

Versuche zur Verwendung des Benzodiazepinderivates Ro 5-2807 als Tranquillizer und Mittel zum medikamentösen Niederlegen der Pferde

Autor(en): **Ammann, K. / Osman, M.A.R. / Rehm, W.F.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **107 (1965)**

Heft 2

PDF erstellt am: **20.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-589041>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der Veterinär-Chirurgischen Klinik der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. K. Ammann)

Versuche zur Verwendung des Benzodiazepinderivates Ro 5-2807 als Tranquillizer und Mittel zum medikamentösen Niederlegen der Pferde

Von K. Ammann, M.A.R. Osman und W.F. Rehm

A. Einleitung

Im Zuge der Veränderung der Struktur der Landwirtschaft sind in der Veterinärmedizin in zunehmendem Maße Verrichtungen bei Großtieren, die einen großen Aufwand an Hilfspersonen zum Fixieren der Tiere notwendig machen, nur noch in besonders dafür eingerichteten Kliniken oder Instituten möglich. Deshalb ist die Suche nach personalsparenden medikamentösen Hilfsmitteln zum gefahrlosen Umgehen mit und vor allem zum Ablegen von Großtieren in der ambulanten Praxis seit einigen Jahren in vollem Gange. Dabei wandte man sich den in der Menschenmedizin bewährten Phenothiazinderivaten und einigen Muskelrelaxantien zu. Die Phenothiazinderivate erfüllten die in der Veterinärmedizin an sie gestellten Erwartungen vor allem deshalb nicht, weil sie bei manchen Tieren, insbesondere Pferd und Schwein, zu erheblichen Nebenwirkungen, wie z.B. inverse Reaktionen und Blutdrucksenkung führen [17].

Die depolarisierenden und die Depolarisation hemmenden Muskelrelaxantien sind wegen ihrer hohen Toxizität auch für den Erfahrenen unter Praxisbedingungen nicht ungefährlich in der Anwendung [3, 10, 11, 13, 14]. Auch sind sie als alleiniges Mittel zum Niederlegen der Tiere aus tierschützerischen Gründen nicht geeignet [11].

Die Muskelrelaxantien aus der Myanesinreihe erwiesen sich wegen der relativ hohen Applikationsmenge als unhandlich.

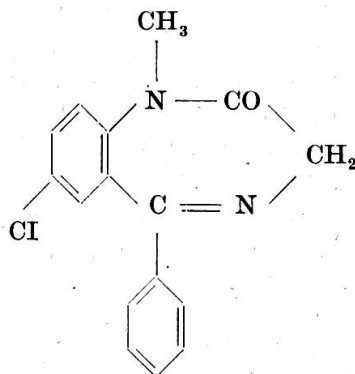
In der vorliegenden Arbeit werden orientierende Untersuchungen mit einem Versuchspräparat beschrieben, dessen Wirkstoff ein Benzodiazepinderivat ist. Die Anwendung von Verbindungen dieser Stoffklasse ist in der Veterinärmedizin relativ neu. Das unter der Versuchsnummer Ro 5-2807 zur Verfügung stehende Präparat verdiente auf Grund der durchgeführten pharmakologischen Untersuchungen und der Versuchsergebnisse bei anderen

Spezies [1, 2, 4, 9, 7,] ein besonderes Interesse als Tranquillizer und als muskelrelaxierend wirkendes Mittel für die Indikation des medikamentösen Ablegens beim Pferd.

B. Chemische und pharmakologische Eigenschaften

I. Chemie

Der Wirkstoff von Ro 5-2807 wurde von Sternbach und Reeder [12] synthetisiert und ist eine farblose, kristalline, in Wasser unlösliche Verbindung mit folgender Strukturformel:



7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(H)-one

II. Pharmakologie, Toxikologie und Verträglichkeit [8]

Aus der großen Zahl der mit Ro 5-2807 durchgeführten pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen werden nachstehend nur solche referiert, die zum Verständnis des Präparates für veterinärmedizinische Indikationen notwendig erscheinen. Eine ausführliche Darstellung der Pharmakologie, Toxikologie und Verträglichkeit findet sich bei Randall et al. [8].

Die LD_{50} von Ro 5-2807 beträgt bei Mäusen nach oraler Applikation 620 mg/kg Körpergewicht.

24 Ratten erhielten Ro 5-2807 in Dosen von 20 und 240 mg/kg während 42 Wochen, in einem anderen Versuch wurden 40 Ratten täglich 320 mg/kg 22 Wochen lang verabfolgt. In keinem Fall konnten toxische Erscheinungen beobachtet werden.

An je zwei Hunde wurden 10 bzw. 40 mg Ro 5-2807/kg Körpergewicht täglich über 30 Tage hindurch verfüttert. In den ersten Versuchstagen zeigten die beiden mit 40 mg behandelten Tiere 2 bis 12 Stunden nach der Applikation des Präparates eine mäßige Sedierung, die jedoch im Laufe des Versuches an Intensität nach und nach abnahm. Hämatologische Untersuchungen ergaben nur unwesentliche Veränderungen des Hämatokrits und des Hb-Gehaltes. Die durchgeführten Leberfunktionsprüfungen zeigten keine Abweichungen der Leberfunktion von der Norm. Nach Versuchsende wurden die Tiere getötet und seziiert. Dabei konnten weder makroskopisch noch histologisch präparatbedingte Veränderungen festgestellt werden.

