

# Val av protokoll vid immobilisering av noshörning



*Ann Orrsten*

*Uppsala  
2016*



# Val av protokoll vid immobilisering av noshörning

*Ann Orrsten*

**Handledare:** Görel Nyman, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Examinator:** Eva Tydén, Institutionen för medicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2016:64

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

**Nyckelord:** immobilisering, noshörning, andningsdepression

**Key words:** immobilization, rhinoceros, respiratory depression

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper



## **Innehållsförteckning**

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>1</b>
<b>Summary</b> .....	<b>2</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>3</b>
<b>Material och metod</b> .....	<b>4</b>
<b>Litteraturoversikt</b> .....	<b>5</b>
<b>Bakgrund</b> .....	<b>5</b>
<b>Noshörningar</b> .....	<b>5</b>
<b>Använda substanser; verkningsmekanismer, önskade effekter och antidoter</b> .....	<b>6</b>
Opioider och opioidantagonister .....	7
Lugnande och sederande.....	9
<b>Val av protokoll</b> .....	<b>10</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>13</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>15</b>



## **SAMMANFATTNING**

Det finns en rad olika anledningar till att söva vilda noshörningar, vare sig det är i fält eller i tillfälliga inhägnader. Det kan vara fråga om bevarandeinsatser som avhorning eller chipmärkning, avlägsnande av snaror, öronmärkning eller att förse djuret med radiosändare. Oavsett varför det behöver hanteras ställer det stora krav på säkerhet för såväl djuret som människorna runtomkring.

Det vanligaste sättet att komma nära och kunna utföra insatserna är att med hjälp av ett injektionsgevär, s.k. darting, administrera en läkemedelssubstans och på så vis immobilisera noshörningen. De substanser som oftast används är potenta opioider som även i så små doser som får plats i en pil har förmåga att immobilisera så pass stora djur som noshörningar. Opioiderna blandas oftast med lugnande och sederande substanser för att genom synergieffekter kunna minska doserna av respektive substans. Detta görs dels för att få en balanserad immobilisering, dels för att undvika eller i varje fall minska icke önskvärda bieffekter som andningsdepression och muskelspasmer.

I denna litteraturöversikt har studerats vilka önskade och icke önskade effekter de olika substanserna har, hur de bäst kan kombineras för att minska biverkningarna, samt vilka andra åtgärder som kan vidtas för att underlätta och göra immobiliseringen säkrare, som t.ex. att ge syre eller ändra positionen hos djuret. Studier som har gjorts visar att en kombination av att administrera en partiell antidot i form av butorfanol (en mixad opioidagonist/antagonist) tillsammans med administrering av syre efter immobilisering med etorfin och azaperon är det bästa alternativet för att i alla fall delvis kunna reversera andningsdepression och problem med syresättning.

Eftersom de två olika underarter av noshörning som arbetet fokuserar på - trubbnoshörning och spetsnoshörning - har både olika temperament och fysik samt reagerar olika på läkemedelssubstanser har även en översiktlig genomgång över skillnader och likheter mellan arterna gjorts. Vidare redovisas hur dessa skillnader avspeglas i det val av substanser, administrationssätt och övriga åtgärder som utgör det så kallade immobiliseringsprotokollet.

## **SUMMARY**

There are a number of different reasons as to why a wild rhinoceros needs to be immobilized, be it in a free ranging situation or a boma. It might be a question of conservation measures such as dehorning or micro chipping, removal of snares, earmarking or radio collaring. Regardless of why the animal needs to be handled, the demand of safety for the animal as well as the handlers is high. The most commonly used method to be able to safely get close to and carry out the procedures is chemical immobilization, using a dart gun from a distance. The drugs of choice are potent opioids that can immobilize even animals as large as the rhinos with very low doses that will fit in a dart. The opioid is usually mixed with sedatives or tranquilizers in order to use the synergetic effects to be able to lower the doses of each substance. This is done partly to get a balanced immobilization, partly to avoid, or at least lessen, unwanted side effects such as respiratory depression or muscle spasms.

This review has focused on the desired and undesired effects of the different drugs, how they can best be combined to counteract the side effects as well as on other methods like oxygen insufflation or changing the recumbency of the animal in order to alleviate and make the immobilization as safe as possible. Studies have shown that administering a partial antidote such as butorphanol together with oxygen insufflation after the immobilization with etorphine and azaperone provides the best results as far as alleviating respiratory depression and improving oxygen saturation.

The two subspecies of rhinoceros this review focuses on – white and black rhinoceros – are very different both regarding physiology and temperament as well as how they react to drugs. Therefore there is also a description of the similarities and differences between the species and how this will reflect on the choice of drugs, way of administration and other measures that together form the immobilization protocol.



## INLEDNING

Med ett flera ton tungt och vilt djur ställs man inför en krävande uppgift om djuret ska flyttas, behandlas eller man av någon annan anledning behöver komma i närkontakt med djuret. Noshörningar ställer bokstavligen saken på sin spets med sina horn och, framför allt spetsnoshörningens, temperament. Att immobilisera en noshörning i det vilda är trots allt ofta nödvändigt för att genomföra olika åtgärder som avhorning för att förhindra tjuvjakt, ta bort snaror, öronmärkning, chippning, applicering av sändarhalsband eller omlokalisering till säkrare områden (Radcliffe & Morkel, 2014).

