



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Farmakologisk immobilisering av elefant

Stressnivåns betydelse för val av läkemedel

Johanna Johnsson

Uppsala
2017

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:42

Farmakologisk immobilisering av elefant

Stressnivåns betydelse för val av läkemedel

Johanna Johnsson

Handledare: Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Åsa Fahlman

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:42

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: immobilisering, sedering, stress, elefant, *Loxodonta africana*, *Elephas maximus*

Key words: immobilization, sedation, stress, elephant, *Loxodonta africana*, *Elephas maximus*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METOD	4
LITTERATURÖVERSIKT	4
UNIK ANATOMI OCH FYSIOLOGI	4
OMGIVNING, TEMPERAMENT OCH STRESS.....	5
FARMAKOLOGISK IMMOBILISERING	6
<i>Stående</i>	6
<i>Liggande</i>	6
LÄKEMEDEL OCH LÄKEMEDELSKOMBINATIONER	6
<i>Alfa2-agonister</i>	7
Xylazin	7
Medetomidin.....	7
Detomidin.....	7
<i>Dopamin-antagonister</i>	8
Acepromazin.....	8
Azaperon	9
<i>Cyklohexylaminer</i>	9
Ketamin	9
<i>Opioid-agonister</i>	10
Etorfin.....	11
Carfentanil.....	11
Butorfanol	12
DISKUSSION	14
REFERENSER	16

SAMMANFATTNING

Elefantens situation ser allt mer kritisk ut. Idag anses både den asiatiska och afrikanska populationen vara hotad, antingen av ett minskande livsutrymme eller tjuvjakt. Det innebär att det i fortsättningen finns ett behov av att immobilisera elefanter för olika typer av bevarandeinsatser. Båda raserna finns i såväl frilevande tillstånd som i fångenskap. Anledningen till att elefanter immobiliseras varierar med habitatet. I det vilda kan det behövas för borttagning av snaror, förflyttning, provtagning eller montering av radiosändare. I fångenskap kan exempelvis hälsoundersökningar, transport och behandlingar kräva att elefanter immobiliseras. Oavsett motivet till immobiliseringen är det viktigt att ingreppet utförs på ett säkert sätt.

Det finns en mängd läkemedel och läkemedelskombinationer som har använts vid immobilisering av elefanter. En faktor som påverkar läkemedlets effekt är elefantens stressnivå, men det finns i dagsläget få studier som tittar på elefanter stressnivå vid immobilisering. Några generella slutsatser kan likväl dras; individer i fångenskap är mer vana vid kontakten med människor och därför utgör immobiliseringen troligen en mindre stress. Viltlevande elefanter är inte lika vana vid människor och vår närvaro utgör därför ett stressmoment. Behöver djuret dessutom jagas innan immobiliseringen har den ett stresspåslag. I de olika situationerna kan det därför vara aktuellt att använda sig av olika läkemedel för att immobilisera elefanter. Syftet med uppsatsen är att undersöka vilka läkemedel och läkemedelskombinationer som används vid immobilisering av elefanter och hur elefantens stressnivå och omgivning avgör valet av läkemedel.

Risken för trauman i samband med immobiliseringen ökar om djuren är stressade och uppvisar ett flyktbeteende. Därför är det önskvärt med en kort induktion vid immobiliseringen. Potenta opioider har visat ge en snabb induktion och det är också vanligast att opioider används vid immobilisering av vilda elefanter, antingen ensamt eller i kombination med sederande läkemedel. I fångenskap har elefanterna i regel en lägre stressnivå och det kan då räcka att ge sederande läkemedel för att immobilisera elefanter, vilket också är vanligast förekommande. Det verkar även förekomma en avgörande artskillnad; i de studier som är underlag till litteraturstudien immobiliserades afrikanska elefanter nästan uteslutande med opioider, oavsett habitat. Asiatiska elefanter gavs oftare sederande läkemedel. En förklaring kan vara att afrikanska elefanter är mer temperamentfulla vilket innebär att endast sedering är otillförlitligt och kan innebära en risk för såväl elefanten som personerna som hanterar den.

Stressnivån bör minimeras vid immobilisering av elefanter både i fångenskap och frilevande tillstånd; det är inte minst viktigt för att värna om djurskyddet och elefanternas välmående.

SUMMARY

The situation for elephants today is critical. Both the Asian and African population is considered threatened, either from diminishing habitats or poaching. The situation calls for a safe way to immobilize elephants for different conservation efforts. Today elephants exist in the wild as well as in captivity. The reason for immobilizing elephants may vary with the habitat; in the wild immobilization might be required for snare removal, translocation, sample-taking and fitting of radio-collars. Captive elephants might need to be immobilized for health checks, transport or treatment. Regardless of the cause, the immobilization needs to be performed in a way that is safe.

There are plenty of different drugs and combinations of drugs that has been used to immobilize elephants. One important factor that affects the choice of drug is the level of stress the elephant experience during capture and immobilization, but few studies have investigated the stress level. Although, some assumptions can be made about the level of stress; captive elephants are more used to the contact with humans and should therefore experience a lower level of stress during the procedure. Elephants living in the wild are more likely to experience a high level of stress in the presence of humans, especially if the elephant has been hunted before immobilized. This indicate that different situations require different drugs to immobilize elephants. The intention of this study is to investigate which drugs are used to immobilize elephants and how the habitat and the level of stress influence on the choice of drug.

There are several traumas associated with stress and flight. To minimize the risk with immobilization, a short induction time is desirable. It has been shown that potent opioids give a short induction. They are commonly used when immobilizing wild elephants, either alone or in combination with sedatives or tranquilizers. In captivity elephants generally experience a lower level of stress, which means sedatives or tranquilizers might be enough to immobilize the elephant. This study has shown that opioids are more commonly used when immobilizing wild elephants, but it also seems to be a difference occurring between the species. In the studies reviewed in this study all African elephants were immobilized with opioids, with only one exception, regardless of habitat. Asian elephants seemed to be immobilized with sedatives or tranquilizers more frequent, both in captivity and in the wild. One explanation could be that African elephants are more temperamental. Therefore, only performing sedation to immobilize African elephants would be unreliable and potentially dangerous for both the elephant and the people handling it.

The level of stress should be minimized when immobilizing elephants both in captivity and in the wild; it is not least important in order to care for their well-being and overall welfare.

INLEDNING

Elefanten är ett djur som fascinerar många människor. Inte bara är det världens största landlevande däggdjur, dess unika anatomi och välutvecklade sociala förmåga (Fowler & Mikota, 2006) kanske även gör den till ett av våra mest beundrade djurslag. Inte minst historiskt har elefanten dyrkats av människan; inom flera kulturer symboliserar den styrka, intelligens och visdom.

