



*Sveriges lantbruksuniversitet*

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# Intravenös anestesi med sufentanil och midazolam på kanin – effekter på andning och cirkulation

Anja Launila

*Uppsala*

*2011*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2011:24*



Intravenös anestesi med sufentanil  
och midazolam på kanin  
– effekter på andning och cirkulation

Anja Launila

*Handledare: Patricia Hedenqvist, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Bitr handledare: Anna Edner, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2011  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå AXX, 30hp*

*Nyckelord: anestesi, kanin, sufentanil, midazolam, andning, cirkulation.*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697*

*Examensarbete 2011:24*

## SAMMANFATTNING

Sövning av kaniner är förenat med stora risker och säkra alternativ till inhalationsanestesi behöver utvecklas. I denna studie utvärderades intravenös anestesi med midazolam och sufentanil, för induktion och underhåll, på åtta New Zealand White-kaniner av honkön. Samtliga kaniner premedicerades med medetomidin i låg dos. Narkosen inducerades intravenöst med en blandning av midazolam och sufentanil (medeldos 0,09 mg/kg midazolam och 0,48 µg/kg sufentanil). Kaninerna hölls därefter sövda i 60 minuter via kontinuerlig infusion av samma blandning (medeldos 0,13 mg/kg/h midazolam och 0,72 µg/kg/h sufentanil). Induktionen var snabb (medel ± SD: 161 ± 36 s), kaninerna var avslappnade, ingen apné sågs och blind intubering var möjlig. Även under anestesi var kaninerna avslappnade men andningen var kraftigt hämmad (< 14 /min), vilket speglades i det höga partiella koldioxidtrycket (medel ± SD: 9,1 ± 1,6 kPa). Även blodtrycket sänktes kraftigt (30 %). Alla kaniner återhämtade sig utan komplikationer. Studien visar att mekanisk ventilation är en nödvändighet vid användning av midazolam och sufentanil samt att intravenös vätsketerapi med kolloidal lösning är att rekommendera med anledning av det låga blodtryck som kunde iakttas.

## SUMMARY

Rabbits are considered being high risk anaesthetic patients and there is a need for reliable and safe alternatives to inhalation anaesthesia. In this study, intravenous injection of midazolam and sufentanil was evaluated for induction and maintenance of anaesthesia in eight female New Zealand White rabbits. Prior to anaesthesia, all rabbits were lightly sedated with medetomidine. Anaesthesia was induced intravenously using a mixture of midazolam and sufentanil (0,09 mg/kg midazolam, 0,48 µg/kg sufentanil), and maintained during 60 minutes by continuous infusion of the same mixture (0,13 mg/kg/h midazolam, 0,72 µg/kg/h sufentanil). The induction was fast (mean ± SD: 161 ± 36 s), the rabbits were relaxed, no apnoea was observed and blind tracheal intubation could be performed. During anaesthesia the rabbits were relaxed but respiration was severely depressed (< 14 /min), a fact also reflected in high partial pressures of arterial carbon dioxide (mean ± SD: 9,1 ± 1,6 kPa). A pronounced drop in arterial blood pressure (30 %) could also be observed. All rabbits recovered without complications. The results show that mechanical ventilation is required during anaesthesia with midazolam and sufentanil, and intravenous fluid therapy using colloids is warranted due to the observed hypotension during anaesthesia.

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| <b>SAMMANFATTNING .....</b>                       | <b>4</b>  |
| <b>SUMMARY .....</b>                              | <b>4</b>  |
| <b>INLEDNING .....</b>                            | <b>6</b>  |
| KANINEN SOM SÄLLSKAPS- OCH FÖRSÖKSDJUR .....      | 6         |
| RISKFÄKTORER VID ANESTESI .....                   | 6         |
| PERIOPERATIVT OMHÄNDERTAGANDE .....               | 8         |
| BESKRIVNA ANESTESIMETODER PÅ KANIN .....          | 9         |
| BAKGRUND TILL TIVA MED SUFENTANIL-MIDAZOLAM ..... | 12        |
| <b>SYFTE .....</b>                                | <b>13</b> |
| <b>MATERIAL OCH METODER .....</b>                 | <b>13</b> |
| DJURMATERIAL OCH MILJÖ .....                      | 13        |
| FÖRBEREDELSE .....                                | 14        |
| GENOMFÖRANDE .....                                | 14        |
| ETISKT TILLSTÅND .....                            | 17        |
| <b>RESULTAT .....</b>                             | <b>18</b> |
| INDUKTION .....                                   | 18        |
| ANDNINGSFREKVENS .....                            | 18        |
| HJÄRTFREKVENS .....                               | 19        |
| BLODTRYCK .....                                   | 19        |
| BLODGASER .....                                   | 20        |
| KROPPSTEMPERATUR .....                            | 20        |
| UPPVAKNING .....                                  | 21        |
| UPPFÖLJNING .....                                 | 21        |
| <b>DISKUSSION .....</b>                           | <b>22</b> |
| INDUKTION .....                                   | 22        |
| DOS .....                                         | 22        |
| ANDNINGSFREKVENS .....                            | 22        |
| HJÄRTFREKVENS .....                               | 22        |
| BLODTRYCK .....                                   | 23        |
| BLODGASER .....                                   | 23        |
| UPPVAKNING .....                                  | 24        |
| SLUTSATS .....                                    | 24        |
| <b>LITTERATURFÖRTECKNING .....</b>                | <b>25</b> |

## **INLEDNING**

### **Kaninen som sällskaps- och försöksdjur**

Kaninen är ett av de vanligaste försöks- och sällskapsdjuren i Sverige. Enligt en undersökning utförd av SCB 2007 fanns sällskapskaniner i över 86 000 svenska hushåll (Manimalis 2009). I Sverige användes drygt 1 300 kaniner i djurförsök under 2008 (Jordbruksverket 2009). Inom exempelvis ortopedisk forskning har kaniner stora fördelar i jämförelse med råttor och andra mindre gnagare som har en primitiv skelettstruktur utan haverska kanalsystem (Nunamaker 1998 se Matos *et al* 2001). Kaniner har en skelettstruktur som är mer jämförbar med människans, vilket är en viktig fördel vid studier av benläkning. Dessutom möjliggör kaninernas storlek att flera biopsier kan tas från samma ben, något som är svårt vid studier på mindre gnagare.

Kaniner har också en fördel i jämförelse med större försöksdjur, då de varken är lika utrymmeskrävande eller dyra i drift. Ett problem är dock att dödligheten vid anestesi är relativt hög hos kaniner. Mortaliteten vid anestesi av friska kaniner är 0,7 %, vilket är 14 gånger högre än för friska hundar. För sjuka kaniner är dödligheten 7,4 %, vilket är fem gånger högre än för hund (Brodbeil 2006). Huvuddelen (65 %) av de anestesirelaterade dödsfallen inträffar postoperativt och ca 30 % under anestesi. Även för sällskapskaniner är känsligheten ett problem, eftersom rutiningrepp som kastration och tandvård är åtgärder som kräver anestesi.

### **Riskfaktorer vid anestesi**

Den dokumenterat relativt höga anestesirisk för kaniner motiverar utveckling av säkrare anestesiprotokoll och tekniker. Det finns dock även andra faktorer som påverkar anestesirisk. Stress, särskild benägenhet att utveckla hypoxi samt pre-existerande sjukdom är de största riskfaktorerna (Harcourt-Brown 2002). Genom att ta hänsyn till och minimera dessa kan anestesisäkerheten ökas betydligt.

#### ***Stress***

Kaniner anses vara stresskänsliga djur och är därför särskilt utsatta för påfrestningar såsom transport, obekant miljö, ovan hantering, höga ljud och lukt från predatorer (hundar och katter). De kaniner som inkommer till veterinärmedicinsk klinik har ofta redan en höjd stressnivå på grund av smärta från sitt grundlidande. Därtill kommer stress vid undersökning och hantering vid veterinärmedicinska ingrepp. Då en kanin hålls fast frisätts endogena katekolaminer som kan orsaka hjärtarytmier (Harcourt-Brown 2002).