För att kunna hantera djuret görs oftast en farmakologisk/kemisk immobilisering, vilket innebär att göra ett djur kraftigt lugnat, orörligt eller medvetslöst med hjälp av läkemedel, för att kunna hantera det säkert och utan fara för de personer som behandlar djuret (Lundin, 2011). Detta innebär att djuret inte nödvändigtvis är helt sövt under immobiliseringen och kan alltså störas av höga ljud eller stark smärta, beroende på vilka substanser som använts vid immobiliseringen. Det är ett sammanhängande spektrum från analgesi, lugnande, sederande, immobilisering och slutligen anestesi och det är inte alltid tydligt exakt var på skalan djuret befinner sig eftersom samma substans kan användas för flera olika syften (Fowler & Mikota, 2008).

Det finns ett antal olika läkemedelssubstanser som kan användas i olika kombinationer – olika så kallade protokoll - och med olika syften, och valet är ofta personligt, baserat på erfarenhet hos den ansvariga veterinären eller viltfångaren. De läkemedel som ofta kombineras är en så kallad ”knock down” substans, det vill säga den substans som ger den immobiliserande effekten, ofta så att djuret faller ihop, med en lugnande eller sederande substans för att förstärka effekten, kunna minska doserna och få en balanserad immobilisering som passar situationen och djuret. Det vanligaste sättet immobilisera är med hjälp av ett injektionsgevä, s.k. darting.

Skillnaden mellan hur en trubbnoshörning och en spetsnoshörning reagerar på såväl olika läkemedel som på omgivning och position under sövningen är större än vad man kan tro, liksom hur den miljö djuret befinner sig i påverkar doser och val av såväl immobiliserande läkemedel som sederande och lugnande substanser i olika kombinationer.

En mängd faktorer ligger till grund för hur valet av immobiliserande substanser görs, inte minst de fysiologiska effekterna som läkemedlen har, varför sammanställningen inleds med en genomgång av de olika substanserna och dess verkningsmekanismer och effekter.

Huvudproblemet när man immobiliserar en noshörning, särskilt trubbnoshörning, är läkemedlens effekt på andningen. Läkemedlen har även andra biverkningar och frågeställningarna som avses besvaras är hur olika protokoll - alltså val av substanser, administreringsätt och positionering av djuret - kan påverka en del av dessa icke önskvärda effekter. I detta kommer olika situationer och artskillnader att beaktas. Frågeställningen är begränsad till immobilisering och de åtgärder som kan utföras då, som att ta bort snaror och öronmärka djuren, medan större kirurgiska ingrepp som kräver full anestesi inte omfattas.

## **MATERIAL OCH METOD**

Artiklar som ligger till grund för sammanställningen har sökts i Web of Science, Proquest, Medline, Zoo wildlife journal samt On line library, samt referenser från manualen Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia. Utöver denna manual ligger även manualen Chemical and Physical Restraint of Wild Animals till grund för arbetet.

För att få mer praktiskt erfarenhet har jag även deltagit i The Malilangwe Course on Chemical and Physical Restraint of African Wildlife, en kurs som hålls årligen i Zimbabwe och som organiseras av Zimbabwe Wildlife Veterinary Trust (ZWVT) tillsammans med Government Veterinary Services (GVS) Wildlife Unit. Kursen är obligatorisk för veterinärer och icke-veterinärer som arbetar med immobilisering av vilda djur i Zimbabwe.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Bakgrund

När ett vilt djur ska hanteras krävs att detta kan göras på ett sätt som är säkert för såväl den eller de som ska hantera djuret som för djuret självt. En avvägning av hur djupt det är önskvärt att djuret ska vara sövt måste göras gentemot vilka biverkningar läkemedelssubstanserna har, hur djuret ska vara positionerat och vad som ska kunna åstadkommas med djuret. Högre doser av ett läkemedel ger oftast även fler oönskade effekter och kan till och med leda till att djuret dör. För låga doser gör istället hanteringen farlig.

För att få en balanserad immobilisering är det därför viktigt att fundera över olika blandningar av läkemedel, vilka doser som ska ges och hur det ska administreras; man väljer ett så kallat anesthesi- eller immobiliseringsprotokoll. Genom att blanda olika substanser går det dels att använda lägre doser på grund av synergieffekten och på så sätt minska oönskade effekter, dels kan de olika substanserna påverka symtomen/effekterna direkt och minska dem på sådant sätt.

Sammanställningen handlar främst om vilda noshörningar, antingen i fält eller i en tillfällig inhägnad, varför administreringen behöver göras på avstånd, oftast med ett injektionsgevär där en pil med de olika substanserna avfyras. Valet av läkemedel kommer därför även att avgöras av hur stora volymer som krävs. Opioider är så potenta att en ytterst liten mängd räcker för att immobilisera även ett stort djur som en noshörning, varför det är ”the drug of choice” i de här sammanhangen.

### Noshörningar

Noshörningar tillhör familjen *Rhinocerotidae* och är ett uddatåigt hovdjur. Det finns fem olika underarter, där samtliga är utrotningshotade på grund av tjuvjakt och minskat habitat. Underarterna är trubbnoshörning (vit noshörning, *Ceratotherium simum*), spetsnoshörning (svart noshörning, *Diceros bicornis*), indisk pansarnoshörning (*Rhinoceros unicornis*), javanoshörning (*Rhinoceros sondaicus*) samt sumatranoshörning (*Dicerorhinus sumatrensis*) (Hall, 2015). Trubb- och spetsnoshörning finns i Afrika och är de arter som detta arbete kommer att fokusera på.