Die histologischen Untersuchungen wurden an folgenden Organen durchgeführt: Großhirn, Kleinhirn, Rückenmark, Herz, Lungen, Magen, Milz, Bauchspeicheldrüse, Leber, Nieren und Nebennieren, Urogenitaltrakt und Schilddrüse.

An 4 etwa 10 kg schwere Hunde wurden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen – und nach 2-tägiger Pause nochmals 5 Tage lang je 20 mg Ro 5-2807 parenteral verabfolgt. Die ersten beiden Tiere erhielten das Mittel intravenös und die anderen intramuskulär

injiziert. Einflüsse auf die Nieren- und Leberfunktion sowie auf Blutbild ließen sich in keinem Falle feststellen.

Während 6 Monaten wurden an je 3 Goldseidenäffchen Tagesdosen von 5, 20 und 40 mg/kg verfüttert. Auch hierbei konnten keine Anhaltspunkte für eine Toxizität von Ro 5-2807 festgestellt werden.

An Katzen wurde Ro 5-2807 oral in steigenden Mengen von 0,4 bis 2,4 mg/kg täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen verabfolgt; Dosen von 0,8 mg/kg und mehr bewirkten in diesen Versuchen eine geringe Ataxie, z.T. von Unruheerscheinungen begleitet. Gelegentliche Sedationen ließen sich erst bei Dosen über 2,0 mg/kg feststellen. Ein Einfluß auf das Encephalogramm wurde in keinem Falle beobachtet.

Brandt [1] konnte in Untersuchungen über die Wirkung von Ro 5-2807 in Kombination mit Polamivet® keinen nachteiligen Einfluß des Präparates auf die Herzfunktion, den Blutdruck und die Atmung bei Hunden feststellen.

Hapke [2] wies bei Hunden nach, daß die gebräuchlichen Kreislaufmittel, wie Adrenalin, Oxyphenyl-2-methylaminoethanol, Noradrenalin, Nor-Adrianol u. a. m.¹ nach vorhergegangener Behandlung mit Ro 5-2807 ihre volle Wirksamkeit behalten, während nach Prämedikation mit Phenothiazinderivaten nur noch Nor-Adrenalin und Nor-Adrianol wirksam sind.

C. Eigene Versuche zur Verwendung von Ro 5-2807 bei Pferden²

I. Material

Ro 5-2807 kam in folgenden Injektionsformen zur Anwendung:

Ro 5-2807/B 4:	5 mg/ml
Ro 5-2807/B 5:	50 mg/ml
Ro 5-2807/B 21:	100 mg/ml

Als Versuchstiere dienten 15 Schlachtpferde (Stuten und Wallache) im Alter von 6 bis 24 Jahren mit Gewichten zwischen 400 und 631 kg.

II. Ro 5-2807 als Tranquillizer beim Pferd

An 11 Pferden wurde in insgesamt 29 Versuchen Ro 5-2807 in Dosierungen von 1,0 bis 4,0 mg/kg intramuskulär appliziert. In weiteren 21 Versuchen an denselben Pferden erfolgte die Injektion intravenös.

Zur Beurteilung der Wirkung der Präparate diente außer der Beobachtung des Allgemeinverhaltens in einigen Fällen das Verhalten bei gewissen Verrichtungen, wie Beschlagen, Epiduralanästhesie, rektale und vaginale Untersuchungen, Prüfungen der Sensibilität der Haut mit Nadeln bzw. des Ohres durch Einführen eines Fingers in die Ohrmuschel. Zur Feststellung von Ataxien wurden die Pferde vor und nach der Injektion geführt.

Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Intramuskuläre Injektion (Tab. 1, 2 und 3)

Applikationen von Ro 5-2807 unter 1 mg/kg zeigten keine deutlich wahrnehmbare Wirkung. Hingegen hatten Dosierungen zwischen 1 und 2 mg/kg

¹ Die Präparate sind unter den Marken Suprarenin® (Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main-Hoechst; Effortil® (C. H. Boehringer & Sohn, Ingelheim/Rhein); Novadral® (Diwag Chemische Fabrik GmbH, Berlin); Arterenol® (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt-Hoechst); Veritol® (Knoll AG, Chemische Fabriken Ludwigshafen) im Handel.

² Eine detaillierte Darstellung der Versuche erfolgte in der Dissertation von M. A. R. Osman [6].

eine geringgradig verminderte Reaktionsfähigkeit der behandelten Tiere zur Folge. Die mit Dosen zwischen 1,8 und 3,0 mg/kg behandelten Pferde wurden nach 15 bis 30 Minuten ruhiger und nahmen – wenn sie für 1 bis 2 Stunden ruhig stehen gelassen wurden – eine Schlafstellung ein, blieben aber geräuschempfindlich. Nach Abklingen der akustischen Reize fielen die Tiere jeweils schnell wieder in ihren lethargischen Zustand zurück.

Tabelle 1 Ro 5-2807 als Tranquillizer (intramuskuläre Anwendung)

Versuch Nr.	Pferd Nr.	Alter des Pferdes in Jahren	Dosis mg/kg	Wirkungsdauer Std.
1	1	8	1	4
2	10	16	1	—
3	8	5	1,5	—
4	2	16	1,5	3
5	7	24	1,8	2
6	6	19	1,8	2
7	10	16	2	2
8	1	8	2,2	6
9	2	16	2,5	3
10	4	15	2,5	3
11	5	16	2,5	3
12	7	24	2,8	2
13	8	5	2,8	2
14	9	12	2,8	3
15	10	16	3	4
16	12	15	3	3
17	11	18	3	>6
18	12	15	3	4
19	11	18	3	3
20	1	8	3,3	>8
21	7	24	3,3	>3
22	2	16	3,3	6
23	9	12	3,3	>6
24	6	19	3,3	3
25	7	24	4	>6
26	10	16	4	5
27	11	18	4	>6
28	12	15	4	>6
29	2	16	4	>6

$\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Applikation von 4 mg Ro 5-2807/kg trat als erstes Anzeichen einer Ataxie Zittern der Schultermuskulatur auf. Nach Injektion von 2,8 mg/kg dauerte es 90 Minuten, bis eine Ataxie voll ausgeprägt war. Diese hielt dann je nach Dosis und individuellem Ansprechen des Tieres 2 bis 6 bis 8 Stunden an.