Elefanten tillhör familjen Elephantidae och idag existerar tre arter: afrikansk savannelefant (*Loxodonta africana*), afrikansk regnskogselefant (*Loxodonta cyclotis*) och asiatisk elefant (*Elephas maximus*) (Horne & Loomis, 2014). Både den asiatiska och de afrikanska arterna hotas idag av utrotning; enligt Internationella naturvårdsunionen (IUCN) klassas den afrikanska populationen som sårbar och den asiatiska populationen som starkt hotad. De afrikanska elefanterna hotas framförallt av tjuvjakt och den vilda populationen uppskattas i dagsläget bestå av 400 000 individer. Den asiatiska elefanten hotas istället av ett snabbt minskande livsutrymme och det vilda beståndet tros bestå av endast 26 000 - 33 000 elefanter. (Världsnaturfonden, 2016). Elefanter lever dessutom i fångenskap på exempelvis rehabiliteringscenter och djurparker.

Elefantens hotade existens innebär att det finns ett ökat behov av att på ett säkert sätt kunna immobilisera elefanter, det vill säga att göra de orörliga. I det vilda kan immobilisering vara nödvändigt för olika typer bevarandeinsatser; exempelvis för borttagning av snaror, omflyttning till säkrare områden, montering av radiosändare eller provtagning. Vid immobilisering av vilda individer är det önskvärt med snabb induktion och återhämtning för att minimera de risker som den okontrollerade, vilda miljön innebär (Fahlman, 2008). Det finns också ett behov av att immobilisera elefanter som lever i fångenskap; exempelvis för transport, hälsoundersökning och behandling av olika sjukdomstillstånd (Horne & Loomis, 2014). Individer som lever i fångenskap är mer vana vid mänsklig kontakt och är därför i regel mindre stressade. Djuren befinner sig dessutom i en skyddad miljö varför behovet av snabb induktion och uppvaknande inte är lika stort. Det innebär att det kan vara aktuellt att använda sig av andra läkemedel och doseringar jämfört med immobilisering i det vilda.

Det finns i den vetenskapliga litteraturen flera läkemedel och läkemedelskombinationer beskrivna som kan användas vid immobilisering av elefant. Mindre är skrivet om hur elefantens stressnivå påverkar immobiliseringen. Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka hur förhållanden så som elefantens stressituation och omgivning avgör valet av läkemedel. Studien är medvetet avgränsad till injektionsanestetika, men även inhalationsanestetika används för underhåll av anestesi hos elefant.

De frågor som litteraturstudien syftar att ge svar på är följande:

- Vilka läkemedel och läkemedelskombinationer används vid immobilisering av elefant?
- Hur kan förhållanden så som elefantens stressituation och omgivning avgöra valet av läkemedel?

MATERIAL OCH METOD

Sökning efter vetenskapliga artiklar har gjorts i databaserna Web of Science, Scopus och Wildlife & Ecology Studies Worldwide. Sökorden som användes var ”Anesthesia”, trunkering av engelskans immobilization ”Immobil*” och ”Stress”. Dessa tre kombinerades med orden ”Elephant”, ”Loxodonta”, ”Elephas” eller ”Wildlife”. Även intressanta referenser som återfanns i artiklar från sökningen användes. Utöver detta gjordes en sökning med samma sökord i Primo efter litteratur från SLU-biblioteket. Biträdande handledare Åsa Fahlman har även bidragit med artiklar och konferensabstrakt till uppsatsen som inte hittades vid databas-sökningen.

LITTERATURÖVERSIKT

Det finns flera svårigheter vid immobilisering av elefant och flera faktorer inverkar på valet av läkemedel. Utöver läkemedlets farmakologiska effekt måste både fysiologiska och psykologiska aspekter tas i beaktning (Fowler & Mikota, 2006). Litteraturöversikten kommer därför att inledas med elefantens unika anatomi och fysiologi; därefter beskrivs hur omgivningen och elefantens temperament och stressnivå inverkar vid immobilisering. Slutligen redogörs för de vanligast använda läkemedlen och läkemedelskombinationerna för att deras lämplighet vid olika stressnivåer sedan ska kunna diskuteras.

Unik anatomi och fysiologi

Elefanten är det största landlevande däggdjuret. En afrikansk savannelefant kan nå en mankhöjd på 4 meter och väger i regel mellan 4000-7000 kg. Den afrikanska skogselefanten är mindre med en maximal mankhöjd på 3 meter och vikt mellan 2000-4500 kg. Asiatiska elefanter når som högst en mankhöjd på 3,5 meter och en vikt på 2000-5000 kg (Horne & Loomis, 2014).

Respirationsapparaten hos elefanten skiljer sig något från andra mindre landlevande däggdjur. 70% av inandningen sker genom snabeln, trots att elefanten även kan andas genom munhålan. (Fowler *et al.*, 2003). I motsats till andra däggdjur har elefanten inget eller ett litet pleura-utrymme, vilket beror på att det visceral och parietal blad av pleuran sitter ihop med fibrös vävnad. Det innebär att bröstorgans och framförallt diafragmans rörelse blir avgörande för att skapa det negativa tryck som krävs för inandning (Fowler, 1981); vilket kan utgöra ett problem framförallt när elefanten ligger i bröstläge (sternalt). En studie (Honeyman *et al.*, 1992) har visat att elefantens hjärtfrekvens kan fördubblas vid lateralt liggande position och att även friska individer som inte administrerats immobiliserande läkemedel löper risk för att utveckla hypoxi. Samtidigt har elefanten stora erythrocyter med en god affinitet för syre (Dhindsa *et al.*, 1972) i likhet med andra större däggdjur.

Elefanttjurar går in i perioder som kallas ”must” då de är extra aggressiva och svårhanterliga. Under dessa perioder sker en kraftig ökning av testosteronhalten i blodet och det är inte ovanligt att koncentrationen överstiger 20 gånger den normala nivån (Fowler & Mikota, 2006). Ofta krävs en högre dos immobiliserande läkemedel när en elefanttjur befinner sig i must, eftersom det aggressiva temperamentet gör immobiliseringen svårare och mer riskfylld. Kornas östruscykel kan också påverka temperament och därmed doseringen av immobiliserande läkemedel (Neiffer *et al.*, 2005).