Noshörningar är herbivorer och grovtarmsjäsare – där trubbnoshörningen framförallt är gräsätare medan spetsnoshörningen livnär sig på buskar och blad, vilket förklarar de olika utseendena på överläppen hos de respektive arterna och som gett dem deras namn. Huden kan vara upp till 5 cm tjock, vilket naturligtvis är en utmaning när det gäller att söva djuret. De eftertraktade hornen består av keratin och är enbart fästa vid huden, inte vid skallbenet. Spetsnoshörningen är betydligt mindre i storlek än trubbnoshörningen – ca 800 – 1350 kg jämfört med 1800 – 2200 kg (Hall, 2015).

De båda arterna skiljer sig inte bara åt i storlek och typ av föda, utan även i temperament, beteende och hur de reagerar på läkemedel. Trubbnoshörningen är lugnare i det vilda medan spetsnoshörningen är välkänd för sin aggressivitet och försöker ofta få tag på och förstöra det som gör ont vilket gör att den lätt skadar sig. Då en vild noshörning fångas in och placeras i en inhägnad är däremot trubbnoshörningen mer orolig och stressad och det kan ta upp till 6 veckor innan den vänjer sig vid sin omgivning. Under tiden kan det vara svårt att få den att

äta och att hantera den. Det kan till och med bli aktuellt att släppa ut den om den vägrar äta. Spetsnoshörningen finner sig däremot ofta fortare i situationen och börjar snabbt äta. Vissa individer kan däremot behålla sin aggressivitet vilket innebär att en individanpassning av hanteringen blir mer aktuell för spetsnoshörningen än trubbnoshörningen (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012).

Trubbnoshörningar är mindre tåliga än spetsnoshörningar för effekterna av opioiderna som används vid immobilisering, med en ökad risk för andningsdepression med syrebrist och andra komplikationer som följd. Alfa2-agonister, som ofta används i kombination med opioiderna, kan förvärra såväl andningsdepressionen som gasutbytet. Även den högre vikten och kroppsmassan påverkar det sövda djuret med ökat tryck på de underliggande kroppsdelarna och reducerad cirkulation (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012).

Andningsdepression och hypoxemi är inte ett lika stort problem hos spetsnoshörningen. De reagerar ofta med ett snabbare uppvaknande på antidoter, och är mindre sederade på mixade antagonist/agonister än vad en trubbnoshörning är. Spetsnoshörningar är vidare känsligare än trubbnoshörningar för muskelskador som kan uppkomma i bröstläge med tryck på benen (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012).

### **Använda substanser; verkningsmekanismer, önskade effekter och antidoter**

Generellt måste sägas att man ska vara klar över varför djuret ska sövas eftersom detta kan komma att påverka valet av läkemedel och vilka kombinationer som väljs. För hovdjur används oftast opioider (etorfin och thiafentanil) tillsammans med ett lugnande medel (neuroleptika som azaperon) (Boardman *et al.*, 2014) och ett absorptionsförstärkande enzym (hyaluronidas) (Mpanduji *et al.*, 2012). Sederande substanser – alfa2-agonister (xylazine, detomidin och framför allt medetomidin) eller bensodiazepiner (diazepam eller midazolam) kan också användas. Som iterering används ofta cyklohexylamin som t.ex. ketamin. (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012)

För att balansera graden av sövning och för att minska sidoeffekterna kan partiella antagonist till opioiderna användas (t.ex. butorfanol) och en fullständig reversering för uppvaknande görs med en fullständig antagonist som naltrexon eller en partiell som diprenorfin (Miller *et al.*, 2013).

De substanser vi tittar närmare på här är de som företrädesvis används vid för att initiera och häva immobiliseringen, alltså opioider och deras antagonist samt lugnande/sederande läkemedel.

## Opioider och opioidantagonister

### Verkningsmekanism

Opioider är en grupp substanser som har en morfinliknande effekt och binder till kroppens opioidreceptorer där de utövar samma effekt, men kraftigare, än vad kroppens egna substanser som t.ex. endorfin skulle ha gjort (*Opioid*, 2015). De har förutom en sövande effekt en starkt analgetisk effekt och ger alltså såväl oförmåga att röra sig som smärtlindring. Opioidreceptorerna finns framförallt i centrala nervsystemet (CNS) samt den gastrointestinala trakten (GI) hos ryggradsdjur (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012).

Substanser som används vid immobilisering hindrar nervöverföring och stör centrala nervsystemet. Opioider gör alltså detta genom att binda till olika opioidreceptorer. Opioiderna öppnar kaliumkanaler (vilket orsakar hyperpolarisation) och hindrar spänningsberoende kalciumkanaler från att öppnas (vilket inhiberar utsläpp av transmittorsubstans). Totalt sett är effekten därmed inhibitorisk på cellnivå. Alla fyra typer av receptorer ger en liknande effekt på cellnivå, men deras fördelning i CNS ger upphov till olika svar beroende på vilken receptor som aktiveras (Rang & Dale, 2012).