#### ***Hypoxi***

Kaniners anatomi gör dem särskilt benägna att utveckla hypoxi. De har liten lungkapacitet och begränsad nasopharynx. (Harcourt-Brown 2002). Kaniners tidalvolym är endast 4-6 ml/kg och lungorna upptar en liten volym i jämförelse med bukviscera. Endotracheal intubering av kaniner är inte helt okomplicerat då munnens och svalgets anatomi gör det svårt att visualisera larynx (Harcourt-Brown 2002). Kaniner andas enbart genom nosen då deras mjuka gom är permanent låst runt epiglottis (Fraser & Girling 2009). Om kaninens nos blockeras

av exempelvis tumörer eller abscesser, ökar risken för syrebrist under anestesi om ingen intubering utförs. In- och utandning kontrolleras huvudsakligen av diafragma och inte av interkostalmuskulaturen (Harcourt-Brown 2002). Om kaninen under anestesi placeras så att bukviscera trycker mot diafragma kan andningen störas.

Vissa anestetika (exempelvis medetomidin/ketamin) orsakar sänkt arteriellt syrgastrick (Hellebrekers *et al* 1997), vilket ökar risken för hypoxi. Andningsdepression under narkos är också en riskfaktor, liksom pre-existerande lungsjukdom vilken kan ge försämrat alveolärt gasutbyte samt ökad mängd/viskositet av luftvägssekret (Fraser & Girling 2009).

### **Pre-existerande sjukdom**

Sällskapskaniner har i många fall pre-existerande sjukdomar såsom tandlidande med påföljande smärta och malnutrition, luftvägssjukdom eller gastrointestinal sjukdom som gett dehydrering/elektrolytstörningar. De nämnda faktorerna predisponerar för hjärtstopp under anestesi samt för avstannad mag-tarmmotorik vilket kan ge upphov till fatal leverlipidos dagarna efter anestesi (Harcourt-Brown 2002).

Många sällskapskaniner lider av kroniska subkliniska luftvägsinfektioner (Fraser & Girling 2009), exempelvis med *Pasteurella multocida*, som kan försämra det alveolära gasutbytet (Harcourt-Brown 2002). De flesta kaniner kan trots infektionerna leva ett normalt liv, men vid anestesi kan problem uppstå. Dels ger anestesi sänkt andningsfrekvens och dels blir sekretet i luftvägarna, som redan är förtjockat/ökat på grund av de kroniska infektionerna, än mer segt i konsistensen och kan orsaka mekanisk blockering av luftvägarna (Fraser & Girling 2009).

Hos sällskapskaniner kan sjukdomsförloppet vara långt framskridet innan symptomen upptäcks av djurägaren och anamnesen är inte sällan bristfällig (Self 2007). Detta kan bero på att det ofta är barn som har huvudansvaret för kaniner, samt att kaniner ibland hålls utomhus med begränsad tillsyn. Detta kan vara en orsak till att anestisirisken är högre vid sövning av kaniner jämfört med andra djurslag.

### **Hypotermi**

Kaninernas stora kroppsytta i förhållande till kroppsvolymen gör att de är känsliga för hypotermi. Särskilt utsatta är de vid anestesi, dels på grund av minskad muskelaktivitet, dels på grund av anestesisigasernas kylande verkan på luftvägarna (Fraser & Girling 2009). Generell anestesi sätter även kroppens normala temperaturreglering ur spel (Bryant 2010). Hypotermi kan i sin tur ge andnings- och cirkulationsstörningar samt förlängd återhämtningstid efter anestesi (Self 2007). Vidare ökar toxiciteten av anestesimedel när kroppstemperaturen sänks.

### **Dehydrering**

Vid inhalationsanestesi sker vätskeförluster via andningsvägarna i högre grad hos kaniner än hos större djurarter (Fraser & Girling 2009).

## **Övrigt**

Kaniner har liksom andra små djur relativt hög ämnesomsättning, vilket innebär att de snabbt behöver komma igång med att dricka och äta efter anestesi (Meredith & Flecknell 2006). Det är därför viktigt att välja en anestesimetod som inte orsakar lång eftersömn. En annan risk som kaniner löper om de inte kommer igång att äta inom ett dygn efter anestesi är upphörd tarmmotorik, som kan ha dödlig utgång. Vid bristande aptit måste kaninen därför stödmatas med ett fiberrikt ersättningsfoder, exempelvis Critical Care® (Oxbow, UK).

## **Perioperativt omhändertagande**

### ***Förberedelser inför anestesi***

En grundlig klinisk undersökning ska alltid utföras, även av synbart friska kaniner. Detta för att avgöra djurets hälsostatus och eventuella sjukdomstillstånd som kan behöva korrigeras innan anestesi. Ett preoperativt blodprov (hematologi och kemi) kan vara värdefullt i bedömningen av kaninens lämplighet för anestesi och för att upptäcka störningar som exempelvis dehydrering, anemi, hypoglykemi, subklinisk infektion samt elektrolyt- eller syra/bas-störningar. De flesta anestesi-medlen minskar hjärtminutvolymen och ger perifer vasodilatation (Meredith & Flecknell 2006). Induktion av anestesi hos ett uttorkat djur kan därför snabbt leda till cirkulationssvikt. Vätske- och elektrolytbalanser skall därför korrigeras innan anestesi. Eventuella bakteriella luftvägsinfektioner bör behandlas innan anestesi (Schmon 2002).

Kaniner behöver inte svältas preoperativt, då de har en mycket trång cardia-sphincter som förhindrar kräkning (Fraser & Girling 2009). Svält kan i själva verket vara skadligt då den kan orsaka minskad tarmmotilitet och i värsta fall ileus. Flera timmars svält kan dessutom vara en avsevärd stressfaktor för kaninen (Harcourt-Brown 2002). Det är dock viktigt att se till att kaninen inte har mat i munnen eller svalget vid induktionstillfället, då detta kan inhaleras och försvåra intubering. Det är därför lämpligt att ta undan kaninens mat cirka en timme före induktion (Meredith & Flecknell 2006).

Stressnivåerna bör hållas på ett minimum men en viss stress är svår att undvika då kaninen transporteras, hamnar i en ny miljö och hanteras på ett sätt den oftast inte är van vid. Stressen ökar risken för komplikationer vid induktion och kan göra att mer anestesimedel krävs (Meredith & Flecknell 2006). Därför rekommenderas att friska kaniner premedicinerar innan induktion.

Kaniners ögon är relativt utåtstående och cornea kan lätt skadas eller torka ut under anestesi. Ögonsalva eller ögondroppar bör därför ges under anestesi.

### ***Omhändertagande och monitorering under anestesi***

Med anledning av kaninernas känslighet för hypotermi är det särskilt viktigt att hålla kroppstemperaturen stabil (runt 39 °C) under anestesi (Meredith & Flecknell 2006). Även en liten sänkning av kroppstemperaturen kan förlänga återhämtningstiden, särskilt efter användning av injektionsanestetika. Efter premedicinering kan kaninen exempelvis placeras under en värmelampa och under anestesi kan en



elektrisk värmedyna användas. Kroppstemperaturen bör kontinuerligt övervakas med hjälp av en rektal- eller esofagusprob.

En pulsoximeter är fördelaktig att använda då den ger information både om syresaturation och hjärtfrekvens. Proben kan placeras på tungan eller på svansen, det senare kräver dock att pälsen klipps bort där proben ska sitta. Proben kan i vissa fall även placeras på örat men detta är mindre tillförlitligt (Meredith & Flecknell 2006). Övrig övervakningsutrustning som med fördel kan användas, om möjlighet finns, är kapnografi, arteriell blodtrycksmätning och EKG.

Inför anestesi bör kaninen placeras på ett sådant sätt att luftvägarna inte blockeras och bukviscera inte trycker mot diafragma (Harcourt-Brown 2002). Kaninens hals bör sträckas ut och tungan om möjligt dras ut en bit så att luftvägarna öppnas och tungans färg enklare kan observeras. Möjlighet till mekanisk ventilation är att föredra vid anestesi av kaniner, eftersom andningsdepression är en av de vanligaste komplikationerna (Meredith & Flecknell 2006). En endotrachealtub håller andningsvägarna fria och möjliggör effektiv mekanisk ventilation om detta blir nödvändigt. Syrgas bör tillföras under all anestesi av kaniner (Harcourt-Brown 2002), även om det inte finns möjlighet till intubering. Detta kan exempelvis ske via öppen mask eller nasalkateter.

Anestesidjupet avgörs säkrast genom observation av reaktioner vid nyp i öra respektive tass (Meredith & Flecknell 2006). Utebliven reaktion indikerar kirurgiskt anestesidjup. Palpebralreflexen är till liten hjälp vid bedömning av anestesidjupet, eftersom den kan kvarstå även vid farligt djupa anestesinivåer.

