



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Alternativ för anestesi av kanin

Veronika Winnberg

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:90

Alternativ för anestesi av kanin

Anaesthetic alternatives in rabbits

Veronika Winnberg

Handledare: Carina Ingvast-Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Biträdande handledare: Pia Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin 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: 2016:90

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

Nyckelord: isofluran, ketamin, opioider, mortalitet, TIVA

Key words: isoflurane, ketamine, opiats, mortality, TIVA

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| SAMMANFATTNING | 1 |
| SUMMARY | 2 |
| INLEDNING | 3 |
| MATERIAL OCH METOD | 3 |
| LITTERATURÖVERSIKT | 3 |
| 1. Verkningsmekanismer och cellulära effekter | 3 |
| 2. Läkemedel som administreras via inhalation | 4 |
| 2.1. Miljöeffekter av halogenerade kolväten | 4 |
| 3. Läkemedel som administreras via injektion | 5 |
| 3.1. Propofol | 5 |
| 3.2. Ketamin | 5 |
| 3.2.1. Ketamin-medetomidin | 6 |
| 3.2.2. Ketamin-xylazin | 6 |
| 3.2.3. Ketamin-midazolam | 7 |
| 3.3. Opioider i kombination med sedering | 7 |
| 3.3.1. Morfin | 8 |
| 3.3.2. Fentanyl | 8 |
| 3.3.3. Sufentanil | 8 |
| DISKUSSION | 9 |
| LITTERATURFÖRTECKNING | 12 |

SAMMANFATTNING

Risken att dö i samband med sedering eller anestesi är cirka åtta gånger högre för kaniner än för hundar. De flesta dödsfall sker 0-3 timmar efter sedering eller anestesi. Syftet med detta arbete är att undersöka de olika alternativen vid anestesi av kanin med fokus på att jämföra inhalations- och injektionsläkemedel, samt att försöka hitta en förklaring till den höga mortaliteten.

Anestesi kan genomföras på ett flertal sätt. Induktion och upprätthållande av anestesi kan ske via inhalation eller injektion. Administrationssätten och de olika läkemedlen går även att kombinera på flera sätt, till exempel genom att inducera via injektion och upprätthålla anestesi via inhalation. Vid induktion med inhalationsläkemedel upplever kaniner obehag och håller andan under långa perioder. Propofol, kombination av opioid och sederande läkemedel eller ketamin-midazolam-xylazin kan användas för total intravenös anestesi (TIVA).

Apné och andningsdepression är vanliga bieffekter vid användning av anestesiläkemedel på kanin. Ofta är syresättningen dålig och för att förebygga detta bör kaniner få andas in syrgas under induktion och hela narkostiden. Särskilt vid användning av TIVA och opioidkombinationer bör beredskap finnas för att mekaniskt ventilerat djuret. Ketamin och bensodiazepiner orsakar inte allvarliga negativa effekter på andningen vid kliniska doser.

Slutsatsen är att mycket kan göras för att förbättra anestesi för kaniner. Generellt bör kaniner intuberas och få andas syrgas under anestesi, oavsett vilket/vilka läkemedel som används samt att induktion med narkosgaser bör undvikas. Ketamin och bensodiazepiner är en lovande kombination av läkemedel. TIVA är ett fördelaktigt alternativ ur miljösynpunkt eftersom substanser för inhalation är växthusgaser. Användning av dessa bör därför hållas till ett minimum. Orsaken bakom den höga dödligheten för kaniner i samband med sedering och anestesi är svårt att förklara med aktuell kunskap. Idag finns inga tydliga svar men många faktorer kan spela in. Det är ett utforskat område där mycket kan förbättras i framtiden med forskningens hjälp.

SUMMARY

Rabbits have a mortality risk in connection with sedation and anaesthesia about eight times higher compared to dogs. Most deaths occur postoperatively, within three hours after sedation or anaesthesia. The aim with this paper is to investigate the different alternatives for anaesthesia in rabbits and to compare inhalation and injection agents. An answer to the question of why rabbits have such a high risk of death will also be examined.

The two main options regarding anaesthetic protocol are the choice of induction and maintenance by inhalation or injection agents. The different ways of administration can be combined, for example induction by injection and maintenance with inhalation agents. Induction with solely inhalation agents is very unpleasant for rabbits and it is common for rabbits to hold their breath during long periods of time. Total intravenous anaesthesia (TIVA) can be accomplished with a number of substances, for example propofol, opioid-sedative or ketamine-midazolam-xylazine.

Apnea and respiratory depression are commonly occurring side effects during anaesthesia in rabbits and oxygenation is often poor regardless of which drug combinations are used. During TIVA-protocol and with the use of opioid combinations, practitioners should be prepared to mechanically ventilate the patient. Ketamine and benzodiazepines only have minor effects on respiration when given in clinical doses.