Omgivning, temperament och stress

Omgivningen, temperament och stressnivån är några av de viktigaste faktorerna som inverkar på resultatet av en farmakologisk immobilisering (Osofsky & Hirsch, 2000). En lugn omgivning ger i regel en bättre och snabbare induktion (Schmidt, 1975). Om elefanten är skadad kan den känna sig hotad och reagera med ett häftigt temperament på förändringar i omgivningen. En rapport (Sarma, 1999) beskriver en temperamentfull elefant som utvecklade ett tillstånd av delirium efter administrering alfa2-agonisten xylazin, detta trots en lugn omgivning under induktionstiden. Den sederande effekten uteblev sedan helt. Aggressiva elefanter kräver högre doser av opioiderna etorfin eller carfentanil för att immobiliseras än en lugn elefant av likartad vikt (Jacobson *et al.*, 1988).

Vid immobilisering av elefanter i fångenskap är det viktigt att bedöma temperament, foglighet och hur tränad individen är för att kunna avgöra mängden läkemedel som krävs för att ge en önskvärd effekt. (Neiffer *et al.*, 2005). Här förekommer individuella variationer, vilket innebär att samma doseringsrekommendation kommer ge olika utfall hos olika elefanter. Om elefanten är van vid mänsklig kontakt kommer immobiliseringsmomentet inte att utgöra en lika stor stress och det krävs lägre doser för att få en önskvärd effekt (Stegmann, 1999).

Vilken immobiliseringsmetod som används är avgörande för stressnivån som djuren upplever (Fahlman, 2008). Vilda elefanter immobiliseras vanligen med bedövningspil skjutet från ett injektionsgevär. I Afrika sker det oftast från helikopter men även från bil eller till fots. Elefanter är mer stressade vid helikoptersövning och dessa djur uppvisar därför en högre sympatikusstimulering (Horne & Loomis, 2014). Vid en förhöjd stressnivå frisätts stresshormon, katekolaminer, som genererar ett komplext neurohormonellt svar. Flykt är en vanlig reaktion och de muskler som aktiveras kommer att konsumera sitt upplagrade glukos och en anaerobisk metabolism startar som producerar mjölksyra; en acidosis uppstår samtidigt som hypoxi, hypertermi, pulmonella ödem och muskelnekros utvecklas (Fowler & Mikota, 2006). En snabb induktion är viktig för att reducera risken för de trauman som är associerade med flykt (Morton & Kock, 1991). Det har visats att stressade individer har en längre induktionstid vid immobilisering än lugna, ostressade individer. Överdoserings anses i regel vara säkrare än underdosering eftersom en lång induktionstid innebär en stress och kan leda till komplikationer (Arnemo *et al.*, 2014).

Det har gjorts få studier om stress hos elefant och därför är inte den specifika responsmekanismen helt klarlagd. En studie (Kock, *et al.*, 1993) använde glukos- och kortisolvärden som indikatorer på stress. 16 vilda afrikanska elefanter immobiliserades vid två tillfällen med etorfin; första gången med dosen 11,6 +/- 0,3 mg och andra gången med 15 mg. Induktionstiden var 10,6 min och 8 min, där den högre dosen gav en snabbare induktion. Kock *et al* (1993) rapporterade att värdena för kortisol var något högre i studien jämfört med tidigare värden från ostörda elefanter som blivit skjutna i huvudet (Hattingh *et al.*, 1984). Laktatdehydrogenas (LDH) och aspartattransaminas (AST) är andra fysiologiska mått som indikerar stress och ansträngning; de uppmättes och rapporterades vara signifikant lägre vid andra immobiliseringen.

Farmakologisk immobilisering

Farmakologisk immobilisering innebär att läkemedel används för att immobilisera djuret. I fångenskap är det inte ovanligt att farmakologisk immobilisering kombineras med fysisk immobilisering, exempelvis med hjälp av en "Elephant Restraint Device" (ERD) bestående av flyttbara väggar (Schmitt, 1996). Traditionellt används fri kontakt vid undersökningar och lättare åtgärder. Då har elefantskötaren, mahouten, kontroll över djuret. Detta kan innebära en risk för personalen och det är därför vanligare med en begränsad kontakt.

Stående

Om elefanten förblir stående under immobiliseringen kallas det för stående sedering, eftersom det handlar om en lättare sedering snarare än generell anestesi. Det finns flera fördelar med detta; framförallt anses det vara säkrare för elefanten själv, underlättar för personalen och ger dessutom tillgång till båda sidorna av djuret (Neiffer *et al.*, 2005).

Liggande

Elefanten kan bli liggandes både vid djup sedering och generell anestesi. Det är önskvärt med en lateralt liggande position för att minimera den negativa inverkan på respirationen (Fowler, 1981).

En elefant som immobiliseras i fångenskap kan lättare kontrolleras, särskilt underlättar det om elefanten självmant lägger sig ner innan läkemedel administreras. Skulle elefanten inte lägga sig ner finns fortfarande en större möjlighet att kontrollera immobiliseringen med hjälp av fysiska redskap som remmar och hissanordningar (Thongtip *et al.*, 2015). I det vilda kan fallet bli dramatiskt och utgör ett problem vid immobiliseringen. Helst bör elefanten sätta sig ner på bakbenen för att sedan lägga sig ner i en sternalt liggande position och rulla över till en lateralt liggande position. Det är dock inte ovanligt att elefanten istället börjar gunga från sida till sida, för att sedan falla direkt i lateralt liggande position. Vid ett sådant fall finns risk för att elefanten skadar sig, exempelvis genom en ben- eller betesfraktur (Fowler, 1981).

Läkemedel och läkemedelskombinationer

Ofta kombineras läkemedel för att motverka de mindre önskvärda effekterna av ett separat läkemedel. Det är viktigt att läkemedlen som används har en hög säkerhetsmarginal, framförallt vid immobilisering av vilda elefanter eftersom vikten och därmed dosen uppskattas. Elefanter som lever i fångenskap kan ofta vägas och är annars lättare att uppskatta vikten hos, vilket innebär en mindre risk för under- eller överdosering.

De vanligast använda läkemedlen och ett fåtal utvalda kombinationer presenteras nedan. Valet är baserat på de artiklar som granskats i litteraturstudien. Dosering, induktionstid och återhämtningstid finns sammanfattade för de olika läkemedlen i tabell 1-4. För samtliga studier anges art och om elefanterna är frilevande eller i fångenskap, där fångenskap även delas in i djurparker och rehabiliteringscenter.

Alfa2-agonister

Dessa läkemedel verkar som agonister på alfa2-receptorer som har identifierats i CNS, kardiovaskulärt, respiratoriskt, renalt, gastrointestinalt, endokrint och i hematopoetiska system. Alfa2-agonisternas verkningsmekanism är minskad presynaptisk frisättning av noradrenalin, vilket dämpar effekten av sympatikus. Några önskvärda effekter av alfa2-agonister är sedering, analgesi och muskelrelaxering. Andra mindre önskvärda effekter är cirkulationspåverkan, andningsdepression, ökad diures och minskad tarmmotorik (Lamont & Grimm, 2014).