Die Ataxie äußerte sich durch Unsicherheit im Gang, wie Stolpern und Nachziehen einer Gliedmaße. Eine Neigung zum Niederlegen oder eine schwere Gehbehinderung konnte nicht beobachtet werden. Alle behandelten Pferde konnten geführt werden. Bei vorsichtiger Behandlung und ruhiger

Tabelle 2 Messungen der Pulsfrequenz in 7 Versuchen nach intramuskulärer Anwendung von Ro 5-2807

Pferd Nr.	Dosis in mg/kg i.m.	Pulsfrequenzen (pro Min.) vor der Anwendung von Ro 5-2807	Pulsfrequenzen nach Applikation von Ro 5-2807								
			10Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	8 Std.
1	1	38	38+	38	36	38	38	40	46 ⁰	44	-
2	1,5	42	42	54*	-	54*	42	42	-	-	-
7	1,8	40	48*	40	40	40	-	-	-	-	-
9	2,8	36	40	36	40	38	36	38	-	-	-
1	3,3	38	38	38	38	-	44	44	-	48 ⁰	-
2	3,3	42	42+	54*	42	54*	50	54*	-	-	-
7	3,3	44	44+	40	48 ⁰	48 ⁰	44	-	-	-	-

+ = 20-30 Min. nach der Anwendung
 * = nach vorübergehenden Exzitationen
⁰ = nach Longieren
 - = nicht gemessen

Tabelle 3 Vorkommen von Salivation und Dauer der Schläfrigkeit und Ataxie nach intramuskulärer Applikation von Ro 5-2807

Pferd Nr.	Dosis i.m.	Dauer der Salivation Std./Min.	Schläfrigkeit Std./Min.	Ataxie Std./Min.
7	1,8	-	0 ²⁵	-
6	1,8	1 ⁰⁰	-	-
10	2	-	4 ⁰⁰	-
2	2,5	-	2 ⁰⁰	-
4	2,5	-	1 ⁵⁰	-
5	2,5	-	2 ⁰⁰	-
7	2,8	1 ¹⁰	1 ⁰⁰	-
8	2,8	-	1 ⁴⁵	-
10	3	-	3 ⁰⁵	3 ⁰⁰
11	3	0 ²⁰	7 ⁰⁰	5 ⁰⁰
12	3	-	-	2 ⁰⁰
11	3	2 ⁴⁰	2 ⁰⁰	-
1	3,3	-	4 ⁰⁰	6 ³⁰
7	3,3	0 ⁴⁰	-	-
2	3,3	-	4 ⁰⁰	2 ⁰⁰
9	3,3	-	-	5 ⁰⁰
6	3,3	0 ¹⁰	6 ³⁰	3 ⁰⁰
7	4	2 ⁰⁰	3 ³⁰	7 ⁰⁰
10	4	-	5 ⁰⁰	5 ⁰⁰
11	4	5 ²⁰	5 ⁴⁰	6 ⁰⁰
12	4	-	-	4 ⁰⁰
2	4	-	6 ⁰⁵	5 ⁰⁰

Umgebung verhielten sich die Tiere teilnahmslos, so daß Verrichtungen, wie Beschlagen, Punktieren, Epiduralanästhesie, rektale Untersuchungen usw. ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden konnten.

Pferde mit Gliedmaßenschmerzen ließen sich nach der Behandlung ohne Schwierigkeiten bewegen. In 2 von 29 Versuchen kam es zu einem unvollständigen Penisvorfall.

Auf die Puls- und Atemfrequenz hatte die Applikation von Ro 5-2807 keinen nennenswerten Einfluß; es konnte nur eine Zunahme der Frequenz festgestellt werden.

Ebenso ließ sich keine Wirkung auf die Rektaltemperatur nachweisen.

Die Medikation von Ro 5-2807 hatte mit einer Ausnahme keinen nachteiligen Einfluß auf die Futteraufnahme. Das eine Pferd schlief nach 4 mg Ro 5-2807/kg mit ungekauem Futter im Maul ein. Die Mehrzahl der Tiere zeigte im Anschluß an die Behandlung eine gewisse Appetitsteigerung.

2. Intravenöse Anwendung (Tabelle 4)

Die Versuche wurden mit Dosen zwischen 0,05 bis 0,35 mg/kg durchgeführt. Die beginnende Wirkung von Ro 5-2807 konnte schon 1 Minute nach schneller intravenöser Injektion durch Zuckungen in der Schultermuskulatur – ähnlich wie sie nach Anwendung von Succinylcholin vorkommen – festgestellt werden. Dabei war aber dieses Muskelzucken, das zuweilen bereits nach der Injektion von 4 bis 6 ml, d. h. insgesamt 20 bis 30 mg Ro 5-2807/B 4 pro Tier auftrat, kein so zuverlässiger Anhaltspunkt für den Grad der Muskelrelaxierung, wie es bei Succinylcholin der Fall ist.