Receptorerna och deras huvudsakliga effekter ses i följande tabell (Rang *et al.*, 2016)

	My	Delta	Kappa	NOPr
<b>Analgesi</b>				
Supraspinal	+++	-?	-	Antiopioid
Spinal	++	++	+	++
Perifer	++	-	++	-
<b>Andningsdepression</b>	+++	++	-	-
<b>Minskad GI motilitet</b>	++	++	+	-
<b>Sedering</b>	++	-	++	-
<b>Katakonisk anestesi</b>	-	-	-	++
<b>Eufori</b>	+++	-	-	-
<b>Dysfori &amp; Hallucinationer</b>	-	-	+++	-

De olika opioiderna har olika specificitet och affinitet för de olika receptorerna och kan agera som agonister eller partiella agonister på en typ av receptor och antagonist eller partiell antagonist på andra typer. Det är således en mycket komplex farmakologisk verkan och effekt, där vi här försöker hålla oss till några enklare grunder. Det finns fyra olika kategorier av opioider:

1. Fullständiga agonister; binder till och aktiverar receptorer. Här återfinns bl.a. etorfin Dessa har ofta hög affinitet för my – som ger analgesi men även andningsdepression - och lägre för delta och kappa.
2. Partiella agonister; binder också till och aktiverar receptorer, men ger inte maximal respons.
3. Mixade agonister – antagonist; kombinerar t.ex. agonism på kappa-receptorn med antagonism på my-receptorn. Butorfanol är en sådan mixad agonist – antagonist. När

den används själv fungerar den som en ”mildare”/partiell agonist, medan den tillsammans med en agonist som etorfin fungerar som en antagonist och kan milda effekterna av etorfinet (Dr Michelle Miller, pers. medd. februari 2016). Även diprenorfin som ges som antidot till etorfin hör till denna kategori

4. Antagonister; ger ingen effekt själva men blockerar effekten av opiodierna. Det viktigaste exemplet här är naltrexon som ges som antidot vid immobilisering

*(Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition., 2012; Rang & Dale, 2012)*

För noshörningar har den potenta opioiden etorfin dominerat användningen under de senaste 40 åren (Radcliffe & Morkel, 2014). Etorfin är en halvsyntetisk opioid som har en analgetisk effekt som är 1000-3000 gånger per potent än morfin, som är den substans som ursprungligen utvanns från opiumvallmo (PORTAS, 2004). Den starka potensen gör att en mycket liten mängd kan användas och därmed få plats i en pil, vilket tillsammans med den snabba induktionen och möjligheten att reversera med en antagonist anses uppväga de negativa effekter substansen har (*Etorphine*, 2016).

### **Effekter**

Den önskade effekten av opioiden är alltså smärtlindring, sedering och immobilisering. Med de höga doser som används i fält för att få en snabb och säker induktion följer dock en rad allvarliga bieffekter som andningsdepression med efterföljande hypoxi (syrebrist i kroppens vävnader), hyperkapni (för hög koncentration av löst koldioxid i blodet), och acidosis (för lågt pH i blodet på grund av att djuret inte ventilerar ut koldioxid) samt hypertension (högt blodtryck) och takykardi (för hög hjärtfrekvens) (Heard, 1992; Bush, 2004; Haw *et al.*, 2015).

Andningsdepressionen beror på att opioiderna påverkar centrala kemoreceptorer i hjärnstammen som känner av koldioxidhalter och normalt ska öka andningshastighet och andningsdjup då koldioxidhalten ökar. Då dessa receptorer blockeras av opiodierna leder det till en andningsdepression (Rang & Dale, 2012). De perifera kemoreceptorerna i halspulsådern samt aortabågen som känner av syretensionen påverkas också på så sätt att de träder in först vid en ännu lägre syrenivå än vad de normalt skulle ha gjort (Pattinson, 2008; Dr Peter Buss, 2016).

Andra vanliga oönskade effekter, särskilt för trubbnoshörning, är muskelstelhet, skakningar och fåktande med ben (Radcliffe & Morkel, 2014).

Etorfin har setts ge hypertension hos trubbnoshörningar. Någon specifik mekanism har inte kunnat identifieras men mycket tyder på att takykardi, perifer vasokonstriktion eller ökat sympatikuspåslag (på grund av antingen syrebristen, att noshörningen jagats innan den immobiliserades eller läkemedelseffekter) är möjliga anledningar till ett högt blodtryck (Heard *et al.*, 1992; Haw *et al.*, 2015).

För spetsnoshörning är som sagt effekterna mindre vad gäller andningsdepression. Däremot reagerar de ofta excitatoriskt vid induktion med etorfin, särskilt vid administrering på avstånd i zoomiljöer (Radcliffe & Morkel, 2014).

Ett gemensamt problem är nedsatt motilitet i mag-tarmkanalen vilket kan orsaka gasfyllda tarmar, som i sin tur kan trycka på diafragman och lungor och därmed ytterligare öka andningsdepressionen. Särskilt trubbnoshörningens storlek och stora mag-tarmkanal tillsammans med ökad muskeltonus anses vara faktorer som påverkar andningen negativt då djuret är liggande (Fahlman *et al.*, 2004; Haw *et al.*, 2015).

För att fullständigt reversera immobiliseringen används alltså en antagonist. Etorfin säljs visserligen tillsammans med diprenorfin, men då detta är en mixad agonist/antagonist kan en viss sederande effekt kvarstå, vilket innebär att även om djuret verkar fullständigt vaket kan reflexer och reaktioner vara försämrade, vilket naturligtvis inte är önskvärt för ett djur i det vilda. Då halveringstiden för diprenorfin är kort kan djuret också immobiliseras på nytt då antidoten metaboliserats. Vill man kunna hantera noshörningen och t.ex. leda den in i en transportbur är det däremot ett bra val om fortsatt övervakning sker. Istället används i de fallen djuret kommer väckas i fält oftast naltrexon som är en fullständig antagonist och helt reverserar effekten av etorfin. Den har också en längre halveringstid och någon återimmobilisering har inte setts (PORTAS, 2004)

### **Lugnande och sederande**

#### *Butyrofenoner/Dopaminantagonister - azaperon*

Azaperon ger en lugnande effekt, långsammare slaghastighet på hjärtat, ökad andningshastighet och hindrar kräkning. Det agerar genom att förhindra adrenerg nervöverföring i centrala och perifera nervsystemet. Sidoeffekter är katalepsi och andra extrapyramidala symtom som tuggande rörelser, bakåtvänt huvud samt s.k. ”star gazing”. För vissa arter är dessa sidoeffekter uttalade. Den ger även vasodilatation genom en antagonistisk effekt på  $\alpha_1$ -receptorer i kärlbädden (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012). Detta är en positiv effekt då den används tillsammans med opioider, eftersom hypertensionen som opioiden orsakat kan minskas. Azaperon kan även minska andningsdepressionen orsakad av etorfinet (PORTAS, 2004).