En fördel med användandet av alfa2-agonister är att deras effekt kan reverseras med hjälp av en alfa2-antagonist, en antidot. Alfa2-agonister kan kombineras med opioider för att öka sederingseffekten och analgesin (Lamont & Grimm, 2014). Hos stressade och aggressiva elefanter har alfa2-agonister liten eller ingen sederande effekt. Det beror på att dessa individer har höga nivåer av katekolaminer som hämmar alfa2-agonisternas effekt (Sinclair, 2003). Det kan i sådana lägen vara aktuellt att kombinera alfa2-agonisten med en opioid, varpå även känslighet för yttre stimuli minskar (Neiffer *et al.*, 2005).

Xylazin

Effekten av xylazin undersöktes hos elva elefanter i 46 olika försök (Schmidt, 1975). Läkemedlet visades ha en hög säkerhetsmarginal hos elefant. Xylazin kunde administreras sju dagar i rad enligt den rekommenderade dosen 0,08 mg/kg utan rapporterade bieffekter. En 3,5 gånger högre dos än rekommenderat gavs till en elefantkalv, med enda rapporterade bieffekten att kalven blev sederad i sex timmar. Schmidt (1975) poängterade vikten av att dosanpassa efter individens hälsotillstånd och temperament, exempelvis behövde en aggressiv elefanttjur tre gånger högre dos än rekommenderat för att en sederande effekt skulle uppstå.

Elefanterna blev vid fem tillfällen exciterade efter administrering av xylazin (Schmidt, 1975). Samtidigt har flera andra studier visat på en säker och komplikationsfri mild till djup sedering med xylazin hos elefant (Perera, 2016; Nanjappa, 1991; Bongso, 1980).

Medetomidin

Medetomidin är en potent alfa2-agonist med hög selektivitet för alfa2-receptorer. Dess effekt kan vid behov motverkas av atipamezol, en effektiv alfa2-antagonist (Lamont & Grimm, 2014).

Stående sedering med kombinationen medetomidin och opioiden butorfanol utfördes på tolv afrikanska elefanter i fångenskap vid 33 tillfällen (Lüders *et al.*, 2016). Dubbla dosen av alfa2-agonisten användes till de afrikanska elefanterna (tabell 4) jämfört med en stående sedering av tio asiatiska djurparkselefanter (Sarma *et al.*, 2002) (tabell 1). Lüders *et al* (2016) drog därav slutsatsen att den asiatiska elefanten verkar vara mer känsliga för alfa2-agonister än afrikanska.

Detomidin

Detomidin är en alfa2-agonist med en långtidsverkande effekt som används när en längre sedering är önskvärd (Lamont & Grimm, 2014).

Detomidin i kombination med butorfanol användes för stående sedering av tre afrikanska elefanter i fångenskap (Neiffer *et al.*, 2005). Dosen som användes var drygt dubbelt så stor

(tabell 4) jämfört med den som Horne & Loomis (2014) rekommenderade för asiatiska elefanter (tabell 1), vilket stödjer hypotesen att den asiatiska elefanten skulle vara känsligare för alfa2-agonister än afrikanska (Lüders *et al.*, 2016).

Tabell 1 Dosering av alfa2-agonister till asiatisk elefant för stående sedering

Läkemedel	Art	Fångenskap /frilevande	Sederingsdjup	Dos	Induktions-tid	Återhämtning /antidot	Referens
Xylazin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Fångenskap rehab, (unga individ.)	Stående, Lätt-djup	20-40 mg/ första 100 kg + 0,1-0,2 mg/kg	Individuell variation	Yohimbin 0,1mg/1mg Xylazin	(Perera, 2016)
Xylazin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Frilevande	Stående	0,1 mg/kg	30 min	Ej angivet	(Nanjappa, 1991)
Medetomidin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Fångenskap, nationalpark (arbetandes)	Stående, Lätt- djup	0,003-0,005 mg/kg	Lätt: 6,2 min Djup: 5,9 min	Lätt: 125,8 min Djup: 205,9 min	(Sarma <i>et al.</i> , 2002)
Detomidin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Frilevande	Stående	0,0055 mg/kg	Ej angivet	Ej angivet	(Horne & Loomis, 2014)

Dopamin-antagonister

Dessa läkemedel binder till många olika receptorer: dopaminreceptorer, adrenerga receptorer, serotoninreceptorer, muskarinreceptorer och histaminreceptorer. Den lugnande effekten fås av antagonism på dopaminreceptorer som finns i cortex, basala ganglia och i limbiska systemet. Önskade effekter av dopamin-antagonister är sedering, muskelrelaxering och antiemetika. Övriga effekter är vasodilatation i perifera kärlbädden samt en minskad erytrocytvolymfraction. Dopamin-antagonister har ingen analgetisk effekt och kan inte reverseras med en antidot. (Lamont & Grimm, 2014).

Acepromazin

Vid immobilisering av vilda djur används acepromazin framförallt i kombination med opioiden etorfin, så kallad neuroleptanalgesi. Fördelen med den här kombinationen är att dopamin-antagonisten har en vasodilaterande effekt som kan minska den hypertoni som inducerats av opioiden (Stegmann, 1999).

Acepromazin i kombination med etorfin användes för att immobilisera tio vilda asiatiska elefanter för montering av radiosändare (Dangolla *et al.*, 2004) (tabell 2). Författarna rapporterade att kombinationen inducerar en effektiv och säker neuroleptanalgesi hos friska elefanter i upp till 60 minuter. Nio av tio elefanter immobiliserades inom 300 meter, men en av elefanterna hann förflytta sig 2 km.

En vild asiatisk elefant immobiliserades med kombinationen etorfin och acepromazin för behandling av en sårskada (Manna, 1996) (tabell 2). Operationen tog endast 15 minuter och därefter reverserades opioidens effekt med en antidot. Manna rapporterar att läkemedelskombinationen är en lätt och säker metod för att immobilisera vilda individer i skogsmiljö.

Azaperon

Azaperon liknar acepromazin i både användning och bieffekter och kombineras ofta på samma sätt med potenta opioider som etorfin eller carfentanil för att immobilisera vilda djur (Lamont & Grimm, 2014).

Till fyra asiatiska elefanter i fångenskap användes azaperon för stående sedering i kombination med fysisk immobilisering (Schmitt, 1996) (tabell 2). Elefanterna genomgick lättare ingrepp som fottrimning. Tidigare hade alfa2-agonisten xylazin använts, men på grund av frekventa uppvaknanden under behandlingen ansågs effekten av xylazin inte tillräcklig för ingreppen. Azaperon rapporterades ge en lugn och säker stående sedering utan komplikationer och även aggressiva elefanttjurar i must blev lugna av azaperon. Totalt varade effekten i 3 timmar. Detta jämförs i studien med xylazin som hävdas ge sederande effekt i upptill 48 timmar trots administrering av antidot. Azaperon gavs som mest 6 dagar i rad, utan rapporterade bieffekter.