### ***Omhändertagande efter anestesi***

Huvuddelen av anestesirelaterade dödsfall bland kaniner sker postoperativt (Brodbelt 2006). De flesta av dessa dödsfall inträffar inom tre timmar efter avslutad anestesi. Därför är det av stor vikt att kaniner övervakas, auskulteras och hålls varma under denna period. Små kaniner bör initialt hållas i en lufttemperatur runt 35 °C efter anestesi (Meredith & Flecknell 2006) och temperaturen kan därefter gradvis sänkas till 26-28 °C då kaninerna återfår medvetandet. Om djuren inte aktivt värms upp kan biotransformationen av anestesiläkemedlet fördröjas, och uppvakningstiden blir längre (Hedenqvist 2008).

Kaniner bör komma igång att äta och dricka så snart som möjligt efter anestesi, eftersom de annars löper risk för upphörd mag-tarmmotorik. Om de är utan mat för länge kan de dessutom drabbas av överväxt av patogena mikroorganismer i sin känsliga magtarmkanal samt få leverförfettning (Lipman *et al* 2008). Förvärmad saltlösning (37 °C) kan med fördel administreras subkutant eller intraperitonealt i slutet av anestesi, eftersom vattenintaget ofta är reducerat postoperativt (Meredith & Flecknell 2006).

## **Beskrivna anestesimetoder på kanin**

### ***Inhalationsanestesi***

Inhalationsanestesi har generellt flera fördelar. Anestesi blir lättstyrd och uppvakningen blir ofta snabb och skonsam (Flecknell *et al* 1996). En fördel vid experimentella studier är dessutom att de flesta inhalationsmedel metaboliseras i

mycket liten grad i kroppen. Detta gör att de endast i liten utsträckning påverkar leverfunktionen och metabolismen av andra läkemedel, något som är särskilt viktigt inom farmakologisk och toxikologisk forskning (Hedenqvist 2008). Den senare fördelen förutsätter att inhalationsmedlet kan användas ensamt, det vill säga även för induktion. Induktion med volatila medel är dock problematisk på kaniner. Vid inhalation av halogenerade medel som isofluran, sevofluran eller desfluran reagerar kaninerna konsekvent med långa andningsuppehåll, flyktt försök och bradykardi (Flecknell *et al* 1996, Hedenqvist 2008). Därför krävs att anestesi induceras med injektionsnarkos, för att sedan kunna fortgå med inhalationsanestesi. En ytterligare nackdel med inhalationsanestesi är att narkosgaser bidrar till en negativ miljöpåverkan då de har långt kraftigare växthusverkan än koldioxid (Marx *et al* 2000). Inhalationsanestesi kräver också utrustning för effektiv evakuering av anestesimedel, för att skydda personalen. En väsentlig fördel med inhalationsanestesi är att syre oftast används som del av bärargasen vilket minskar risken för hypoxi. Dessutom tillåter intubering konstgjord andning, som kan användas vid apné samt för att förhindra uppkomst av respiratorisk acidosis.

### ***Injektionsanestesi***

Injektionsanestetika kan användas antingen som induktionsmedel för att möjliggöra underhåll via inhalation, eller i olika kombinationer för att åstadkomma både induktion och underhåll. Inom veterinärmedicinsk klinisk verksamhet används vanligen intramuskulärt eller subkutant administrerade anestesimedel (Brodbelt 2006), vilket innebär en billig och enkel anestesiform. Till nackdelarna hör risk för överdosering, en mindre lättstyrd anestesi än vid inhalationsanestesi samt vanligt förekommande biverkningar som hypoxi och hypotension (Fraser & Girling 2009). Dessutom inducerar injektionsanestetika ofta enzymaktivitet i kroppen, vilket kan påverka metabolismen av andra läkemedel (Hedenqvist 2008). Intravenöst administrerade injektionsanestetika har fördelen att doserna symptomatiskt kan titreras tills önskat anestesidjup uppnåtts, vilket minskar risken för överdosering (Hedenqvist 2008). En nackdel vid induktion med injektionsanestetika som metaboliseras långsamt är den långa uppvakningstiden. Detta är särskilt problematiskt för små djur med hög ämnesomsättning, då det är viktigt att dessa snabbt kommer igång att äta och dricka efter anestesi. För att undvika problem relaterade till lång uppvakningstid bör man välja reverserbara och/eller snabbverkande anestesimedel. Nedan diskuteras några utvalda vedertagna anestesiprotokoll för kaniner, samt deras för- och nackdelar.

### ***Medetomidin-ketamin***

Inom veterinärmedicinsk klinisk verksamhet används ofta kombinationen ketamin och medetomidin, intramuskulärt eller subkutant administrerad (Brodbelt 2006). Medetomidin (Domitor® vet.) är en potent  $\alpha_2$ -adrenoceptoragonist som hämmar överföringen av noradrenalinmedierade nervimpulser (LIF 2010). Utöver de sedativa och analgetiska egenskaperna potentierar medetomidin även effekten av sekundära sedativa och anestetika, vilket möjliggör en dosreduktion av de senare och därmed minskad risk för dosberoende biverkningar. Alla medetomidinets effekter och bieffekter kan hävas med antagonisten atipamezol (Antisedan® vet.), vilket gör att återhämtningstiden kan förkortas nämnvärt. Medetomidin orsakar hypoxi, hypotermi och diures (Harcourt-Brown 2002). Ketamin är ett dissociativt

anestetikum som ger kataleptisk anestesi med viss analgesi (Hellebrekers *et al* 1997). Om ketamin ges ensamt kan det under uppvakning ge bieffekter som tonisk-kloniska kramper och konvulsioner. Därför kombineras ketamin vanligen med ett potent sedativum med goda muskelrelaxerande egenskaper, exempelvis medetomidin. Kombinationen medetomidin-ketamin ger kirurgisk anestesi med snabb induktion och adekvat anestesiidjup (Hellebrekers *et al* 1997). Durationen är kort till medellång (30-60 minuter) och fungerar därför till många veterinärmedicinska rutiningrepp. Anestesins duration kan förlängas genom tillägg av butorfanol eller buprenorfin (Hedenqvist *et al* 2002). Kombinationen medetomidin-ketamin ger upphov till hypoxemi och acidosis, vilket kan avhjälpas med syretillförsel, intubering av luftvägar och mekanisk ventilering (Hedenqvist *et al* 2002, Hellebrekers *et al* 1997). I regel uppnås tillräcklig avslappning av larynx för att intubering ska kunna utföras (Meredith & Flecknell 2006), men eftersom kaniner är relativt svårintuberade finns risken att detta inte görs, vilket ökar anestesisikten. En fördel med kombinationen är att uppvakningstiden kan påskyndas genom injektion med antidoten atipamezol.

### *Propofol*

Propofol är ett alkylfenolhypnotikum som administreras intravenöst. För kaniner är propofol främst användbart som induktionsmedel som förberedelse inför inhalationsanestesi, då det ger tillräckligt anestesiidjup för intubering (Meredith & Flecknell 2006). Som ensamt anestesiidjup är propofol dock mindre effektivt på kanin än på andra djurarter. Låga doser ger endast yttlig anestesi medan högre doser kan ge andningsdepression. Propofol används sällan till kanin inom veterinärmedicinsk klinisk verksamhet (Brodbeck 2006). Propofol har i kombination med medetomidin visats kunna ge god kirurgisk anestesi hos kaniner, med snabb induktion men kortvarig anestesi (Hellebrekers *et al* 1997). Fler studier behövs dock för att dokumentera effekterna av kontinuerlig administration av propofol hos kanin.

### *Neuroleptanalgetiska kombinationer*

I en *neuroleptanalgetisk* kombination blandas en opioid (exempelvis fentanyl) med ett potent sedativum (exempelvis acepromazin eller fluanisone). Hypnorm (fentanyl-fluanisone) används relativt frekvent inom veterinärmedicinsk klinisk verksamhet (Brodbeck 2006). Exempel på andra neuroleptanalgetiska kombinationer är fentanyl/droperidol och etorfin/acepromazin. Neuroleptanalgetiska kombinationer ger ett tillstånd av djup seder och analgesi (*neuroleptanalgesi*), som är yttligare än allmän anestesi men kan vara tillräcklig för enklare undersökningar och ingrepp (Rang *et al* 2003).