Im allgemeinen standen die Tiere während der ersten 5 bis 10 Minuten nach Beendigung der Injektion auf einem Fleck mit zitternden Extremitäten, wobei die hinteren leicht gebeugt waren. Sie blieben ruhig, aber wachsam und zeigten keinerlei Panik- oder Aufregungserscheinungen. Lediglich ein Araberpferd war nach der Injektion von 0,28 mg/kg aufgeregt und zeigte Widerwillen gegen jegliche Annäherung des Menschen. 15 bis 30 Minuten nach der Injektion von 0,08 bis 0,13 mg Ro 5-2807/kg war bei mehreren Pferden für kurze Zeit Ataxie zu beobachten.

Nach 0,2 bis 0,35 mg/kg hielt die Ataxie 30 bis 60 Minuten an, dabei konnte festgestellt werden, daß manche Tiere auf gleiche Dosen zu verschiedenen Zeiten unterschiedlich reagierten. Zwei Tiere waren stark sediert.

Vereinzelt trat innerhalb einer Stunde nach der Injektion vermehrte Salivation auf, die 1 bis 2 Stunden anhielt. Zwischen der Stärke der Salivation und der verabfolgten Menge von Ro 5-2807 konnte keine Beziehung gefunden werden.

In 7 von 21 Versuchen kam es zu kurzfristigem reversiblen Penisvorfall.

Erwähnt werden muß, daß einige Pferde schon nach einer intravenösen Injektion von 0,08 mg/kg sich niederlegten, aber spätestens nach 5 Minuten wieder aufstanden. Andere Pferde vertrugen 0,36 mg/kg, ohne sich zu legen.

Tabelle 4 Intravenöse Anwendung von Ro 5-2807 beim Pferd als Tranquillizer

Fall Nr.	Pferd Nr.	Alter der Pferde	Dosis mg/kg	Injektionsgeschwindigkeit Injektionsdauer	Wirkungsdauer in Stunden	Kurz- dauerndes Abliegen (1-3 Min. Dauer)	Salivation	Appetit	Beurteilung	Bemerkungen
1	5	16	0,085	langsam	>1	+	0	+	-	
2	4	15	0,085	langsam	>1 1/4	0	0	0	-	
3	4	15	0,08	langsam	>1 1/2	+	+	+	+	
4	6	19	0,08	langsam	etwa 2	0	+	+	+	
5	4	15	0,12	langsam	?	0	0	+	+	
			(0,08+ 0,04 nach 1 Std.,						nach 2. Dosis	
6	6	19	0,11	langsam	etwa 2	+	0	+	+	
7	8	5	0,13	langsam	etwa 2	0	0	+	+	
8	9	2	0,13	langsam	>1 3/4	0	+	+	+	
9	11	16	0,13	langsam	1	0	0	+	+	
10	11	18	0,12	schnell (über 1')	>2	0	+	+	+	
11	12	15	0,12	schnell	>1	+	+	0	+	
12	15	13	0,1	langsam	>50 Min.	0	0	0	+	
13	3	14	0,13	langsam	>4	0	0	0	+	
14	6	19	0,21	schnell	>4	0	+	0	+	
15	12	15	0,25	schnell	>2	0	0	0	+	
16	11	18	0,25	schnell	>2	0	+	+	+	
17	13	20	0,28	schnell	>1 1/2	+	+	+	+	
18	5	5	0,28	schnell	>2	0	+	0	+	
19	13	20	0,36	schnell	>1	0	0	0	+	
20	11	18	0,36	schnell	>1 1/2	0	+	0	+	
21	8	5	0,36	schnell	>1 1/2	0	0	0	+	

Appetit = + gesteigert, 0 normal. Beurteilung = + befriedigend, ++ zu starke Wirkung, - unbefriedigend (zu schwach). Abliegen/
Salivation = + vorhanden, 0 nicht vorhanden.

III. Intravenöse Injektion von Ro 5-2807 zum Zwecke des medikamentösen Ablegens der Pferde

Bei dieser Indikation wurde das Mittel an 14 Pferden in insgesamt 41 Versuchen intravenös appliziert, dabei wurde Ro 5-2807 37mal in Form der Zubereitung mit einer Konzentration von 5 mg/ml (Ro 5-2807/B 4) und 4mal als Ro 5-2807/B 5 (50 mg/ml) angewendet.

Vor der Injektion wurde den Pferden vor einem Strohlager oder einer Matratze ein Wurfzeug angelegt. Die Injektion erfolgte bei lose durch die Ringe der Schellen gezogener Wurfleine. Wenn sich die Tiere nicht von selbst ablegten, wurden sie mit Hilfe des Wurfzeuges gefällt. (In 9 von 25 Fällen bei alleiniger Applikation des Mittels war das der Fall.) Auf jeden Fall wurden die Fesseln nach dem Niederlegen angezogen. Nachdem die Muskelrelaxation abgeklungen war und man annehmen durfte, daß die Tiere alleine stehen konnten, wurden die Fesseln gelöst, damit das Pferd sich wieder von selbst erheben konnte.

Von den 41 Versuchen wurden 25 unter alleiniger Anwendung von Ro 5-2807 durchgeführt, in 11 Versuchen wurde Ro 5-2807 nach vorheriger Injektion von Pentobarbital Natrium und in weiteren 5 in Kombination mit Methadon¹ appliziert.