Tabell 2 Dosering av dopamin-antagonister alternativt i kombination med opioid för immobilisering av asiatisk elefant

Läkemedel	Art	Fångenskap /frilevande	Sederingsdjup	Dos	Induktionstid	Återhämtning / antidot	Referens
Acepromazin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Fångenskap, djurpark	Lätt-djup	0,03-0,07 mg/kg	Ej angivet	Ej angivet Ingen antidot	(Fowler, 1981)
Etorfin + Acepromazin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Frilevande	Liggande	Et: 0,00245 Ac: 0,01 mg/kg	18 min	6 min Diprenorfin	(Dangolla <i>et al.</i> , 2004)
Etorfin + Acepromazin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Frilevande	Liggande	Et: 0,00214 Ac: 0,00875 mg/kg	5-7 min	5 min Diprenorfin	(Manna, 1996)
Azaperon (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Fångenskap, djurpark	Stående	0,017-0,046 mg/kg	10-15 min	3 timmar ingen antidot	(Schmitt, 1996)

Cyklohexylaminer

Ketamin

Ketamin inducerar en dissociativ anestesi, ett kataleptisk tillstånd som identifieras av muskeltonus, amnesi och analgesi. En fördel är att läkemedlet kan administreras både

intravenöst och intramuskulärt. Intramuskulär injektion ger en längre induktionstid och ett långsammare uppvaknande som karaktäriseras av dysfori (Lamont & Grimm, 2014). Läkemedlet bör ej användas ensamt utan skall kombineras med muskelrelaxerande och sederande läkemedel.

Ketamin användes i kombination med xylazin för att immobilisera en vild asiatisk elefanttjur med en skottskadad (Sharma, 1997). Elefanten förblev ståendes under behandlingen och den sedativa effekten varade i två-tre timmar. Sharma rapporterade att kombinationen ketamin och xylazin gav en tillfredsställande sederande effekt för behandling av skadan.

Tabell 3 Dosering av kombination ketamin och xylazin för immobilisering av afrikansk (*Loxodonta africana*) och asiatisk elefant (*Elephas maximus*)

Kombination läkemedel	Art	Fångenskap /frilevande	Sedering- djup	Dos	Induktionstid	Återhämtningstid / antidot	Referens
Ketamin + Xylazin (i.m.)	<i>Elephas maximus</i>	Frilevande	Stående	Ke: 1,6 Xy: 0,8 mg/kg	20 min	3-4 timmar Ej angivet	(Sharma, 1997)
Ketamin + Xylazin (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Frilevande	Immobilisering	Ke: 0,5 Xy: 0,2 mg/kg	Ej angivet	2,8 +/- 0,68 min Tolazolin	(Allen & Jim, 1986)

Opioid-agonister

Vid immobilisering av vilda elefanter används ofta extremt potenta opioider. De utgör inte bara en risk för personalen som administrerar läkemedlet utan inducerar också en andningsdepression hos elefanten som ökar risken för hypoxi och hyperkapni (Fowler & Mikota, 2006). Alla elefanter immobiliserade med potenta opioider som etorfin och carfentanil riskerar att utveckla hypoxi (Schumacher *et al.*, 1995). Det bör därför alltid kompletteras med intubering och administrering av 100% syre (Horne *et al.*, 2001). Opioider kan kombineras med sederande läkemedel för att få en lugnare induktion, men studier har visat på att etorfin ensam är tillräcklig för att immobilisera elefanter (Kock *et al.*, 1993).

Fördelen med opioid-agonister är att de ger en snabb induktion och lätt kan reverseras av en opioid-antagonist, vilket ger snabb återhämtning (Haigh, 1990). Detta är framförallt önskvärt vid immobilisering av vilda elefanter för att undvika att de hinner röra sig en lång sträcka under induktionen, eller attackeras under uppvaknandet (Fahlman, 2008). För en snabb induktion är det framförallt viktigt med en korrekt administrering, vilket i det här fallet innebär en bra intramuskulär injektion (Arnemo *et al.*, 2014). Opioid-antagonister som kan användas är naloxon, nalmefen och naltrexon (Fowler & Mikota, 2006). Naloxon har i regel en kortare verkningsstid än de flesta opioid-agonister. Djuret kan därför renarkotiseras efter en tid, det vill säga återigen immobiliseras. Naltrexon och nalmefen har ungefär en dubbelt så lång verkningsstid jämfört med naloxon och anses därför vara mer lämpliga för att reversera långtidsverkande opioider (Lamont & Grimm, 2014).

Vid immobilisering med potenta opioider kan ”pink foam syndrome” uppstå. Syndromet har fått sitt namn efter dess mest synliga symptom, ett rosa skum som bubblar ut från elefantens snabel. Opioiden har inducerat ett förhöjt blodtryck, vilket resulterat i ödem och kapillära blödningar i lungorna (Fowler & Mikota, 2006). Elefantens ökade hjärtfrekvens vid lateralt liggande position tros även vara bidragande faktorer till syndromet (Stegmann, 1999). Det uppstår vanligen vid immobilisering av vilda afrikanska elefanter och kan vara fatalt.

Etorfin

Etorfin är en extremt potent opioid, den binder icke-selektivt till samtliga opioid-receptorer och har används för att immobilisera elefanter i över 40 års tid (Horne & Loomis, 2014). Några vanliga effekter av etorfin är andningsdepression, minskad hostreflex, minskad tarmmotilitet, hypertoni och takykardi. Etorfin kan ges både intravenöst och intramuskulärt. Diprenorfin är utvecklad som specifik antidot för etorfin och ges i dubbla dosen (Fowler & Mikota, 2006).

Vid immobilisering av sex afrikanska elefanter i fångenskap användes etorfin som reverserades med diprenorfin (Hattingh *et al.*, 1994). Under immobiliseringen registrerades förändringar i arteriellt blodtryck hos samtliga elefanter. Studien visade på ett förhöjt blodtryck hos alla elefanter efter administrering av etorfin, men även efter att antidot givits. Författarna menar att etorfin i sig självt har en blodtrycksförhöjande effekt, men att stressen som immobiliseringen innebär även bidrar till en sympatikusstimulering och hypertension.

Genom att kombinera etorfin och hyaluronidas minskas induktionstiden märkbart. Hyaluronidas ökar vävnadens permeabilitet och därmed även absorptions hastigheten för läkemedlet. Detta har använts i flera studier (Osofsky, 1997; Kock *et al.*, 1993).