När neuroleptanalgetiska kombinationer används ensamma kan de ge uttalade bieffekter i form av andningsdepression och dålig muskelavslappning och anestesiidjupet är oftast inte tillräckligt för större ingrepp (Flecknell 2009). Andningsdepression är i regel den allvarligaste bieffekten. Den är kopplad till att opioider gör andningscentrum mindre känsligt för partiellt koldioxidtryck (Rang *et al* 2003). Till övriga biverkningar hör hypotension och bradykardi. För att öka anestesiidjupet och muskelavslappningen kan den neuroleptanalgetiska blandningen kombineras med en benzodiazepin. Benzodiazepiner verkar anxiolytiskt, sederande, muskelrelaxerande samt kramplösande. I kombination med en

benzodiazepin kan doserna av den neuroleptanalgetiska blandningen reduceras och kirurgisk anestesi med god muskelavslappning uppnås (Flecknell 2009). Midazolam och diazepam är exempel på benzodiazepiner med liten påverkan på andning och cirkulation. (Rang *et al* 2003).

Även då neuroleptanalgetiska blandningar kombineras med benzodiazepiner är andningsdepressionen ett problem och syrgas bör därför alltid tillföras. Andningsdepression leder till hyperkapni och respiratorisk acidosis om djuret inte ventileras mekaniskt (Flecknell 2009). Vid längre anestesiperioder, om blandningen ges kontinuerligt eller itererat med fixa doskombinationer, kan problem uppstå med relativ överdosering av det preparat som har längst halveringstid. Ofta gäller detta det sederande preparatet, vilket resulterar i en förlängd uppvakningstid. En fördel med neuroleptanalgetiska kombinationer är att opioidens effekter kan reverseras via en ren opioidantagonist (naloxon) eller en partiell agonist (exempelvis buprenorfin). Fördelen med att använda en partiell agonist är att denna kan ersätta den analgesi som går förlorad vid reversering.

### **Bakgrund till TIVA med sufentanil-midazolam**

Nackdelarna med inhalationsanestesi (se ovan) motiverar en utveckling av protokoll för total intravenös anestesi (TIVA) för kanin, med minimal påverkan på andning, cirkulation och metabolism. Mot bakgrund av en studie utförd av Hellebrekers & Sap (1991) med sufentanil-midazolam på hund, valde vi att utvärdera samma kombination på kanin. Hellebrekers & Sap studerade TIVA med sufentanil-midazolam i syfte att avgöra om detta protokoll var ett säkert och kliniskt användbart alternativ för akut kirurgi av magomvridning på 24 hundar. Utan föregående premedicinering gavs en blandning av sufentanil och midazolam intravenöst för induktion. Samma blandning användes därefter för underhåll av anestesi via kontinuerlig infusion. Hundarna intuberades och ventilerades artificiellt under narkosen. Efter avslutad kirurgi gavs buprenorfin intravenöst för smärtlindring. Enstaka hundar utvecklade bradykardi under narkosen men ingen negativ effekt kunde ses på arteriellt blodtryck, endtidalt CO<sub>2</sub> eller perifer syresaturation. Incidensen av arytmier var relativt låg med hänsyn till djurgruppens högriskstatus. Slutsatsen var att TIVA med sufentanil-midazolam i kombination med artificiell ventilation var ett säkert och pålitligt anestesiprotokoll för hundar med cirkulationsstörningar.

Tidigare studier med liknande former av TIVA på kanin är begränsade. I en studie utförd av Borkowski *et al* 1990 utvärderades TIVA med den neuroleptanalgetiska kombinationen midazolam (benzodiazepin), xylazin ( $\alpha_2$ -agonist) och alfentanil (opioid). Kombinationen gav god analgesi men otillräcklig muskelavslappning. Muskelstelhet och kramper iaktogs hos tre av sju kaniner. Dessutom sågs kraftig andningsdepression, hypoxemi, koldioxidretention, sänkt pH i blodet samt sänkt hjärtfrekvens och hypotension. Med anledning av dessa biverkningar ansågs den kliniska användbarheten av denna kombination begränsad.

TIVA på kaniner med en liknande kombination utvärderades av Henke *et al* 2005. I denna studie användes midazolam, medetomidin och fentanyl (opioid). Denna kombination gav kirurgisk anestesi i de flesta fall, men andningsdepression och påföljande hyperkapni var vanligt förekommande.

## SYFTE

Syftet med studien var att utveckla och utvärdera en ny form av totalintravenös anestesi för kanin, som ett säkert alternativ till inhalationsanestesi. Genom övervakning av respiratoriska och cirkulatoriska parametrar utvärderades anestesiens påverkan på kaninernas fysiologi. Studien utgör en första del i en större utvärdering som inkluderar en jämförelse med inhalationsanestesi under kirurgi. Utöver den kliniska studien ingår en litteraturstudie över de anestesimetoder som beskrivits för kanin, samt optimal pre- och postoperativ hantering av kaniner.

## MATERIAL OCH METODER

### Djurmateriel och miljö

I studien ingick åtta honkaniner av rasen New Zealand White, uppfödda av Lidöpings kaninfarm. Kaninernas ålder (medel  $\pm$  SD) var  $7,4 \pm 0,2$  månader och medelkroppsvikten  $3,9 \pm 0,33$  kg vid studiens början. Avelskolonin hälsokontrollerades regelbundet enligt rekommendationer från Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA 2001) och var konstaterat fria från patogena sjukdomsorganismer. Kaninerna ankom tre veckor före den planerade studien för att vänjas vid miljö och hantering. De hölls ensamma eller i par i lösdrift, i golvfällor om 280 x 115 cm (se figur 1). I varje fälla fanns 1-2 bolådor i hårdplast, stora nog att rymma två kaniner. Varje bolåda hade ingångar från tre håll och kaninerna kunde även hoppa upp på bolådans tak. Som strömaterial användes aspspån (B&K). Fällorna rengjordes en gång i veckan med vatten och detergenter. Varje kanin utfodrades dagligen med 2 dl pellets (Lactamin K1, avelsfoder för kanin och marsvin, Lactamin AB, Sverige). Kaninerna hade fri tillgång till autoklaverat hö och vatten. Vattnet byttes dagligen. Lufttemperaturen i rummet var  $20 \pm 2$  °C. Luftfuktigheten var  $55 \pm 10$  %. Ljuskörningscykeln var 12 timmar med ljus på kl 06:00.



Figur 1. Förvaring av kaniner i golvfällor.

## **Förberedelser**

Kaninerna vägdes dagligen under sju dagar före studien. Dagen före anestesi gjordes en klinisk undersökning av kaninerna och pälsen klipptes på armbågar och vänster knä (för EKG-prober), öron (för intravenös och intraarteriell kateter) samt svans (för pulsoximetriprob).

## **Genomförande**

### ***Premedicinering***

EMLA-kräm (lidokain 25 mg/g och prilokain 25 mg/g, AstraZeneca, Sverige) applicerades på båda öronen, 45-60 minuter före transport till försöksrummet. En subkutan injektion med 0,1 mg/kg medetomidin (Domitor® vet 1 mg/ml, Orion Pharma Animal Health, Finland) gavs 15 minuter innan transport.

### ***Instrumentering och provtagning***

I försöksrummet placerades en permanentkateter i vardera örat; en intravenös (24 G Neoflon™, BD, Stockholm) och en intraarteriell (22 G Insite-W™, BD, Stockholm). Katetrarna hade på förhand spolats med Heparin (heparinnatrium 5 000 IE/ml, LEO Pharma, Danmark). Artärkatetern kopplades via en trevägskoppling (Discofix, Braun, Tyskland) till en tryckgivare (Gabarith™, BD, USA) och en övervakningsmonitor (AS/3, Datex-Engstrom, Finland), för kontinuerlig registrering av arteriellt blodtryck. Tryckgivaren fästes i höjd med höger förmak (i bogledens plan). Efter kalibrering mot luft startades datainsamling till en PC (mjukvara Datex-Ohmeda S/5 Collect, Datex-Ohmeda, Finland). EKG-elektroder med skumplastkrage och häftande gel (3M Health Care, Tyskland) placerades lateralt på armbågarna och vänster knä och data insamlades kontinuerligt till PC. Pulsoximeterproben fästes på svansen och kopplades till övervakningsmonitorn.

Artär- och venkateter kopplades till en hemodynamisk monitor med litium-dilutionssystem (LiDCO™plus Hemodynamic Monitor, LiDCO Cardiac Sensor Systems, UK) för monitorering av hemodynamiska parametrar som hjärtminutvolym och slagvolym. Efter kalibrering injicerades en liten mängd litiumkloridlösning (0,15 mmol/ml, dosering 5,6 µmol/kg enligt doslista från LiDCO<sup>1</sup>) i venkatetern, för att systemet kontinuerligt skulle kunna mäta den arteriella litiumkoncentrationen över tiden via en litiumsensor kopplad till artärkatetern (LiDCOplus, 2010).