1. Alleinige intravenöse Anwendung von Ro 5-2807 (vgl. Tabelle 5)

Ergänzend zu den in Tabelle 5 dargestellten Ergebnissen soll hier berichtet werden, daß sich der Eintritt der Wirkung z. T. schon während der Injektion durch Zuckungen in der Schulter- und Pectoralmuskulatur und in einigen Fällen auch der Glutäusmuskulatur kundtat.

Sonst standen die Pferde äußerlich ruhig, aber mit zitternden und an Fesseln und Sprunggelenk halbgebeugten Hinterextremitäten da. Gewöhnlich schwankten sie dann 1 bis 2 Minuten und legten sich mit den Hinterextremitäten beginnend nieder. Einige Tiere legten sich auf die Seite, doch die meisten Tiere verblieben in einer Hundesitzstellung, wenn sie nicht zum völligen Niederlegen gezwungen wurden.

Alle Tiere blieben ruhig. Sie schnappten nur manchmal nach Heu, unternahmen aber keine Versuche, um wieder aufzustehen.

Die Dauer des Ablegens variierte bei Dosen zwischen 0,2 bis 0,36 mg Ro 5-2807/kg zwischen 15 und 60 Minuten, bei höheren Dosen lagen die Tiere länger. Ein 15jähriger Araberwallach war nach 0,44 mg Ro 5-2807/kg während 4 Stunden weder in der Lage aufzustehen, noch stehen zu bleiben, nachdem man ihm hochgeholfen hatte. Am nächsten Morgen stand das Pferd im Stall. Ein 5jähriger Wallach derselben Rasse hingegen konnte selbst nach 0,6 mg Ro 5-2807/kg nur mit dem Wurfzeug gelegt werden. Dieses Pferd lag nach 2,0 mg/kg, der höchsten, von uns angewendeten, intravenös verabfolgten Dosis nur etwas länger als 45 Minuten.

Im Versuch Nr. 21 erhielt ein Pferd zunächst 0,36 mg Ro 5-2807/kg schnell i. v. injiziert. Nach dem Ablegen rüttelte das Pferd stark an den Fesseln. 71 Minuten nach der ersten Injektion wurde ihm deshalb noch einmal dieselbe Menge ebenfalls intravenös verabfolgt. Daraufhin unterblieben die Abwehrreaktionen vollständig.

¹ Methadon = Polamivet ® (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main-Hoechst)

Tabelle 5 Die Anwendung von Ro 5-2807 zum medikamentösen Ablegen nach intravenöser Applikation

Protokoll Nr.	Versuch Nr.	Pferd Nr.	Gewicht kg	Alter Jahre	Dosis mg/kg	Zeit des Liegens ohne Zwangsmittel		Ataxie		Dauer der Sedation	Sedation		Bemerkungen
						Std.	Min.	Std.	Min.		Std.	Min.	
52	1	10	604	16	0,2	>35	<1	28	>1				Pferd 9 (Fall 5) kann für die Liegezeit nicht gewertet werden, da eine Wirbelsäulenverrenkung vorlag Pferd 6 (Fall 7) ECG
53	2	10	604	16	0,2	mit Wurfzeug gefällt	<1	<40					
54	3	10	604	16	0,2	mit Wurfzeug gef.							
55	4	10	604	16	0,25	mit Wurfzeug gef.							
56	5	9	572	12	0,28	>18							
57	6	6	480	19	0,36	<35	>1			<50 Min.			
58	7	6	480	19	0,36	<27	>2			kaum merklich			
59	8	4	451	15	0,36	>1		40		<15 Min.			
60	9	7	616	24	0,36	<18	>1			<50 Min.			
61	10	7	616	24	0,36	mit Wurfzeug gef.							
62	11	7	616	24	0,36	22	>1						
63	12	8	400	5	0,36	mit Wurfzeug gef.		<20					
64	13	12	631	15	0,36	<30		<50					
65	14	13	491	20	0,36	mit Wurfzeug gef.		45					
66	15	11	603	18	0,36	mit Wurfzeug gef.	<1						
67	16	4	451	15	0,44	>4	5	30		<20 Min.			
68	17	8	400	5	0,45	mit Wurfzeug gef.		<30		kaum merklich			
69	18	8	400	5	0,6	mit Wurfzeug gef.		<30		kaum merklich			
70	19	3	550	14	0,63	mit Wurfzeug gef.	<1						
71	20	7	616	24	0,6	<30	>1					ECG	
72	21	4	451	15	0,36	>2	>4					ECG	
73	22	6	480	19	0,72	30	>2					ECG	
74	23	6	480	19	0,72	15	3						
75	24	8	400	5	2,0	>45	1						
76	25	10	604	16	2,0	12		<30					

Das Auftreten und die Dauer von Ataxien sind offenbar individuell bedingt, eine gewisse Relation zur Dauer des Ablegens konnte nur dahingehend festgestellt werden, daß nach längerem Abliegen Ataxien relativ länger bestehen bleiben (vgl. auch Tabelle 5).

Die Puls- und Atemfrequenzen der behandelten Tiere blieben innerhalb physiologischer Grenzen.

Wie schon bei den Versuchen zur tranquillisierenden Wirkung von Ro 5-2807, machte sich auch hier bei fast allen Tieren im Anschluß an die Behandlung mit Ro 5-2807 eine Appetitsteigerung bemerkbar.

Von zwei Zwischenfällen muß hier berichtet werden: In Versuch 5 beschrieb das Pferd – offenbar infolge eines Fehlers beim Halten des abgelegten Tieres – mit dem vorderen Körperteil einen Halbkreis, während es sich in Sitzstellung befand. Danach lag das Tier 18 Stunden und wurde, da es nicht möglich war, das Tier aufzustellen, geschlachtet. Die Sektion ergab eine fibrinöse Einengung im Rückenmarkskanal zwischen den beiden letzten Lendenwirbeln mit Blutungen.