Carfentanil

Carfentanil är den mest potenta opioid-agonisten som existerar i dagsläget och effekten är lik den av etorfin (Fowler & Mikota, 2006). Nackdelen med carfentanil är att det är långtidsverkande. Det krävs därför en betydligt större dos antidot för att effekten ska kunna reverseras än vid användning av etorfin (Haigh, 1990). För att undvika renarkotisering bör långtidsverkande naltrexon användas (Fowler & Mikota, 2006).

Vid immobilisering av 14 afrikanska elefanter i fångenskap jämfördes effekten av etorfin och carfentanil (Schumacher *et al.*, 1995) (tabell 4). Den största rapporterade skillnaden gällde induktionstiden, som var betydligt kortare vid administrering av carfentanil (tabell 4). Författarna rekommenderar därför carfentanil i de situationer då det finns ett behov av att snabbt och effektivt immobilisera hyperexciterade elefanter.

17 afrikanska elefanter i fångenskap immobiliserades med carfentanil (Jacobson *et al.*, 1988) (tabell 4). Immobiliseringen reverserades med en kombination av diprenorfin och nalmefen. Carfentanil rapporterades ge en snabb induktion. Nalmefen i dosen 26:1 och diprenorfin i dosen 2-4:1 gav en lyckad reversering utan renarkotisering.

Butorfanol

Butorfanol anses ha en relativt kort verkningsstid och har en minimal inverkan på den kardiopulmonella funktionen (Lamont & Grimm, 2014). Butorfanol används framförallt till elefanter som immobiliseras för behandling i fångenskap. Dosering kan ske intravenöst, intramuskulärt eller subkutant och sker vanligen i doser mellan 0,01-0,03 mg/kg. Läkemedlet kan ges ensamt, men används vanligen i kombination med sedativa läkemedel (Fowler & Mikota, 2006).

Tolv afrikanska elefanter i fångenskap immobiliserades med kombinationen butorfanol och medetomidin (Lüders *et al.*, 2016) (tabell 4). Totalt användes kombinationen vid 33 tillfällen och rapporterades ge en säker och tillförlitlig immobilisering vid lättare ingrepp. Vid tillsats av hyaluronidas (1 000- 2 000 IU) minskade induktionstiden från 25,5 min till 16,5 min.

Tre afrikanska elefanter i fångenskap gavs vid 14 tillfällen butorfanol i kombination med detomidin för mindre medicinska procedurer (Neiffer *et al.*, 2005) (tabell 4). Kombinationen rapporterades ge en adekvat stående immobilisering i kombination med fysisk immobilisering. Den vanligaste bieffekten som rapporterades var abdominal distension.

Tabell 4 Dosering av opioider alternativt i kombination med andra läkemedel till afrikansk elefant (*Loxodonta africana*) för immobilisering

Läkemedel	Art	Fångenskap /Frilevande	Liggande/ stående	Dos	Induktions-tid	Återhämtnings-tid/antidot	Referens
Etorfin (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Fångenskap, djurpark	Liggande	0,0032 +/- 0,0005 mg/kg	30 +/- 20 min	Snabb, u.a. Nalmefen/ Diprenorfin	(Schumacher <i>et al.</i> , 1995)
Etorfin + Hyaluronidas (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Frilevande	Liggande	Et: 15 mg Hy: 4500 IU /indiv.	8 +/- 1,5 min	Snabb, u.a. Diprenorfin	(Kock <i>et al.</i> , 1993)
Etorfin + Hyaluronidas (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Frilevande	Liggande	Et: 9,5 +/- 0,5 mg + 2000 IU/indiv.	8,7 +/- 2,4 min	3,6 +/- 2,1 min Diprenorfin	(Osofsky, 1997)
Carfentanil (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Fångenskap, Djurpark Ej tränade	Liggande	0,0021 +/- 0,0003 mg/kg	10,1 +/- 3,7 min	2-6 min Nalmefen/ Diprenorfin	(Jacobson <i>et al.</i> , 1988)
Carfentanil (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Fångenskap, djurpark	Liggande	0,0024 mg/kg	8 +/- 2 min	Snabbt, u.a. Nalmefen/ Diprenorfin	(Schumacher <i>et al.</i> , 1995)
Butorfanol + Medetomidin (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Fångenskap, djurpark ej tränad	Stående	Me: 0,009 +/- 0,0002 Bu: 0,03 +/- 0,007 mg/kg	25,5 min	7 min Atipamezol + Naltrexon	(Lüders <i>et al.</i> , 2016)
Butorfanol + Detomidin (i.m.)	<i>Loxodonta africana</i>	Fångenskap, djurpark	Stående	De + Bu: 0,0126-0,0197 mg/kg	25-30 min	9 min Yohimbin + Naltrexon	(Neiffer <i>et al.</i> , 2005)

DISKUSSION

I de studier och fallbeskrivningar som ingår i litteraturstudien har framförallt potenta opioid-agonister och sederande läkemedel som alfa2-agonister och dopamin-antagonister använts, ensamt eller i kombination. Få artiklar har rapporterat om elefantens stressnivå, varken innan eller under immobiliseringen. Det finns flera artiklar som lyfter vikten av att dosanpassa efter elefantens temperament (Jacobson *et al.*, 1988; Schmidt, 1975) och att det framförallt är viktigt vid sedering med alfa2-agonister (Sarma, 1999) eftersom agonisternas effekt hämmas av höga koncentrationer av stresshormoner (Sinclair, 2003). Flera artiklar lyfter även vikten av en lugn omgivning för en smidig och snabb induktion (Sarma, 1999; Schmidt, 1975).

Eftersom artiklarna som ingår i litteraturstudien sällan beskriver om en hög eller låg stressnivå förekommer, blir det svårt dra några direkta slutsatser om hur stressnivån påverkar läkemedelsanvändningen. Några övergripande slutsatser kan dock dras om elefantens stressnivå utifrån deras omgivning; en elefant som lever i fångenskap är generellt mer van vid mänsklig kontakt, vilket innebär att hanteringen vid immobiliseringen inte innebär en lika stor stress (Stegmann, 1999). Det är även lättare att kontrollera omgivningen och att undvika risker och stressmoment. Vilda elefanter är inte på samma sätt vana vid mänsklig kontakt och immobiliseringsmomentet utgör därför troligen en större stress för dessa djur. Om elefanten dessutom behöver jagas innan själva immobiliseringen sker eller om det finns tecken på att den försökt fly under induktionen har den ett stresspåslag.