Det finns inte någon antidot till azaperon, vilket måste tas hänsyn till då det ges till ett djur som vaknar i det vilda och därför inte bör vara påverkat. Det finns inte heller något dos-effekt samband, varför en högre dos inte ger en högre effekt utan bara mer biverkningar (Dr Richard Burroughs, 2016).

#### *GABA-agonister - Bensodiazepiner*

Bensodiazepiner agerar på GABA-receptorer som medierar inhibitorisk transmission i CNS. De förstärker effekten av neurotransmittorn GABA dels genom att öka affiniteten för GABA, dels genom att öppna kloridkanaler som ger en hyperpolarisering av nervcellen.

Förutom en lugnande effekt ger bensodiazepinerna muskelavslappning, motverkar kramper och kan ge amnesi – minnesförlust – samtliga effekter som är önskvärda vid immobilisering (Rang & Dale, 2012).

De preparat som används är diazepam, zolazepam och midazolam. Diazepam kan vara starkt vävnadsretande vid intramuskulär administrering och det är oftast midazolam som rekommenderas utöver etorfin, även om försiktighet bör iakttas då den skulle kunna förvärra andningsdepressionen (PORTAS, 2004; *Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012; Radcliffe & Morkel, 2014).

En fördel med dessa läkemedel är att de kan reverseras med flumazenil som fungerar som en antagonist.

### *Alfa2-agonister*

Dessa substanser agerar på alfa2-receptorer både pre- och postsynaptiskt och minskar frisättning av noradrenalin. De ger förutom sedering även muskelrelaxation. De orsakar dessutom bradykardi och hypotension, efter en initial hypertension, vilket i sig är en negativ sideeffekt men kan balansera takykardin och hypertensionen hos opioiderna. De påverkar dock andningen negativt, minskar motiliteten i mag-tarmkanalen, samt stör temperaturreglering (Radcliffe & Morkel, 2014).

De preparat som framförallt används är Xylazine (särskilt tidigare), detomidin (vanligast för vilda noshörningar) och medetomidin (används främst för inhägnade noshörningar)

Alfa2-agonisterna kan reverseras med en alfa2-antagonist som atipamezol eller yohimbin. Eftersom antidoter finns används substanserna ofta för vilda, frigående djur.

(Kock *et al.*, 1995; *Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012; Radcliffe & Morkel, 2014)

## **Val av protokoll**

### *Andning, syresättning och ventilation*

Etorfin blandas ofta med en alfa2-agonist för en balanserad anestesi (Kock *et al.*, 1995). Eftersom alfa2-agonisterna förvärrar andningsdepression och hypotension och dessutom medverkar till uttorkning och förändrar djurens termoregulering så bör de användas med försiktighet (Radcliffe & Morkel, 2014).

Olika tekniker används för att underlätta den negativa påverkan på andningen som såväl opioider som alfa2-agonister har, som t.ex:

- användning av partiella agonist-antagonister,
- användning av andningsstimulerande medel som doxapram,
- tillförsel av syre eller
- inblandning av blandade agonist-antagonister tillsammans med de mer potenta fullständiga agonisterna för att påverka receptoreffekten.

(Kock *et al.*, 1995; Radcliffe *et al.*, 2000; Bush *et al.*, 2004)

Förutom försämrad ventilation ger opioiderna som sagt även hypertension (Heard *et al.* 1992; Kock *et al.* 1995; LeBlanc *et al.* 1987). För att minska detta används ofta azaperon i



blandningen till noshörningar och agerar genom att blockera vasokonstriktionen/ge vasodilatation genom en antagonistisk effekt på alfa<sub>1</sub>-receptorer i kärlbädden, azaperon används också för att öka sederingen och därmed kunna sänka opioiddosen (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012; Haw *et al.*, 2015). (Burroughs *et al.* 2012).

I en studie på inhägnade trubbnoshörningar undersöktes vilken effekt en kombination av butorfanol (en antagonist på my-receptorn) istället för etorfin tillsammans med azaperon hade på andning och syresättning hos inhägnade trubbnoshörningar. Studien jämförde hjärtfrekvens, andningsfrekvens och syresättning av hemoglobin med andra publicerade protokoll för trubbnoshörningar. Studien visade på lägre grad av andningsdepression och bättre syresättning jämfört med andra studier (Radcliffe *et al.*, 2000)