Blodprover togs för mätning av basala värden för arteriella blodgaser, blodstatus (CBC), totalprotein samt laktat och glukos. En rektalprob användes för mätning av kroppstemperaturen. Basala värden registrerades för hjärtfrekvens, andningsfrekvens, syresaturation, rektaltemperatur, blodtryck, hjärtminutvolym samt slagvolym.

---

<sup>1</sup> Ariel Abergel, Produktspecialist Stockholm, Gothia Medical AB, Billdal



*Figur 2. Anestesör med sövd och intuberad kanin. Till vänster bakom anestesören ses övervakningsmonitorn (AS/3) och till höger anesthesiapparaten (Anmedic). Det laryngoskop som ses på bilden användes inte till intubering av kaninerna i studien. Under kaninen ligger en värmedyna täckt av en handduk. Den gröna apparaten på bänken till höger är Brauns infusionspump som användes för kontinuerlig administrering av anestesimedel.*

### **Induktion och intubering**

En lösning med 0,45 mg/ml midazolam och 2,27 µg/ml sufentanil erhöles genom blandning av midazolam 1 mg/ml (Actavis, Island) och sufentanil 50 µg/ml (Sufenta, Janssen-Cilag, Sverige) 10:1 och vidare utspädning med fysiologisk koksaltlösning 1:1. En infusionspump (Perfusor Compact S, B. Braun, Tyskland) användes för kontinuerlig infusion via öronvenkatetern. Infusionen startades med en hastighet av 0,3 ml/kg/h. Efter 60 sekunders infusion gavs som tillägg intravenösa bolusdoser om 0,1 ml av samma blandning, var 20:e sekund, tills rättningsreflex och smärtreflexer (reaktion på nyp i öra respektive tass) förlorats. Induktionsvolym och tid för förlorad rättningsreflex respektive smärtreflex registrerades.

Efter induktion applicerades ögonsalva (Oculentum simplex, Apoteket Produktion & Laboratorier AB). Larynx sprayades med lidokain (Intubeaze®, 20 mg/ml, ca 2-4 mg per sprayning, Dechra Veterinary Products, Storbritannien). Blind intubering med endotrakealtub (3-4 mm OD, Swevet, Sverige) utfördes. Tuben anslöts via ett pediatrikt andningssystem (Intersurgical Ltd, UK) till en anestesimaskin (Anmedic Q-Cirkel-system, Vallentuna, Sverige) som användes som ett öppet system. Genom att använda ett pediatrikt andningssystem kan lägre flöden uppnås och därmed avges mindre värme och fukt (Vogler 2008), vilket är

särskilt viktigt för små djur. Kaninerna fick spontanandas en blandning av syre (1 L/min) och luft (2 L/min). Vid apné ventilerades kaninerna manuellt, med hjälp av narkosapparatens andningsblåsa, med två andetag per minut.

Den första kaninen erhöll Rehydrex® med glucos 25 mg/ml (Fresenius Kabi, Sverige) i en hastighet av 10 ml/kg/h, vilket i kombination med medetomidin (premedicinering) gav upphov till höga glukoshalter i blodet. Resterande kaniner infunderades med Ringer-acetat (Fresenius Kabi, Sverige)

### ***Underhåll***

Tiden för intubering registrerades och tidtagaruret nollställdes. Anestesi upprätthölls i 60 min genom kontinuerlig intravenös infusion. Kaninerna hölls varma med en elektrisk värmefilt. Syrgas-luft-flödet justerades kontinuerligt med utgångspunkt från uppmätt fraktion inandad syrgas ( $\text{FiO}_2$ ), med ett mål av 65 %  $\text{FiO}_2$ .

Var femte minut registrerades andningsfrekvens, hjärtfrekvens, arteriellt blodtryck (systoliskt, diastoliskt samt medeltryck), syresaturation, rektaltemperatur, endtidalt  $\text{CO}_2$ , tidalvolym (utandningsluft), hjärtminutvolym (Cardiac Output), slagvolym samt infusionshastighet.

För bedömning av narkosdjupet registrerades förekomst av reflexer (motorisk respektive respiratorisk respons vid nyp interdigitalt i baktass respektive i örat med fingernaglar). Nystagmus samt eventuella spontana rörelser registrerades.

Infusionshastigheten av anestesimedlen reglerades efter reflexaktivitet. Vid motorisk reaktion vid nyp i tass eller öra, eller vid spontana rörelser, höjdes infusionshastigheten med 0,1 ml/h (ca 10 %). Vid reaktion med endast ökad andningsfrekvens lämnades infusionshastigheten oförändrad. Om varken motorisk eller respiratorisk reaktion kunde ses vid nyp i tass eller öra, sänktes infusionshastigheten med 0,1 ml/h.

Blodprov togs vid 15, 30 och 60 minuter för analys av blodgaser, laktat, glukos, protein och läkemedelshalter. Efter 60 minuter stängdes anesthesiinfusionen av.

### ***Uppvakning***

Efter avslutad infusion lämnades endotrakealtuben kvar och luft-syreblandningen tillfördes tills spontana rörelser eller reaktioner mot tuben kunde ses. Kaninerna extuberades och syrgas gavs vid nosen tills kaninerna låg i bröstläge och aktivt höll huvudet uppe. Tid till extubering och återkomst av smärtreflexer, rättningsreflex och bröstläge registrerades. Artärkatetern avlägsnades. Kaninerna placerades därefter under en värmelampa (24 °C) i minst 15 minuter innan de återfördes till djurhuset. Venkatetern avlägsnades. Kaniner som fortfarande var somnolenta 30 minuter efter avslutad infusion gavs 1 ml naloxon (0,4 mg/ml, Braun Medical AB, Sverige) subkutant.

### ***Uppföljning***

Kaninerna undersöktes dagligen en vecka efter narkos, med avseende på allmäntillstånd, födointag, vattenintag samt vikt.



### **Analyser**

Blodgaser analyserades med i-STAT® Portable Handheld med kassetter CG8+ (Abbott Point of Care, USA).

Serum sparades i -70 °C för senare analys av läkemedelshalter.

### **Statistisk analys**

Hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodtryck, kroppstemperatur samt blodgaser före och under anestesi analyserades med envägs-ANOVA för upprepade värden (vid normalfördelning av data) eller Friedmans test med upprepade värden (vid icke-normalfördelning, Sigma Plot 11.0, Systat Software, Tyskland). Signifikansnivån definierades som  $p < 0,05$ .

### **Etiskt tillstånd**

Uppsalas djurförsöksetiska nämnd gav tillstånd för försöket (Dnr C368/9).

## RESULTAT

Endast valda delar av studiens resultat presenteras i arbetet. Övriga resultat kommer att publiceras senare.

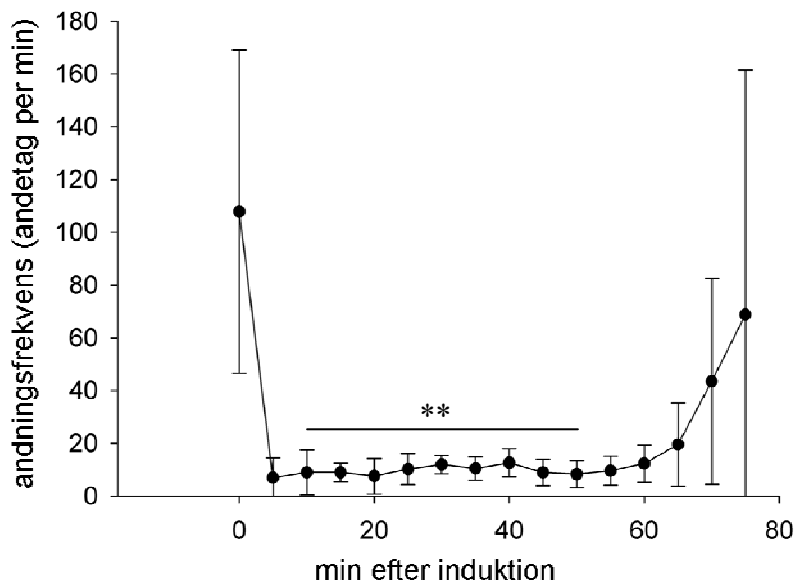
### Induktion

Tid för induktion (tid till förlorad rättningsreflex) var  $161 \pm 36$  s (medel  $\pm$  SD). Induktionen var lugn och kaninerna avslappnade. Tid till intubering var  $9 \pm 2$  min. Antalet intuberingsförsök varierade mellan 2 och 6. På en av kaninerna misslyckades intubering och syrgas-luftblandningen gavs istället via mask.