In conclusion, a lot can be done to improve anaesthesia in rabbits. Rabbits should be intubated and allowed to inhale oxygen during anaesthesia. Induction solely by inhalation is not recommended. Ketamine and benzodiazepines is a promising combination of drugs. TIVA is favorably from an environmental standpoint because substances used for inhalation are greenhouse gasses. Their use should therefore be held to a minimum. The reasons behind the higher risk of death is difficult to answer with current knowledge. There is much research to be done in different areas before an answer could be possible. With the help of this research much can be done to improve the survival of rabbits following anaesthesia.

INLEDNING

Kaniner är Sveriges tredje vanligaste husdjur (Statistiska Centralbyrån, 2013). En kanin kan bli över 10 år och blir en uppskattad medlem i många familjer. De är väldigt sällskapliga och kräver inte lika mycket arbete som exempelvis hundar. Många gånger behöver dock kaniner sederas eller sövas på kliniken för att undersökning och behandling ska kunna ske. Risken för anestesi- eller sederingsrelaterad död inom 48 h efter behandling är cirka åtta gånger högre för kanin än för hund (1.39% resp 0.17%). För sjuka kaniner beräknades risken att dö till 7.37% (jämfört med 1.33% för sjuka hundar). Flest dödsfall bland kaniner skedde post-operativt. Av dessa dog de flesta 0-3 h efter avslutande av narkos. Många av dödsfallen hade ingen känd orsak. I de fall behandlande veterinär kunde ange trolig dödsorsak var respiratoriska och kardiovaskulära orsaker vanligast (Brodbeck *et al.*, 2008).

Min huvudsakliga frågeställning är vilka alternativ det finns för anestesi av kanin ur en farmakologisk synvinkel. Utgångspunkten är att jämföra administrationssätten inhalation och injektion. Finns det något/några läkemedel som är särskilt bra alternativ? Jag vill även försöka få svar på vad som kan förklara den högre dödligheten för kaniner.

MATERIAL OCH METOD

Material har hämtats ur flera databaser; Web of Science, Scopus, PubMed och Google scholar. Sökningsbegrepp har varit anaesthe* AND anesthe* tillsammans med rabbit* som sedan kombinerats med olika farmakologiska substanser eller läkemedel, t.ex. isoflurane, propofol och opiats samt specifika frågeställningar t.ex. mortality, survival, och environmental effects. Det finns mycket information på området vilket har gjort att jag kunnat fokusera på nyare forskning.

LITTERATURÖVERSIKT

1. Verkningsmekanismer och cellulära effekter

Läkemedel som används för anestesi har liknande verkningsmekanismer, ofta binder de in till flera olika receptorer. Effekten på neuronerna är att dess förmåga att bli aktiverade eller att föra vidare aktionspotential minskar.

Många substanser för injektion är agonister på *gamma-aminobutyric acid-receptorn* (GABA_A-receptorn) vilket leder till att neuronet inhiberas. En del substanser, exempelvis ketamin, inhiberar *N-metyl-D-aspartat-receptorn* (NMDA-receptorn), vilket minskar inflödet av bland annat Ca²⁺ i cellerna vilket minskar depolariseringen och inaktiverar neuronet. Substanser för

inhalation aktiverar membranbundna K^+ -kanaler som orsakar hyperpolarisering och inhibering av neuron. Anestesiläkemedel verkar dessutom på andra jonkanaler med effekten att nervcellers aktionspotential inhiberas (Rang & Dale, 2012).

2. Läkemedel som administreras via inhalation

Induktion och upprätthållande av anestesi genom inhalation möjliggör en snabb induktion och återhämtning, särskilt vid korta anestestider (McKelvey & Hollingshead, 2003).

Alla läkemedel i denna grupp orsakar varierande grad av andningsdepression och nedsatt cirkulation (Rang & Dale, 2012). Samtliga substanser är irriterande för luftvägarna och induktion med dessa orsakar flyktbeteenden, apné, bradykardi, hyperkapni och respiratorisk acidosis (Flecknell *et al.*, 1996; Flecknell *et al.*, 1998; Hedenqvist *et al.*, 2001a). Under narkos med isofluran eller sevofluran kräver ungefär hälften av kaninerna mekanisk ventilation i varierande utsträckning (Hedenqvist *et al.*, 2014; Hedenqvist *et al.*, 2015). För att förebygga hypoxi kan syrgas ges innan och under anestesi (Flecknell *et al.*, 1999). Långsam induktion av desfluran godtog bättre av djuren än kortare induktionstider med desfluran eller isofluran, men tog väldigt lång tid (ca 20 minuter). Förekomsten av apné var lika stor som vid kort induktionstid med isofluran, men flyktförsöken var färre och syresättningen högre (Hedenqvist *et al.*, 2001a).