En annan metod som har prövats för att komma tillrätta med dålig ventilation, hypoxemi och acidosis (metabol och respiratorisk) är tillsättning av butorfanol redan i den immobiliserande blandningen i pilen, tillsammans med etorfin. En undersökning gjordes där vilda noshörningar i fält immobiliserades från helikopter. Hälften, en s.k. kontrollgrupp, erhöll etorfin, azaperon, detomidin och hyaluronidas intramuskulärt medan den andra hälften fick samma blandning med butorfanol tillsatt. Båda grupperna visade tecken på såväl metabol som respiratorisk acidosis, hyperkapni och hypoxemi. Däremot var såväl partiellt syretryck som alveolär-arteriell gradient avsevärt bättre i kontrollgruppen, alltså den grupp som inte fick butorfanol. Likaså var syremättnaden bättre, men enbart då noshörningen var placerad i sidoläge. Båda grupperna förbättrade syrenivåerna vid placering i bröstläge. Induktionstiden var ungefär densamma för båda grupperna men djuren som fått butorfanol sprang kortare sträckor efter att de injicerats. Att ge butorfanol hade således ingen positiv effekt vad gällde ventilation, snarare tvärtom, men det kan ändå vara av värde för att upprätthålla syra-bas balansen och undvika s.k. capture myopathy (ett syndrom som leder till döden hos djur som stressats) (Wenger *et al.*, 2007).

I en undersökning (Bush *et al.*, 2004) studerades effekten av att ge syre via trachealintubering på sövda trubbnoshörningar. Det som sågs var att arteriell syremättnad (SaO<sub>2</sub>) och partiellt syretryck (PaO<sub>2</sub>) ökade medan pH i blodet och partiellt koldioxidtryck förblev oförändrade. Syresättningen förbättrades således medan hyperkapni och acidosis inte kunde korrigeras genom att tillföra syre.

I en annan studie (Haw *et al.*, 2015) undersöktes och utvärderades effekten av att dels tillföra syre, dels ge butorfanol intravenöst i början av immobiliseringen. En liknande studie på inhägnade trubbnoshörningar hade tidigare visat att detta protokoll helt korrigerade hypoxemin som orsakats av immobilisering. Det fungerade också bättre än enbart Butorfanol eller enbart tillförsel av syre (Haw *et al.*, 2014). Den senare studien utfördes istället på noshörningar med kardiorespiratorisk nedsättning i det fria för att se om kombinationen av syre och butorfanol hade samma effekt där, trots de större påfrestningar som en sådan immobilisering medför i form av stress, att djuret har jagats av helikopter innan sövning och svårare att kontrollera temperatur och miljön i övrigt. Vid sövning i fält är det även svårare att ge exakta doser i förhållande till vikt, och högre doser ges generellt. Värt att notera är också noshörningarna i fält hade en bättre andningshastighet och andningsvolym och därmed

en mindre förhöjning av koldioxidnivåerna än de inhägnade, sannolikt som en konsekvens av att ha sprungit innan sövningen. Trots de bättre koldioxidnivåerna visade de värre acidemi, vilket sannolikt tyder på att det även var fråga om en metabolisk acidosis. Det visade sig att protokollet förbättrade såväl syresättning, som minskade hyperkapni och acidemi även om det inte helt korrigerade obalanserna såsom hos de inhägnade noshörningarna. Trots de större påfrestningar som fältimmobilisering medför visade sig detta protokoll således vara överlägset andra tekniker för att komma tillrätta med hypoxemin och göra immobiliseringen säkrare (Haw *et al.*, 2015)

För spetsnoshörning är som sagt effekterna mindre vad gäller andningsdepression. Däremot reagerar de ofta excitatoriskt vid induktion med etorfin (Radcliffe & Morkel, 2014). Eftersom de ofta återfinns i en miljö med tätare vegetation och oländigare terräng är det viktigt att få en snabb "knock down" effekt. Högre doser opioid tillsammans med absorptionsförstärkande hylauronidas används därför. De reagerar ofta med ett plötsligt uppvaknande på även partiella antidoter och det är därför inte att rekommendera att ge t.ex. en partiell antagonist för att förbättra gasutbyte på det sätt som görs på en trubbnoshörning. Djuret då kan vakna helt och komma på fötter och potentiellt vara aggressiva, därför rekommenderas ofta istället tillförsel av syrgas för att understödja syresättningen (*Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.*, 2012).

Ytterligare ett sätt att förbättra andning och syresättning är att ändra positioneringen av djuret. Hos olika arter verkar bröstläge respektive sidoläge påverka djuret på olika sätt, och i en studie gjordes försök för att se hur läget påverkar noshörningar. I det aktuella fallet gjordes studierna på spetsnoshörningar. Resultaten visade på något förbättrad syresättning i bröstläge, och tydde även på att det alveolära döda utrymmet var mindre. Däremot var sidoläge bättre för att minska nivåerna av mjölksyra. Ytterligare studier skulle krävas för att se om effekten av läget har effekt även om någon reverserande antagonist inte hade getts djuren, vilket gjorts i studien. En definitiv rekommendation kring vilket läge som är att föredra skulle också kräva fler studier på större antal djur, där även perfusionstryck och syreleverans till komprimerade muskler mäts (Morkel *et al.*, 2010)

### *Muskelproblem*

Andra vanliga oönskade effekter, särskilt för trubbnoshörning, är muskelstelhet, skakningar och fåktande med ben. Dessa effekter kan förebyggas med sederande eller lugnande medel som premedicinering eller en del i den cocktail som ges vid darten (Radcliffe & Morkel, 2014). Inom viltmedicinen används bensodiazepiner ibland tillsammans med opioiden för att ge en balanserad anestesi, med framför allt bättre muskelrelaxering (Kock *et al.*, 1995).