Ein anderes Pferd, das bei einer Dosis von 0,63 mg Ro 5-2807/kg Aufregungserscheinungen zeigte, wurde in Standposition gestützt. Darauf wurde das Tier sofort ruhiger und begann, Futter zu sich zu nehmen.

2. Kombinierte Anwendung von Ro 5-2807 mit Pentobarbital-Natrium¹ (Tab. 6)

Drei Minuten vor der intravenösen Injektion von Ro 5-2807 erhielten die Pferde in dieser Versuchsreihe je 3 ml Vetanarcol ® (= 486 mg/Tier)¹ verabfolgt.

In 9 der in Tabelle 6 angegebenen 11 Versuche legten sich die Pferde nieder, ohne daß die Tiere mit dem Wurfzeug abgelegt werden mußten.

Tabelle 6 Ro 5-2807 in Kombination mit Pentobarbital-Natrium

Protokoll Nr.	Versuch Nr.	Gewicht kg	Alter Jahre	Dosis Ro 5-2807 mg/kg	Abliegezeit		Dauer der Ataxie		Sedation	
					Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.
77	26	604	16	0,2		15	1		>1	
78	27	604	16	0,2		20		40	1	
79	28	631	15	0,36		28		<50		
80	29	603	18	0,36		30		50		
81	30	603	18	0,5	1	10	<1	14	>2	
82	31	631	15	0,36		34	<1		<1	
83	32	631	15	0,36		32		50	<1	
84	33	631	15	0,36		30	>1		<1	
85	34	631	15	0,5				30		
86	35	491	20	0,28		13	1			
87	36	491	20	0,36				40	>1	

Salivation wurde nicht beobachtet.

¹ Pentobarbital-Natrium = Vetanarcol ® (Veterinaria AG, Zürich)

In den anderen beiden Versuchen (34 und 36) schwankten die Tiere zwar, blieben aber stehen. Aufregungserscheinungen, Exzitationen usw. wurden nicht beobachtet. Wenn auch die Ergebnisse dieser Versuchsreihe im wesentlichen denen der alleinigen Anwendung von Ro 5-2807 entsprechen, so kann doch gesagt werden, daß der Wirkungsablauf nach der Prämedikation mit dem Barbiturat ausgeglichener und ruhiger als nach alleiniger Anwendung von Ro 5-2807 war. An den Extremitäten kam die Muskelrelaxierung und Sedierung im Verhalten deutlicher zum Ausdruck. Die Tiere schliefen bei den verwendeten Dosen mindestens 15 Minuten, wobei die Reflexe an den Extremitäten für 5 Minuten ausgeschaltet waren. Diese Wirkungsintensität reichte zur Vornahme kleiner chirurgischer Manipulationen aus.

3. Kombinierte Anwendung von Ro 5-2807 mit Methadon¹

Entsprechend den Behandlungen mit Pentobarbital-Natrium wurde bei 5 Pferden je 1 Versuch mit simultaner intravenöser Injektion von Polamivet ®¹ und Ro 5-2807 angestellt. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, legten sich von den 5 Tieren nur 3 ab. Bei allen Tieren war die Sedation nicht so intensiv und langdauernd wie in der Versuchsreihe mit Barbituratprämedikation. Exzitationen oder Einflüsse auf den Kreislauf wurden nicht beobachtet.

Tabelle 7 Kombinierte Anwendung von Ro 5-2807 und Methadon

Protokoll Nr.	Versuch Nr.	Gewicht kg	Alter Jahre	Dosis Ro 5-2807 mg/kg	Dosis Polamivet ® ml/Tier	Abliegezeit Min.	Dauer der Ataxie		Sedation	
							Std.	Min.	Std.	Min.
88	37	631	15	0,36	15			<10	>1	
89	38	631	15	0,36	15	14		<20		<30
90	39	603	18	0,36	15	28		<40		>30
91	40	491	20	0,36	15			<20		>30
92	41	432	6	0,6	10	37	>1		2	

C. Diskussion

Ro 5-2807, eine Verbindung aus der Benzodiazepinreihe, besitzt auf Grund der vorgelegten Untersuchungsergebnisse die schon bei anderen Tierpezies beobachtete tranquillisierende und muskelrelaxierende Wirkung auch beim Pferd.

Der tranquillisierende Effekt war in unseren Versuchen nach intramuskulären Dosen von 3 bis 4 mg/kg am deutlichsten ausgeprägt, als Begleiterscheinung wurden Ataxie und Muskelschwäche beobachtet.

¹ Methadon = Polamivet ® (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main-Hoechst)

Nach intravenöser Anwendung von 0,08 bis 0,25 mg/kg kommt die Ataxie und Muskelschwäche kurzfristig (5 bis 15 Minuten) stärker zur Geltung als nach der intramuskulären Injektion und kann bei einigen empfindlichen Tieren zum kurzfristigen Zusammenstürzen des Pferdes führen. In höheren Dosen führt eine schnelle Injektion des Mittels fast immer zum Ablegen der Tiere, wobei es bei alleiniger Anwendung von Ro 5-2807 zu Exzitationen kommen kann. Besonders dann, wenn sich die Pferde nicht vollständig ablegen, sondern in hundesitziger Stellung verharren, sind auch Aufregungserscheinungen nicht auszuschließen.