Induktionsdosen var  $0,21 \pm 0,05$  ml/kg, motsvarande  $0,09$  mg/kg midazolam och  $0,48$   $\mu$ g/kg sufentanil. Underhållsdosen var  $0,29 \pm 0,06$  ml/kg/h, motsvarande  $0,13$  mg/kg/h midazolam och  $0,72$   $\mu$ g/kg/h sufentanil.

### Andningsfrekvens

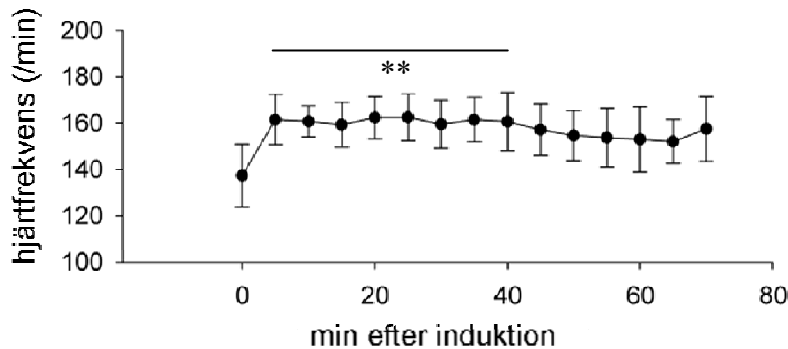
Den basala andningsfrekvensen före induktion var  $108 \pm 61$  per minut (medel  $\pm$  SD). Andningsfrekvens i vila är normalt  $59 \pm 9$  per minut (Hedenqvist 2008). Frekvensen registrerades dock efter transport till försöksrummet, varför dessa värden inte kan jämföras med normalfrekvensen i vila. Efter induktion sjönk andningsfrekvensen kraftigt på samtliga kaniner ( $\leq 14$  /min) och låg därefter på en signifikant lägre nivå under hela narkosen (se figur 3,  $p < 0,001$ ,  $t = 5-50$  min, Friedmans test med upprepade värden, Dunnets post-hoc-test). Andningsfrekvensen var  $10 \pm 6$  per minut under narkosen ( $t = 5-60$ ). Två kaniner drabbades av apné under anestesi och behövde ventileras periodvis. Ingen kanin drabbades av apné under induktionen.



Figur 3. Andningsfrekvens (medel  $\pm$  SD) före, under och efter anestesi med sufentanil-midazolam,  $n=8$ .  $**p < 0,001$  jämfört med basalvärdet (0 min). Friedmans test med upprepade värden, Dunnets post-hoc-test.

## Hjärtfrekvens

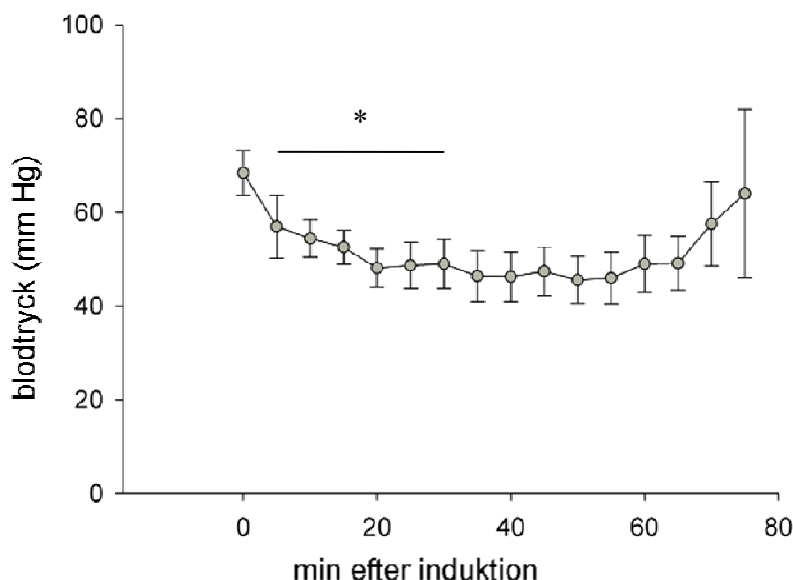
Den basala hjärtfrekvensen före induktion var i denna studie  $137 \pm 14$  slag per minut (medel  $\pm$  SD). Normal hjärtfrekvens hos kaniner varierar mellan 130 och 325 slag per minut (Harcourt-Brown 2002). Under narkosen var hjärtfrekvensen signifikant förhöjd under tiden 5-40 min, till ett värde av  $159 \pm 11$  slag per minut (se figur 4, Friedmans test med upprepade värden, Dunnets post-hoc-test,  $p < 0,001$ ).



Figur 4. Hjärtfrekvens (medel  $\pm$  SD) före, under och efter anestesi med sufentanil-midazolam,  $n=8$ .  $**p < 0,001$  jämfört med basälvärdet (0 min), Friedmans test med upprepade värden, Dunnets post-hoc-test.

## Blodtryck

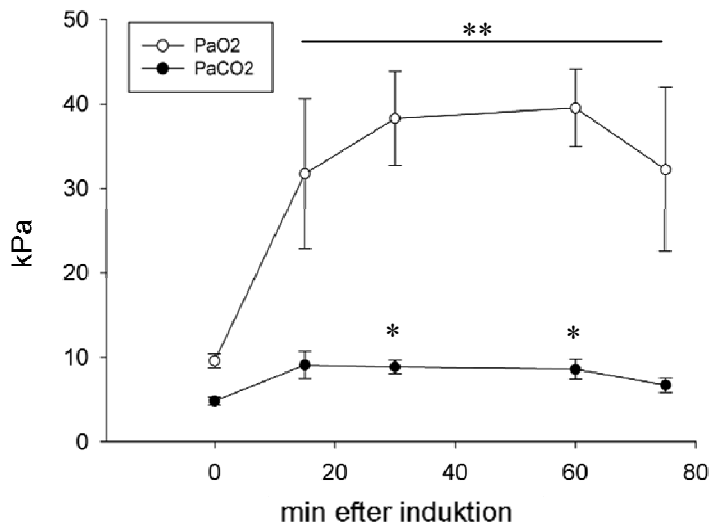
Medelartärtrycket (MAP) var  $69 \pm 6$  mm Hg före induktion. I en telemetrisk studie uppmättes MAP till 78-92 mm Hg på kaniner i vakettillstånd (van den Buuse & Malpas 1997). Blodtrycket sjönk signifikant under tiden 5-30 min (se figur 5,  $p < 0,05$ , Friedmans variansanalys för upprepade mätningar, Dunnets post-hoc-test,  $n=7$ ).



Figur 5. Arteriellt medelblodtryck (medel  $\pm$  SD) före, under och efter anestesi med sufentanil-midazolam,  $n=7$ .  $*p < 0,05$  jämfört med basälvärdet (0 min). Friedmans test med upprepade värden, Dunnets post-hoc-test.

## Blodgaser

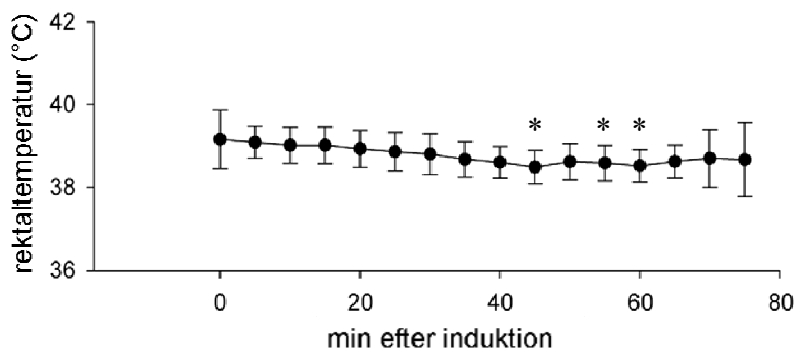
Medelvärden ( $\pm$  SD) för arteriellt syrgasstryck ( $\text{PaO}_2$ ) var före induktion  $9,6 \pm 0,8$  kPa, vilket är lägre än normalt. Normala värden är ca 12-30 kPa (Mason & Brown 1997). Under anestesi ökade  $\text{PaO}_2$  signifikant (se figur 6,  $p < 0,05$ ,  $t=30+60$  min, Friedmans variansanalys för upprepade mätningar, Dunnets post-hoc-test,  $n=7$ ). Arteriellt  $\text{PCO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) ökade signifikant under anestesi från  $4,8 \pm 0,4$  kPa (medel  $\pm$  SD) till  $9,1 \pm 1,6$  kPa (se figur 6,  $p < 0,001$ ,  $t=15-75$  min, envägs-ANOVA för beroende värden, post-hoc-test, Holm-Sidak,  $n=7$ )



Figur 6. Arteriellt partiellt syrgas- och koldioxidtryck (medel  $\pm$  SD) före, under och efter anestesi med sufentanil-midazolam,  $n=7$ . \* $p < 0,05$  jämfört med basalvärdet (0 min), Friedmans test med upprepade värden, Dunnets post-hoc-test. \*\* $p < 0,001$  jämfört med basalvärdet (0 min), envägs-ANOVA med upprepade värden, Holm-Sidak post-hoc-test.