Hos spetsnoshörning är det även ett problem med myopati efter immobilisering. Denna karaktäriseras av att noshörningen blir sittande som en hund och kan oftast inte hävas. Orsakerna till myopatin är flera; djuret har tagit ut sig under jakten, dosen av läkemedel har inte varit tillräcklig, opioiden har inte reverserats fullständigt eller så har djuret hindrats från att resa sig från liggande, t.ex. då uppvaknandet skett i en transportbur (Morkel *et al.*, 2010).

Genom att placera djuret i sidoläge kan negativ påverkan på cirkulation till extremiteter undvikas, men ökar däremot sviktande syresättning (Heard *et al.*, 1992). För

trubbnoshörningar som ofta fäktar med benen rekommenderas positionering i bröstläge till dess att djuret helt slappnat av, medan spetsnoshörningar bör börja i sidoläge för att underlätta syresättning av benmusklerna, samt borttransport av koldioxid - särskilt då musklerna kan vara uttröttade efter att djuret jagats. Därefter kan ändrad positionering till bröst- respektive sidoläge göras. (Radcliffe & Morkel, 2014). Vid kursen i Malilangwe användes den senare metoden även på trubbnoshörning.

## DISKUSSION

Som ovan redovisats immobiliseras ofta viltlevande trubbnoshörningar med den potenta opioiden etorfin, tillsammans med det lugnande medlet azaperon. De huvudsakliga problemen handlar om andningsdepression och därmed försämrad syresättning, gasutbyte och acidosis, samt takykardi. Hypoventilationen har försökt lösas på några olika sätt, bl.a. genom partiella antagonister, syretillförsel och även andningsstimulerande medel som doxapram; samtliga med begränsad och varierande framgång (Buss *et al.*, 2015).

Inledningsvis kan konstateras att inget av protokollen helt har lyckats häva de problem som är associerade med andningsdepression. Att enbart ge syre ökar visserligen de uppmätta syresättningsnivåerna, men eftersom koldioxidnivåerna inte har påverkats finns anledning att anta att gasutbytet ändå inte har optimerats. Åtgärden förbättrar syresättning men inte metabolisk acidosis eller höga halter koldioxid. Inte heller att ge Butorfanol tillsammans med etorfin och azaperon direkt i pilen vid immobilisering har haft någon positiv effekt, snarare en negativ. En förbättring jämfört med andra protokoll sågs då etorfin helt byttes mot Butorfanol, men studien var begränsad till inhägnade trubbnoshörningar vilket är viktigt att notera då vilda och/eller spetsnoshörningar sannolikt reagerar annorlunda vad gäller själva immobiliseringen.

Det som visats ha gett bäst effekt är kombinationen av en dos av den mixade agonist/antagonisten butorfanol tillsammans med tillförsel av syre. Hos inhägnade trubbnoshörningar lyckades detta protokoll nästan helt häva gasutbytesrubbingarna, medan det hos frilevande trubbnoshörningar i alla fall avsevärt förbättrade problemen med syresättning och andning. Inget protokoll har helt och hållet lyckats uppnå normala nivåer hos frilevande trubbnoshörningar, vilket naturligtvis är ett problem, då det kan finnas långsiktiga effekter även om djuret överlever den aktuella immobiliseringen.

Ytterligare ett sätt att hantera andning och ventilation är att ändra läget på djuret. Enligt litteraturen verkar det vara ha en positiv effekt att lägga djuret i bröstläge, men denna positionering är istället negativ för cirkulation i benen. Lösningen är sannolikt, som jag tolkar det, att ändra läge under tiden för immobiliseringen.

Även vid reversering behöver överväganden göras; ska djuret återgå till det vilda direkt? Ska det hanteras ytterligare? Kan övervakning ske? Genom att välja en total antagonist som naltrexon kan noshörningen väckas helt, utan risk för att åter immobiliseras på grund av att antidoten metaboliserats. Här är viktigt att överväga hur antidoten administreras och se till att ha goda säkerhetsmarginaler särskilt för spetsnoshörningar som kan vakna upp extremt fort.

Sammanfattningsvis kan sägas att det är förenat med stora risker att immobilisera noshörningar då de fysiologiska påverkningarna på djuret är allvarliga och svåra att undvika. Genom att tänka igenom såväl val av substanser som positionering av djuret kan riskerna minskas. Ytterligare faktorer som inte djupare gått in på här är naturligtvis andra yttre faktorer som temperatur och vikten av så korta ingrepp som möjligt. Taget allt i beaktande överväger ändå fördelarna med att immobilisera noshörningar med farmakologiska substanser riskerna om ingreppet är nödvändigt för att bevara arten eller det individuella djuret.