Diese unerwünschten Reaktionen sind durch Prämedikation mit Pentobarbital weitgehend zu beseitigen. Wenn auch die Dauer des Abliegens oder die Ataxie durch diese Kombination mit einem Barbiturat nicht beeinflußt wird, so ist doch der Ablauf der Wirkung des Benzodiazepinderivates ein ruhigerer als bei alleiniger Applikation von Ro 5-2807. Dennoch gebietet die Vorsicht, den Tieren zum Ablegen Fesseln anzulegen.

Unter Beachtung dieser Vorsichtsmaßnahmen können kleinere chirurgische Manipulationen unter zusätzlicher Lokalanästhesie, aber ohne Vollanästhesie durchgeführt werden.

Die vorhandenen Ergebnisse über die kombinierte Behandlung mit Ro 5-2807 und Polamivet® reichen wegen der geringen Zahl der Versuche für eine Beurteilung der Eignung dieser Kombination für das Pferd nicht aus.

Zur Beantwortung der Fragestellung der vorgelegten Arbeit, ob Ro 5-2807 allein oder in Kombination als Tranquillizer und muskelrelaxierend wirkende Verbindung für das medikamentöse Ablegen des Pferdes geeignet erscheint, muß gesagt werden, daß das Präparat als Tranquillizer für Indikationen, in denen das Pferd nicht abliegen, sondern das Mittel nur ein leichteres Umgehen mit dem Tier ermöglichen soll, eine gewisse Eignung verspricht. Bei dieser Indikation müßte das Mittel intramuskulär appliziert werden. Weitere Untersuchungen zur Abklärung der Dosierung erscheinen uns aber notwendig, wobei auch die Frage einer möglichen oralen Applikation geprüft werden sollte, um so möglicherweise einen allmählicheren Wirkungseintritt zu erhalten.

Bei der Anwendung zum medikamentösen Ablegen wird neben dem Operateur immer noch mindestens eine Hilfsperson für das Wurfseil und eine zweite zum Halten des Kopfes des Pferdes notwendig sein. Ro 5-2807 ermöglicht also mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Zubereitungen ebenso wenig wie die bisher bekannten Phenothiazinderivate oder Muskelrelaxantien eine Einsparung an Hilfspersonal, wie sie von einem optimalen Präparat zum medikamentösen Ablegen der Pferde gefordert werden sollte.

Hervorzuheben ist die gute Verträglichkeit von Ro 5-2807, das Fehlen eines nachteiligen Einflusses auf den Kreislauf sowie auch die Tatsache, daß nach Medikation von Ro 5-2807 die gebräuchlichen Kreislaufmittel im Gegensatz zu den Phenothiazinderivaten ihre volle Wirksamkeit behalten

[1, 2]. Über die Wirkung von Ro 5-2807 auf die Herzfunktion und den Blutdruck sowie über histopathologische Untersuchungen am Herzen soll in einer andern Publikation berichtet werden.

Auf Grund der guten Ergebnisse beim Einsatz dieses Benzodiazepinderivates bei anderen Tierspezies [1, 2, 4, 7] sollten die bisherigen Untersuchungen Anlaß sein, einer möglichen Kombination von Ro 5-2807 mit Analgetika oder Narkotika weitere Aufmerksamkeit zu schenken¹. Auch dürfte die Prüfung anderer Verbindungen dieser für die Veterinärmedizin neuen Substanzklasse sicher interessante Hinweise und möglicherweise sogar wertvolle neue Präparate für die Indikation des medikamentösen Ablegens der Pferde ergeben.

Zusammenfassung

Das Benzodiazepinderivat Ro 5-2807 wurde in 107 Versuchen intravenös bzw. intramuskulär bei Schlachtpferden als alleiniges Mittel und in Kombination mit Barbituraten und Methadon zur Tranquillisation und zum medikamentösen Niederlegen der Pferde appliziert. Bei intramuskulärer Injektion zum Zwecke der Tranquillisation verspricht das Mittel eine gewisse Eignung. Zum medikamentösen Ablegen der Pferde ist es notwendig, den Tieren Fesseln anzulegen und eine Hilfsperson für das Wurfseil und eine zweite zum Halten des Kopfes des Tieres bereit zu haben. Auftretende Exzitationen nach intravenöser Injektion können durch Prämedikation mit Barbituraten und Methadon gemildert werden. Hervorgehoben wird die gute Verträglichkeit des Mittels. Zur Ermittlung der optimalen Dosis und der Kombinationsmöglichkeiten mit Analgetika und Narkotika sind noch weitere Versuche notwendig. Es wird die Prüfung weiterer Verbindungen aus der Benzodiazepinreihe auf deren Anwendungsmöglichkeiten bei Pferden angeregt.

Résumé

Le dérivé de diazépine Ro 5-2807 a été utilisé par voie intramusculaire resp. intraveineuse, seul ou en combinaison avec des barbituriques ou du Méthadon sur 107 chevaux devant être abattus, pour les tranquilliser ou les faire coucher. Le produit donne d'assez bons résultats lors d'injection intramusculaire comme tranquillisant. Pour faire coucher les chevaux, il est nécessaire d'entraver ceux-ci et d'avoir deux auxiliaires, l'un maniant la corde de contention et l'autre la tête du cheval. Les excitations consécutives aux injections intraveineuses peuvent être diminuées grâce à un prétraitement au moyen de barbituriques ou de Méthadon. On souligne le fait que le produit est très bien toléré. Il sera nécessaire de réaliser de nouveaux essais pour fixer la meilleure posologie ainsi que les possibilités de combinaison avec des analgésiques ou des narcotiques. Il est suggéré d'examiner les possibilités d'emploi chez les chevaux d'autres dérivés de benzodiazépine.