Det kan också dras några generella slutsatser om vilka immobiliserande läkemedel som är lämpliga vid en hög alternativt en låg stressnivå. Blir elefanten uppskrämd eller märkbart stressad under induktionen kan ett flyktbeteende uppvisas (Dangolla *et al.*, 2004) vilket ger en förlängd induktionstid (Arnemo *et al.*, 2014) och risken för trauman associerade med flykt ökar (Morton & Kock, 1991). Immobiliserade elefanter har högre värden av kortisol än ostörda elefanter som blivit skjutna i huvudet (Kock *et al.*, 1993), vilket visar att själva induktionen av immobiliseringen utgör ett stressmoment för elefanten. Målet bör därför vara att ha en så kort induktionstid som möjligt. Carfentanil har visats ge en kortare induktionstid än etorfin hos elefant (Schumacher *et al.*, 1995), men risken för renarkotisering (Jacobson *et al.*, 1988) gör att etorfin är mer lämplig vid immobilisering av vilda elefanter. Kombination med hyaluronidas ger dessutom en likvärdig induktionstid som med carfentanil. Elefanter som immobiliseras med en högre dos etorfin har en kortare induktionstid och lägre värden av stressrelaterade fysiologiska mått (Kock *et al.*, 1993), vilket återigen visar att en snabb induktion innebär en mindre stress för elefanten. Användning av högre doser kan tänkas öka risken för oönskade effekter av läkemedlet och försiktighet bör därför iakttas. Carfentanil kan utgöra ett alternativ för att snabbt immobilisera temperamentfulla elefanter i fångenskap, eftersom djuren här befinner sig i en skyddad miljö under återhämtningen.

Har elefanten istället en låg stressnivå innan och under immobiliseringen minskar riskerna med ingreppet. I sådana situationer kan det vara tillräckligt med sedering för att immobilisera elefanten; en stående sedering kan vara fördelaktig eftersom det innebär en större säkerhet för elefanten och underlättar för personalen (Neiffer *et al.*, 2005). Sederande läkemedel kan vara ineffektiva hos aggressiva elefanter (Sarma, 1999) samt hos uppstressade, skrämde individer

(Dangolla *et al.*, 2004). Flera studier har använt sig av alfa2-agonister för stående sedering till asiatisk elefant; både i fångenskap och i det vilda. Dopamin-antagonister har använts för stående sedering till asiatiska elefanter i fångenskap.

I de artiklar som granskats i det här arbetet immobiliserades frilevande elefanter framförallt med opioid-agonister, ensamt eller i kombination med sederande läkemedel (Dangolla *et al.*, 2004; Osofsky, 1997; Manna, 1996; Kock *et al.*, 1993). Även immobilisering med kombinationen ketamin och xylazin användes till frilevande elefanter (Sharma, 1997; Allen & Jim, 1986). Alfa2-agonister och dopamin-antagonister användes ensamt för stående sedering till asiatiska elefanter, frilevande och i fångenskap (Perera, 2016; Horne & Loomis, 2014; Sarma *et al.*, 2002; Manna, 1996; Schmitt, 1996; Nanjappa, 1991; Fowler, 1981). Vid immobilisering av vilda asiatiska elefanter förekom även kombination av en dopamin-antagonist och en opioid (Dangolla *et al.*, 2004; Manna, 1996); troligtvis för att man ville minimera induktionstiden, stressen hos djuret och risken för komplikationer. Afrikanska elefanter i fångenskap immobiliserades uteslutande med opioid-agonister, ensamt eller i kombination med sederande läkemedel (Lüders *et al.*, 2016; Neiffer *et al.*, 2005; Schumacher *et al.*, 1995; Jacobson *et al.*, 1988).

Det stämmer delvis överens med tidigare resonemang kring omgivning och stressnivå; vilda elefanter tycks i en högre utsträckning immobiliseras med opioider. Det verkar dock även finnas en artskillnad; till asiatiska elefanter används sederande läkemedel i högre utsträckning och till afrikanska elefanter används nästan uteslutande opioider. Eventuellt kan en förklaring vara att afrikanska elefanter generellt är mer temperamentfulla och därför kräver mer potenta läkemedel för att immobiliseras. Det finns forskning som tyder på att alfa2-agonister är effektivare för sedering av asiatiska elefanter än afrikanska (Lüders *et al.*, 2016). Värt att nämna är att ingen av de studier eller den litteratur som ligger till grund för antagandet (Lüders *et al.*, 2016; Horne & Loomis, 2014; Neiffer *et al.*, 2005; Sarma *et al.*, 2002) har rapporterat om stressnivån hos elefanterna innan eller under immobiliseringen. Det blir därför svårt att utesluta att dosskillnaden inte berodde på andra omständigheter än artskillnaden.

Sammantaget innebär en hög stressnivå att mer potenta läkemedel krävs för immobilisering, vilket gör att opioider oftare används till vilda elefanter. I fångenskap immobiliseras elefanter oftare med sederande läkemedel, delvis eftersom dessa djur uppvisar en lägre stressnivå. Det tycks även förekomma en avgörande artskillnad. Stressnivån bör i högsta möjliga mån minimeras vid immobilisering av elefanter både i fångenskap och i frilevande tillstånd; inte minst för att värna om djurskyddet och elefanternas välmående. Det krävs fler studier som undersöker stressnivån vid immobilisering av elefanter. En utökad forskning är aktuellt eftersom elefantens utsatta situation innebär att det även i fortsättningen finns behov av att på ett säkert sätt kunna immobilisera elefanter, exempelvis för olika bevarandeinsatser.

