie, Bradyarrhythmie und ein Abfall des Herzminutenvolumens (SARAZAN et al. 1989; SCHMELING et al. 1991; YAMASHITA et al. 2000; SINCLAIR 2003). Nach CLARKE et al. (1991) ist die Bradykardie in den ersten 1 bis 2 Minuten am signifikantesten ausgeprägt, gepaart mit AV-Blöcken (CLARKE u. TAYLOR 1986; GASTHUYS et al. 1990; BUHL et al. 2007). Die Herzfrequenz steigt daraufhin wieder an, verbleibt aber unterhalb der Präsedierungsfrequenz. Die erwähnte Bradyarrhythmie kann durch die Gabe eines Parasympatholytikums, wie Atropin, verhindert werden (GASTHUYS et al. 1990b).

Die Auswirkungen der Alpha-2 Agonisten auf den Respirationstrakt sind in der Literatur nicht einheitlich. WAGNER et al. (1991) beschreiben einen signifikanten Abfall der Atemfrequenz nach Applikation zweier verschiedener Alpha-2 Agonisten, sowie eine Reduktion des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $\text{PaO}_2$ ) ohne gleichzeitige Beeinflussung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ( $\text{PaCO}_2$ ). Ebenfalls konnte in einer anderen Studie (REITEMEYER et al. 1986) eine Reduktion der Atemfrequenz unter Xylazin-Gabe nachgewiesen werden, diese konnte allerdings nach Detomidin-Applikation nicht nachvollzogen werden. Beide Alpha-2 Agonisten wirkten sich suppressiv auf die dynamische Compliance der Lunge aus. In einer weiteren Studie blieb die Atemfrequenz nach intravenöser Gabe von 0,02 mg/kg Körpergewicht (KG) Detomidin unverändert, es kam jedoch zu einem Anstieg des  $\text{PaCO}_2$  und Abfall des  $\text{PaO}_2$  (NYMAN et al. 2009). Im Gegensatz dazu zeigten FREEMAN u. ENGLAND (1999), dass Romifidin zu erheblichen Variationen der Atemfrequenz führt. So ließen sich sowohl Frequenzzunahmen als auch -abnahmen nachvollziehen. Eine Stunde nach Romifidin-Verabreichung schloss sich jedoch eine signifikante Reduktion der Respirationsrate an.

#### 2.3.1.5. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden vermehrtes Schwitzen, speziell die Angesichts- und Flankenregion betreffend (CLARKE u. TAYLOR 1986; POULSEN NAUTRUP u. KELLER 1989; WAGNER et al. 1991; ENGLAND et al. 1992; KOHLER et al. 2004), sowie mehrfacher Harnabsatz (WAGNER et al. 1991; ENGLAND et al. 1992) beschrieben. Der diuretische Effekt der Alpha-2 Agonisten wird durch eine verminderte Sekretion des Antidiuretischen Hormones (Vasopressin) aus der