Riassunto

Il derivato di benzodiazepina Ro 5-2807 fu applicato in 107 esperimenti per via endovenosa rispettivamente intramuscolare, in cavalli da macello, quale medicamento da solo e insieme con barbiturati uniti a methadon come tranquillante e per atterrare dei cavalli con mezzi medicamentosi. Con l'iniezione intramuscolare per il tranquillamento,

¹ Dieses ist inzwischen nach Anfertigung unserer Arbeit durch Versuche über die Kombination von Ro 5-2807 mit Chloralhydrat geschehen. Einzelheiten bitten wir bei Marolt (Dtsch. Tierärztl. Wschr., im Druck [5] nachzulesen.

il mezzo promette di certo un procedimento adatto. Per atterrare i cavalli con medicinali è indispensabile di legarli nella regione dei nodelli, e che un aiutante tenga la corda dell'atterramento mentre un altro aiutante fissa la testa dell'animale. Gli eccitamenti consecutivi all'iniezione endovenosa si possono attenuare con l'uso di barbiturici e di methadon. Si fa notare che il medicamento è facilmente sopportabile. Per determinare la dose ottima e possibilità di combinazioni con analgetici e narcotici, necessitano ancora altri esperimenti. Si incita a saggiare altri prodotti che appartengono alla serie della benzodiazepina circa la possibilità di usarli nei cavalli.

Summary

The benzodiazepine derivative Ro 5-2807 was used for the tranquillisation and casting of 107 slaughter horses, i. v. or i. m. administration of the drug being made either solely or in combination with methadone. When injected i. m. for the tranquillisation of horses, Ro 5-2807 promises good suitability. It is necessary to apply restraint hobbles when casting horses and to have two assistants ready one for handling the casting line and the other for restraining the head of the animal. By premedication with barbiturates and methadone excitation occurring after i. v. injection of Ro 5-2807 may be reduced in its effect. Special attention is called to the fact that Ro 5-2807 is tolerated well. More trials will have to be conducted in order to be able to determine the optimal dose as well as possible combinations with analgesics or narcotics. It is being recommended to follow up the investigation of benzodiazepine derivatives for the treatment of horses.

Literatur

- [1] Brandt H. P.: Experiences with Ro 5-2807 in combination with methadone in dogs in Graham-Jones, O./Ed/ Small Animal Anaesthesia Proc. of a Symp. organized by the B. S. A. V. A. and the U. F. A. V., London, July 1963, 235-237, Pergamon, Oxford/Eng. (1964). - [2] Hapke H. J.: Sympathikomimetika als Kreislaufmittel. Tierärztl. Umsch. (1964 im Druck). - [3] Larsen L. H., Loomis L. N. et al.: Muscular relaxants and cardiovascular damage with special reference to succinyl-cholinechloride. Austr. Vet. J. 35, 269-275 (1959). - [4] Louw G. N. et al.: Tranquillization and premedication of pigs and sheep with the benzodiazepine derivative Ro 5-2807 (F. Hoffmann-La Roche). Proc. S. African Soc. Anim. Prod. 1963, No. 2, 136-138. - [5] Marolt J.: Klinische Erfahrungen mit der Kombination von Ro 5-2807 und Chloralhydrat bei Pferden und Schweinen. Dtsch. Tierärztl. Wschr. (im Druck). - [6] Osman, M. A. R.: Clinical and physiological studies with the benzodiazepine derivative Ro 5-2807 on horses. Vet. Diss. Zürich 1963. - [7] Pienaar U. de V. and J. W. v. Niekerk: The capture and translocation of three species of wild ungulates in the Eastern Transvaal with special reference to Ro 5-2807/B 5F (Roche) as a tranquillizer in game animals. Kodoe 1963, No. 6, 83-90. - [8] Randall L. O. et al.: Pharmacological and clinical studies on Valium® a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. Current Therap. Res. 3, 405-425 (1961). - [9] Ratcliffe, H. L.: Report of the Penrose Research Laboratory of the Zoological Society of Philadelphia (1962). - [10] Schleiter H. und Casper K. H.: Vergleichende pathologisch-anatomische Herzuntersuchungen bei nicht vorbehandelten und bei mit Succinylcholinchlorid niedergelegten Schlachtpferden. Monatsh. Veterinärmed. 16, 835-837 (1961). - [11] Spörri H.: Über die Wirkung des Succinylcholins auf den Blutkreislauf und die Atmung beim Pferd. Helv. Physiol. Acta 20, 260-272 (1962). - [12] Sternbach L. und Reeder E.: Zit. nach Randall [8]. - [13] Stowe, C. M.: The curariform effects of succinylcholine in equine and bovine species, preliminary report. Cornell Vet. 45, 193-197 (1955). - [14] Stowe C. M. et al.: The relationship between choline-esterase activity and the effects of succinylcholine chloride in the horse and cow. Cornell Vet. 48, 241-259 (1958). - [15] Strub, K. M.: Die Wirkung des Succinylcholins auf den Blutkreislauf und die Atmung beim Pferd. Vet. Diss. Zürich (1963). - [16] Tavernor, W. D.: The effect of succinylcholine chloride on the heart of the horse: clinical and pathological aspects. Vet. Rec. 72, 569-572 (1960). - [17] Westhues, M. und Fritsch R.: Die Narkose der Tiere, Band II. P. Parey-Verlag, Berlin und Hamburg (1961).