## Kroppstemperatur

Medelvärden för kroppstemperaturen var  $39,0 \pm 0,8$  °C före induktion. Under anestesi var temperaturen signifikant sänkt vid 45, 55 respektive 60 min (se figur 7,  $p < 0,05$ , Friedmans variansanalys för upprepade mätningar, Dunnets post-hoc-test,  $n=8$ ).



Figur 7. Kroppstemperatur (medel  $\pm$  SD) före, under och efter anestesi med sufentanil-midazolam,  $n=8$ . \* $p < 0,05$  jämfört med basalvärdet (0 min), Friedmans variansanalys för upprepade mätningar, Dunnets post-hoc-test.

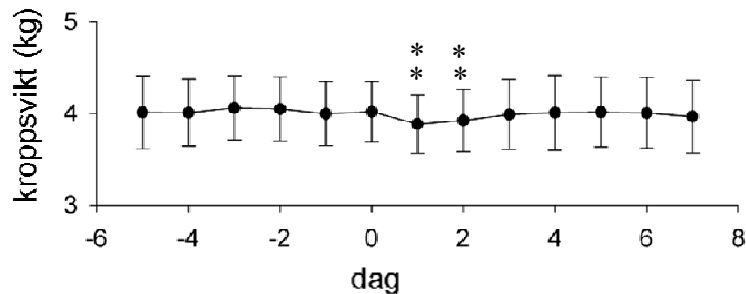
## Uppvakning

Tid till extubering och bröstläge efter att infusionen med sufentail-midazolam stängts av var  $5 \pm 3$  min (medel  $\pm$  SD,  $n=8$ ).

Tre av kaninerna var fortfarande somnolenta 30 min efter avslutad infusion och fick därför 1 ml naloxon subkutan, varpå de snabbt återhämtade sig. Alla kaniner vaknade utan komplikationer och kunde återföras till djuravdelningen. Inom kort var kaninerna återställda och började äta igen.

## Uppföljning

Under veckan som följde sågs inga avvikande beteenden hos kaninerna. Viktkurvan visar att kaninerna minskade signifikant i vikt under dag 1 och 2 efter anestesi, för att sedan öka igen (se figur 8,  $p<0,001$ , envägs-ANOVA för upprepade värden, Holm-Sidaks post-hoc test,  $n=8$ ).



Figur 8. Medelkroppsvikt ( $\pm$  SD) fem dagar före till sju dagar efter anestesi med sufentanil-midazolam (dag 0),  $n=8$ .  $^{**}p<0,001$  jämfört med dag 0, envägs-ANOVA för upprepade värden, Holm-Sidaks post-hoc test.

## DISKUSSION

### Induktion

Anestesi inducerades på mindre än 3 minuter och var av god kvalitet. Ingen excitation sågs och kaninerna var avslappnade. Ingen av kaninerna drabbades av apné och intuberingen var avklarad inom 9 minuter efter påbörjad induktion. Kaninerna intuberades blint, vilket är ett alternativ till intubering under sikt. På grund av kaninens trånga munhåla är det svårt att visualisera larynx och därför har tekniken med blind intubering utvecklats.

I en pilotstudie som föregick denna studie, utprovades två olika sedativa för premedicinering (Hypnorm® respektive medetomidin), av vilka medetomidin i låg dos (0,1 mg/kg subkutant) gav den bästa kvaliteten. Premedicinering med Hypnorm® gav upphov till kraftig apné och muskelstelhet under induktion.

Studier på gris har visat att det är fördelaktigt att inducera anestesi med en opioid genom att påbörja en opioidinfusion under någon minut för att därefter ge bolusdoser. På så sätt kan muskelstelhet undvikas (Smith & Swindle 2008).

### Dos

Jämfört med doserna av sufentanil och midazolam som gavs till hundar i Hellebrekers & Saps studie (1991), var doserna per kg kroppsvikt till kaninerna i denna studie mycket lägre. För underhåll krävdes 0,72 µg/kg/h sufentanil och 0,13 mg/kg/h midazolam, att jämföra med 3,0 µg/kg/h resp. 0,9 mg/kg/h i hundstudien. En faktor som kan förklara varför hundarna krävde högre doser kan vara de inte premedicerades. Kaninerna premedicerades med medetomidin, som har en kraftig anestesiparande effekt när det exempelvis ges före inhalationsanestesi (Meredith & Flecknell 2006). En ytterligare skillnad är att kaninerna inte utsattes för något kirurgiskt ingrepp. Vi simulerade kirurgisk stimulering genom att nypa kaninerna var femte minut, vilket inte kan jämföras med den massiva nociceptiva stimulering som laparaskopi medför. Kaninernas kroppsvikt är också något missvisande pga den höga caecumvikten (Harkness & Wagner 1995). Kaniner behöver inte fastas före anestesi, eftersom kräkning inte förekommer (Flecknell *et al* 1996).

### Andningsfrekvens

Även om induktionen inte inducerade apné, så sjönk andningsfrekvensen markant under hela anestesi och två kaniner behövde ventileras. Vi lät bli att mekaniskt ventilerar alla kaniner för att se om det var möjligt att uppnå kirurgisk anestesi med bibehållen andning, men våra data för andningsfrekvens och arteriellt koldioxidtryck visar på nödvändigheten av mekanisk ventilering vid denna anestesimetod. I hundstudien användes respirator under anestesi (Hellebrekers & Sap 1991).

### Hjärtfrekvens

Den basala hjärtfrekvensen var relativt låg, vilket förmodligen berodde på premedicineringen. Efter induktion steg medelfrekvensen från ca 140/min till ca 160/min. Opioider och benzodiazepiner orsakar dock normalt bradykardi, liksom

de flesta anestesimedel (Rang *et al* 2003). Orsaker till tachykardin kan ha varit hyperkarbi inducerad av andningsdepression, compensation för hypotension eller ett ytligt anestesidjup. En viss grad av tachykardi kan kompensera för en reduktion av cardiac output, men en alltför hög hjärtfrekvens har motsatt effekt och kräver åtgärd. På hund och katt rekommenderas behandling om frekvensen når ca 200 slag per minut (Tranquilli *et al* 2007).

## **Blodtryck**

Blodtrycket var före induktion  $69 \pm 6$  mm Hg, vilket var lägre än vad man i en telemetristudie uppmätte hos vakna kaniner (78-92 mm Hg, van den Buuse & Malpas 1997). I en annan studie med mätning i örats artär var dock medelartärtrycket på osederade kaniner jämförbart med resultaten från denna studie (65-75 mm Hg, Hedenqvist *et al* 2002). Under anestesi sjönk medelartärtrycket i denna studie från ca 70 mm Hg till ca 50 mm Hg, en sänkning med ca 30 %. I hundstudien (Hellebrekers & Sap 1991) sjönk medelartärtrycket aldrig under 65 mm Hg, vilket kan förklaras dels av att hundarna inte premedicerades, dels av att de genomgick kirurgi. På kaniner med nedsatt allmäntillstånd kan det vara lämpligt att inte premedicinera med sedativum. På kaniner som sövs med ketamin-xylazin eller ketamin-medetomidin har medelartärtryck kring 60 mm Hg rapporterats (Lipman *et al* 1990, Henke *et al* 2005) och medelartärtryck under 60 mm Hg bör undvikas, pga risk för ischemiska skador i ffa njurar (Tranquilli *et al* 2007). Trots att medelblodtrycket sjönk under 60 mm Hg i vår studie sågs inga komplikationer under veckan efter sövning. Ett sätt att öka blodtrycket är att ge intravenös infusion med kolloidala lösningar. En annan form av intravenös neuroleptanalgesi med midazolam-xylazin-alfentanil som beskrivits för kanin (Borkowski *et al* 1990) rapporterades sänka blodtrycket med 30-35 %, vilket var en av anledningarna till varför denna kombination inte rekommenderades.