REFERENSER

- Allen, J.L. & Jim, O. (1986). Tolazoline antagonism of xylazine-ketamin immobilization in selected non-domestic hoofstock. Abstract. In: *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference*. Chicago, Illinois, USA. 2-6 November 1986, 3-4.
- Arnemo, J.M., Evans, A.L., Fahlman, Å. & Caulkett, N. (2014). Field emergencies and complications. I: West, G., Heard, D., Caulkett, N. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, 2nd Edition. Wiley-Blackwell, 139-147
- Bongso, T.A. (1980). Sedation of the Asian elephant with xylazine. In. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. P. 783.
- Dangolla, A., Silva, I. & Kuruwita, V.Y. (2004). Neuroleptanalgesia in wild Asian elephants (*Elephas maximus maximus*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 31(4), 276-279.
- Dhindsa, D.S., Sedgwick, C.J. & Metcalfe, J. (1972). Comparative studies of respiratory functions of mammalian blood Asian elephant (*Elephas maximus*) and African elephant (*Loxodonta africana africana*). *Respiration Physiology*, 14(3), 332-.
- Fahlman, Å. (2008). *Advances in Wildlife Immobilisation and Anaesthesia : Clinical and Physiological Evaluation in Selected Species*. PhD Diss. Uppsala : Sveriges Lantbruksuniv. <http://pub.epsilon.slu.se/1908/>
- Fowler, E.M. (1981). Problems with immobilizing anesthetizing elephants. Abstract. In: *Proceedings of the American Association of Zoo veterinarians Annual Conference*, 87-91.
- Fowler, M.E. & Mikota, S.K. (2006). *Biology, Medicine, and Surgery of Elephants*. 1. Ed. Ames, Iowa : Blackwell Publishing.
- Fowler, M.E., Miller, R.E. & Morris Animal, F. (2003). *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5. Ed. St. Louis, Mo. : Saunders.
- Haigh, J.C. (1990). Opioids in zoological medicine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 21(4), 391-413.
- Hattingh, J., Knox, C.M. & Raath, J.P. (1994). Arterial blood-pressure of the African elephant (*Loxodonta africana*) under etorphine anesthesia and after remobilization with diprenorphine. *Veterinary Record* 135(19), 458-459.
- Hattingh, J., Wright, P.G., Devos, V., Mcnairn, I.S., Ganhao, M.F., Silove, M., Wolverson, G. & Cornelius, S.T. (1984). Blood composition in culled elephants and buffalos. *Journal of the South African Veterinary Association*, 55(4), 157-164.
- Honeyman, V.L., Pettifer, G.R. & Dyson, D.H. (1992). Arterial blood-pressure and blood-gas values in normal standing and laterally recumbent African (*Loxodonta africana*) and Asian (*Elephas maximus*) elephants. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 23(2), 205-210.
- Horne, W.A. & Loomis, M.R. (2014). Elephants. I: West, G., Heard, D., Caulkett, N. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, 2nd Edition. Wiley-Blackwell, 703-717.
- Horne, W.A., Tchamba, M.N. & Loomis, M.R. (2001). A simple method of providing intermittent positive-pressure ventilation to etorphine-immobilized elephants (*Loxodonta africana*) in the field. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 32(4), 519-522.
- Jacobson, E.R., Kollias, G.V., Heard, D.J. & Caligiuri, R. (1988). Immobilization of African elephants with carfentanil and antagonism with nalmefene and diprenorphine. *Journal of Zoo Animal Medicine* 19(1-2), 1-7.
- Kock, M.D., Martin, R.B. & Kock, N. (1993). Chemical immobilization of free-ranging African elephants (*Loxodonta africana*) in Zimbabwe, using etorphine (M99) mixed with hyaluronidase, and evaluation of biological data collected soon after immobilization. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 24(1), 1-10.

- Lamont, L.A. & Grimm, K.A. (2014). Clinical pharmacology. I: West, G., Heard, D., Caulkett, N. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*, 2nd Edition. Wiley-Blackwell, 5-41.
- Lüders, I., Tindall, B., Young, D., Van Der Horst, G., Botha, S., Luther, I., Maree, L. & Bertschinger, H.J. (2016). Standing sedation with medetomidine and butorphanol in captive African elephants (*Loxodonta africana*). *Veterinary Journal* 209, 190-192.
- Manna, S. (1996). Chemical immobilization and treatment of a wild elephant. *Indian Veterinary Journal* 73(12), 1260-1261.
- Morton, D.J. & Kock, M.D. (1991). Stability of hyaluronidase in solution with etorphine and xylazine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 22(3), 345-347.
- Nanjappa, K.A. (1991). Anesthesia and treatment of a wounded wild makana elephant (*Elephas maximus*). *Indian Veterinary Journal* 68(4), 360-360.
- Neiffer, D.L., Miller, M.A., Weber, M., Stetter, M., Fontenot, D.K., Robbins, P.K. & Pye, G.W. (2005). Standing sedation in African elephants (*Loxodonta africana*) using detomidine-butorphanol combinations. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 36(2), 250-256.
- Osofsky, S.A. (1997). A practical anesthesia monitoring protocol for free-ranging adult African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of Wildlife Diseases* 33(1), 72-77.
- Osofsky, S.A. & Hirsch, K.J. (2000). Chemical restraint of endangered mammals for conservation purposes: a practical primer. *Oryx* 34(1), 27-33.
- Perera, B.V., Jansson, T., Oakly, M., Sunil-Chandra, Edner, A., Fahlman, Å. (2016). Sedation of Asian elephant calves (*Elephas maximus*) using xylazine hydrochloride - applied approach. *15th International Elephant & Rhino Conservation and Research Symposium*. Singapore, 14-18 November 2016
- Sarma, B., Pathak, S.C. & Sarma, K.K. (2002). Medetomidine - a novel immobilizing agent for the elephant (*Elephas maximus*). *Research in Veterinary Science* 73(3), 315-317.
- Sarma, K.K. (1999). Bizarre behaviour of an elephant during xylazine anaesthesia. *Indian Veterinary Journal* 76(2), 1018-1019.
- Schmidt, M.J. (1975). The use of xylazine in captive Asian elephants. Abstract. In: *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference*. San Diego, California, USA, 2-6 November 1975, 1-11
- Schmitt, L.D. (1996). Azaperone for standing sedation in Asian elephant (*Elephas maximus*). Bradford, P.J. (Ed.). Abstract. In: *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians Conference*. Puerto Vallarta, Mexico, 3-8 November 1996, 48-51.
- Schumacher, J., Heard, D.J., Caligiuri, R., Norton, T. & Jacobson, E.R. (1995). Comparative effects of etorphine and carfentanil on cardiopulmonary parameters in juvenile African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 26(4), 503-507.
- Sharma, S.P. (1997). Surgical treatment of gunshot wounds under xylazine and ketamine anaesthesia in an elephant: Clinical case report. *Indian Veterinary Journal* 74(11), 973-974.
- Sinclair, M.D. (2003). A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal* 44(11), 885-897.
- Stegmann, G.F. (1999). Etorphine-halothane anaesthesia in two five-year-old African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of the South African Veterinary Association* 70(4), 164-166.
- Thongtip, N., Maikaew, A., Tipkantha, W., Thongthainan, D., Income, N., Lorsunyaluck, B., Sunyathitserree, P., Siritroonrat, B. & Kamolnoranarth, S. (2015). General anesthesia, utilizing etorphine hydrochloride and azaperone with supplementary isoflurane inhalation anesthesia, for gastro-esophageal endoscopy in a domesticated Asian elephant (*Elephas maximus*): A case report. *Thai Journal of Veterinary Medicine* 45(4), 657-662.

Världsnaturfonden (2016-11-23). *Elefant*. <http://www.wwf.se/wwfs-arbete/arter/1125722-elefant>
[2017-02-17]