## REFERENSER

- Boardman, W. S. J., Caraguel, C. G. B., Raath, J. P. & Langhout, M. V. Z. (2014). Intravenous Butorphanol Improves Cardiopulmonary Parameters in Game-Ranched White Rhinoceroses (*ceratotherium Simum*) Immobilized with Etorphine and Azaperone. *Journal of Wildlife Diseases*, 50(4), pp 849–857.
- Bush, M., Raath, J. P., Grobler, D. & Klein, L. (2004). Severe hypoxaemia in field-anaesthetised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) and effects of using tracheal insufflation of oxygen. *Journal of the South African Veterinary Association*, 75(2), pp 79–84.
- Buss, P., Olea-Popelka, F., Meyer, L., Hofmeyr, J., Mathebula, N., Kruger, M., Bruens, A., Martin, L. & Miller, M. (2015). Evaluation of Cardiorespiratory, Blood Gas, and Lactate Values During Extended Immobilization of White Rhinoceros (*ceratotherium Simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 46(2), pp 224–233.
- Chemical and physical restraint of wild animals: a training and field manual for African species. Second edition.* (2012). International Wildlife Veterinary Services.
- Dr Peter Buss (2016). The Malilangwe Course on Chemical and Physical Restraint of African Wildlife. Lecture, Malilangwe, Zimbabwe.
- Dr Richard Burroughs (2016). The Malilangwe Course on Chemical and Physical Restraint of African Wildlife. Lecture, Malilangwe, Zimbabwe.
- Etorphine (2016). *Wikipedia, the free encyclopedia*. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Etorphine&oldid=705976635>. [Accessed 2016-03-05].
- Fahlman, A., Foggin, C. & Nyman, G. (2004). *Pulmonary gas exchange and acid-base status in immobilized black rhinoceros (*Diceros bicornis*) and white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) in Zimbabwe.* (Baer, C. K., Ed).
- Fowler, M. E. & Mikota, S. K. (2008). *Biology, Medicine, and Surgery of Elephants*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-470-34411-8.
- Hall, N. H. (2015). Rhinoceros medicine made easy. *Proceedings of the NAVC Conference, 17-21 January 2015, Orlando, Florida, USA. Volume 29, Small animal and exotics edition, Book 1 & Book 2*, pp 1444–1446.
- Haw, A., Hofmeyr, M., Fuller, A., Buss, P., Miller, M., Fleming, G. & Meyer, L. (2014). Butorphanol with oxygen insufflation corrects etorphine-induced hypoxaemia in chemically immobilized white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *BMC Veterinary Research* [online], 10. Available from: <http://search.proquest.com/docview/1615423957?accountid=28676>.
- Haw, A., Hofmeyr, M., Fuller, A., Buss, P., Miller, M., Fleming, G. & Meyer, L. (2015). Butorphanol with oxygen insufflation improves cardiorespiratory function in field-immobilised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *Journal of the South African Veterinary Association*, 86(1), pp E1–E10.
- Heard, D. J., Olsen, J. H. & Stover, J. (1992). Cardiopulmonary Changes Associated with Chemical Immobilization and Recumbency in a White Rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 23(2), pp 197–200.
- Kock, M. D., Morkel, P., Atkinson, M. & Foggin, C. (1995). Chemical Immobilization of Free-Ranging White Rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) in Hwange and Matobo National Parks, Zimbabwe, Using Combinations of Etorphine (M99), Fentanyl, Xylazine, and Detomidine. *Journal*

- of Zoo and Wildlife Medicine*, 26(2), pp 207–219.
- Lundin, J.-F. (2011). *Effekter på respirationen vid farmakologisk immobilisering = Effects on the respiration caused by chemical immobilisation*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.
- Miller, M., Buss, P., Joubert, J., Mathebula, N., Kruger, M., Martin, L., Hofmeyr, M. & Olea-Popelka, F. (2013). Use of Butorphanol During Immobilization of Free-Ranging White Rhinoceros (*ceratotherium Simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 44(1), pp 55–61.
- Morkel, P. vdB, Radcliffe, R. W., Jago, M., du Preez, P., Flaminio, M. J. B. F., Nydam, D. V., Taft, A., Lain, D., Miller, M. M. & Gleed, R. D. (2010). ACID-BASE BALANCE AND VENTILATION DURING STERNAL AND LATERAL RECUMBENCY IN FIELD IMMOBILIZED BLACK RHINOCEROS ( *DICEROS BICORNIS* ) RECEIVING OXYGEN INSUFFLATION: A PRELIMINARY REPORT. *Journal of Wildlife Diseases*, 46(1), pp 236–245.
- Mpanduji, D. G., Fyumagwa, R. D., Katale, B. Z., Mdaki, M. L. & Kikoti, A. (2012). Evaluation of hyaluronidase in combination with etorphine HCL for immobilizing African elephants (*Loxodonta africana*) in Tanzania. *Research Opinions in Animal & Veterinary Sciences*, 2(6), pp 393–396.
- Nielsen, L. (1999). *Chemical immobilization of wild and exotic animals*.
- Opioid (2015). *Wikipedia*. Available from:  
<https://sv.wikipedia.orghttps://sv.wikipedia.org/w/index.php?title=Opioid&oldid=31489490>.  
 [Accessed 2016-03-05].
- Pattinson, K. T. S. (2008). Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia*, 100(6), pp 747–758.
- PORTAS, T. (2004). A review of drugs and techniques used for sedation and anaesthesia in captive rhinoceros species. *Australian Veterinary Journal*, 82(9), pp 542–549.
- Radcliffe, R. W., Ferrell, S. & Childs, S. (2000). Butorphanol And Azaperone As A Safe Alternative For Repeated Chemical Restraint In Captive White Rhinoceros (*Ceratotherium Simum* ). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(2), pp 196–200.
- Radcliffe, R. W. & Morkel, P. vdB. (2014). Rhinoceroses. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. pp 741–771. John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-1-118-79291-9.
- Rang, H. P. & Dale, M. M. (2012). *Rang and Dale's pharmacology*. 7. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. ISBN 978-0-7020-3471-8.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's pharmacology*. 8th ed. London: Churchill Livingstone. ISBN 978-0-7020-5362-7.
- Wenger, S., Boardman, W., Buss, P., Govender, D. & Foggin, C. (2007). The cardiopulmonary effects of etorphine, azaperone, detomidine, and butorphanol in field-anesthetized white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 38(3), pp 380–387.