## **Blodgaser**

Det arteriella syrgastrycket var före induktion lägre än normalt. Detta kan förklaras av premedicineringen med medetomidin, som är känt för att orsaka hypoxi (Harcourt-Brown 2002). Hypoxin beror sannolikt på att blodet cirkulerar så långsamt i vävnaderna att det kraftigt desatureras. Om lungalveolerna då endast innehåller samma syrgaskoncentration som vanlig luft hinner blodet inte syresättas till normal nivå då det passerar alveolerna. Under anestesi ökade det arteriella syrgastrycket till signifikant högre nivåer än före induktionen, vilket kan tillskrivas syrgastillförseln under anestesi. Kaninerna preoxygenerades inte före induktion eller intubering, vilket hade varit en fördel. Preoxygenering innebär att en hög koncentration av syrgas tillförs innan induktion av anestesi påbörjas. Om preoxygenering sker under tillräckligt lång tid maximeras syrgasreserverna i lungornas alveoler och blodkärl. Detta i sin tur gör att när underventilation väl uppstår finns reserver av tillgängligt syre att tillgå. Därmed fördröjs eller förhindras utveckling av hypoxemi, eftersom det dröjer längre tid innan det syre som är bundet till blodets hemoglobin måste utnyttjas (Nimmagadda *et al* 2001).

Det arteriella koldioxidtrycket var före induktion något lågt, vilket kan förklaras av att kaninerna hyperventilerade, trots premedicineringen. Under anestesi ökade koldioxidtrycket signifikant till hyperkapniska värden ( $>8$  kPa, Bryant 2010). Det signifikant höjda koldioxidtrycket kan härledas till koldioxidretention orsakad av

den hypoventilation som kunde observeras hos alla kaniner under anestesi. Hypoventilation leder till respiratorisk acidosis om den inte korrigeras. Allvarlig acidosis kan i sin tur leda till arytmier, myokarddepression och hjärtsvikt (Bryant 2010). Våra resultat visar att mekanisk ventilation är en nödvändighet med denna anestesi.

### **Uppvakning**

Kaninernas uppvakning var snabb och av god kvalitet hos fem av kaninerna. Tre kaniner var dock fortfarande somnolenta 30 minuter efter avslutad infusion. Dessa fick injektion med naloxon (opioidantagonist) och vaknade därefter snabbt. Detta tyder på en kvarvarande effekt av sufentanil, vilket inte var förväntat eftersom substansen normalt bryts ned snabbt. Serumhalter av midazolam-sufentanil var ännu inte analyserade när detta arbete slutfördes.

### **Slutsats**

Studien visar att sufentanil-midazolam kan användas för induktion och underhåll av intravenös anestesi på kanin, utan att orsaka apné eller excitation under induktion. Kombinationen orsakade dock kraftig andningsdepression och apné efter induktion, vilket gör mekanisk ventilation till en nödvändighet vid denna anestesiform. Dessutom rekommenderas intravenös vätsketerapi med kolloidal lösning, med anledning av den kraftiga blodtryckssänkning som kunde iaktas.



## LITTERATURFÖRTECKNING

- Borkowski, G.L., Danneman, P.J., Russell, G.B. & Lang, C.M. (1990). Evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New Zealand rabbits. *Lab. Anim. Sci.* 40, 270–276.
- Broadbent, D. C. (2006). *The Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities*. Diss. London: Royal Veterinary College, University of London.
- Bryant, S. (2010). *Anesthesia for Veterinary Technicians*. Iowa: Blackwell.
- Buuse, M., van den & Malpas, S. C. (1997). 24-Hour Recordings of Blood Pressure, Heart Rate and Behavioural Activity in Rabbits by Radio-Telemetry: Effects of Feeding and Hypertension. *Physiology & Behavior* 62(1), 83-89.
- FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations) Working Group on Health Monitoring of Rodent and Rabbit Colonies (2001). Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals* (2002), 36, 20–42.
- Flecknell P.A., Cruz I.J., Liles J. H. & Whelan G (1996). Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit; a comparison of the use of face-mask or an anaesthetic chamber, *Laboratory Animals*, 30, 67–74.
- Flecknell P. A. (2009). *Laboratory animal anaesthesia*, 3. uppl. London: Academic Press. ISBN 0-12-369376-4
- Fraser, M. & Girling, S. J. (2009). *Rabbit Medicine and Surgery for Veterinary Nurses*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Harcourt-Brown, F. (2002). *Textbook of rabbit medicine*. Oxford: Butterworth-Heinemann. (2002). ISBN 0-7506-4002-2.
- Harkness, J. E. & Wagner, J. E. (1995). *The biology and medicine of rabbits and rodents*. 4. uppl. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Hedenqvist, P. (2008). *Anaesthesia and analgesia for surgery in rabbits and rats: A comparison of the effects of different compounds*. Diss. Stockholm: Inst. för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet.
- Hedenqvist, P., Orr H.E, Roughan J. V., Antunes L. M. & Flecknell P. A. (2002). Anaesthesia with ketamine/medetomidine in the rabbit: influence of route of administration and the effect of combination with butorphanol. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 29, 14-19.
- Hellebrekers, L. J. & Sap, R. (1991). Sufentanil-Midazolam anaesthesia in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 18, 191-193.
- Hellebrekers L. J., de Boer E. J., van Zuylen M. A. & Vosmeer H. (1997). A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Laboratory Animals*, 31, 58-69.
- Henke, J., Astner, S., Brill, T., Eissner, B., Busch, R. & Erhardt, W. (2005). Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32, 261-70.
- Jordbruksverket (2009). *Användningen av försöksdjur i Sverige under 2008*. Dnr: 31-502/09. Stockholm: Jordbruksdepartementet.

- Lipman, N. S., Marini, R. P. & Erdman, S. E. (1990). A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. *Lab Anim Sci*, 40, 395-398.
- Lipman N. S., Marini R. P. & Flecknell P. A. (2008). Anesthesia and Analgesia in Rabbits. I: Fish, R. E., Brown, M. J., Danneman, P. J., Karas, A. Z. (red.) (2008). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2. uppl. New York: Academic Press, s 299-334.
- Läkemedelsindustriföreningen (LIF) (2010). FASS.se. LIF. Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/home/> [2010-10-25]
- Manimalis (2009). *Manimalisrapporten (2009)*. Stockholm: Manimalis.
- Marx T., Schmidt M., Schirmer U. & Reinelt H. (2000). Xenon anaesthesia. *Journal of the royal society of medicine*, 93, 513-517.
- Mason D. E. & Brown M. J. (1997), Monitoring of anaesthesia, i: *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*, (Kohn D. F., Wixson S. K., White W. J., Benson G. J., red). New York: Academic Press, 73-81.
- Matos M. A., Gonçalves R. R. & Araújo F. P. (2001). Experimental model for osteotomy in immature rabbit. *Acta Ortopédica Brasileira*, 9, 21-26. Citerar Nunamaker, D. M: Experimental model of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*, 355, 57-65, 1998.
- Meredith, A. & Flecknell, P. A. (2006). *BSAVA manual of rabbit medicine and surgery*. 2. uppl. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association. (2006).
- Nimmagadda U., Chiravuri S. D., Salem M. R., Joseph N. J., Wafai Y., Crystal G. J. & El-Orbany M. I. (2001). Preoxygenation with tidal volume and deep breathing techniques: the impact of duration of breathing and fresh gas flow. *Anesthesia & Analgesia*, 92, 1337-1341.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. & Moore, P.K. (2003). *Pharmacology*, 5. uppl. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Self, I. (2007). A basic approach to small mammal anaesthesia. *Irish Veterinary Journal*, 60, 94-100.
- Schmon, C. (2002). *Assessment and preparation of the surgical patient and the operating team*, Kap 12, p166 i *Textbook of small animal surgery*, Ed. Slatter D., Elsevier Health Sciences.
- Smith, A. C. & Swindle M. M. (2008). Anesthesia and analgesia in swine. I: Fish, R. E., Brown, M. J., Danneman, P. J., Karas, A. Z. (red.) (2008). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2. uppl. New York: Academic Press, s 413-440.
- Tranquilli W. J., Thurmon J. C. & Grimm K. A. (2007). *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, 4. uppl.. Ames, Iowa : Blackwell Publishing.
- Vogler G. A. (2008). Anesthesia Delivery Systems. I: Fish, R. E., Brown, M. J., Danneman, P. J., Karas, A. Z. (red.) (2008). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2. uppl. New York: Academic Press, s 127-167.