Sevofluran och desfluran orsakar dosberoende minskning av blodtrycket samt perifer vasodilatation. Desfluran orsakar även dosberoende försvagning av hjärtkontraktionerna. Då inhalationsdosen minskar försvinner dock dessa effekter snabbt (Royce *et al.*, 2008). Även isofluran orsakar minskning av blodtrycket (Hedenqvist *et al.*, 2014).

Inhalationsläkemedel kan administreras via mask, intubering, gaskammare eller laryngealmask. Vid intubering kan användningen av narkosgas minskas vilket minskar personalens exponering och utsläpp till luften. Andningen kan även assisteras genom mekanisk ventilation (McKelvey & Hollingshead, 2003). Vid användning av mask sågs tecken på dålig syresättning. Två av fem kaniner visade tecken på cyanos. När dessa två kaniner istället fick en laryngealmask förbättrades syresättningen. Laryngealmask kan användas för mekanisk ventilation men orsakade då gastrisk tympanism hos en tredjedel av kaninerna (Bateman *et al.*, 2005).

2.1. Miljöeffekter av halogenerade kolväten

De substanser som används för inhalationsanestesi är så kallade växthusgaser. Desfluran är den substans som har potential till störst pådrivande effekt på den globala uppvärmningen. Anestesisgaser orsakar utsläpp motsvarande ca 3 miljoner ton koldioxid i atmosfären varav 80% orsakas av desfluran (Vollmer

et al., 2015). Det betyder att anestesigaser orsakar utsläpp motsvarande 0.03% av världens utsläpp av koldioxid (Langbein *et al.*, 1999). Många kliniker återsamlar inte anestesigaser efter att de använts. Vanligen ventileras de ut utanför byggnaden.

3. Läkemedel som administreras genom injektion

3.1 Propofol

Propofol kan användas för både induktion och/eller total intravenös anestesi (TIVA). En kort halveringstid innebär att läkemedlet måste administreras intravenöst när det används för anestesi. Induktionen är snabb, vanligen injiceras läkemedlet sakta och djuret somnar inom en minut (McKelvey & Hollingshead, 2003).

Efter induktion med propofol kunde intubering utföras med gott resultat på de flesta kaniner. Ett par djur krävde visualisering av larynx och en kanin kunde inte intuberas och istället användes mask. Alla djur (n=34) fick andas syrgas under anestesin och alla kaniner utom en höll sig väl syresatta under hela tiden. Apné förekom inte hos något djur och inget djur krävde mekanisk ventilation. Tiden för uppvaknande efter narkos var kort, ca 8 min (Allweiler *et al.*, 2010).

TIVA med propofol har visat sig ge samma dosberoende negativa effekter som inhalationsläkemedel, dvs minskning av blodtryck, svagare hjärtkontraktioner och perifer vasodilatation. Till skillnad från inhalationsläkemedlen var dessa effekter inte snabbt övergående då dosen sänktes. Efter 30 minuter av normal dos propofol sågs fortfarande dessa effekter (Royse *et al.*, 2008). Vid TIVA med propofol och intravenösa bolusinjektioner med fentanyl (opioid) intuberades alla djur och fick mekanisk ventilation under operationen. Ungefär 5 minuter efter avslutande av infusion av propofol återkom spontan andning (Baumgartner *et al.*, 2011).

3.2. Ketamin

Ketamin används både för inducering och upprätthållande av anestesi på kanin. Den smärtlindrande effekten är god och är tillräcklig för att kirurgiska ingrepp ska vara möjligt. I kliniska doser ses vanligen ingen negativ effekt på cirkulation och respiration (Rang & Dale, 2012). Ketamin orsakar dissociativ anestesi som är ett kateptiskt tillstånd där djuret verkar vaket men inte är medvetet om omgivningen. I detta tillstånd kan sväljreflexer och muskelanspänning ses vilket kan försvåra behandling och bedömning av anestesidjup (McKelvey & Hollingshead, 2003). Ketamin måste därför kombineras med muskelrelaxerande och sederande substanser, exempelvis midazolam (en bensodiazepin som verkar genom att öka känsligheten för endogen GABA) eller medetomidin (α_2 -agonist med central verkan). α_2 -agonister orsakar negativa effekter på både cirkulation och respiration. Den

allvarligaste bieffekten av bensodiazepiner vid terapeutiska doser är sederig, någon effekt på cirkulation och respiration ses inte (Rang & Dale, 2012).

Atipamezol (α_2 -antagonist) kan ges för att reversera negativa effekter av medetomidin, t.ex. bradykardi och andningsdepression. När ketamin används samtidigt ska 20-30 minuter gå mellan administrering av ketamin och α_2 -antagonist på grund av att ketaminets katalaptiska effekt annars kan framträda (McKelvey & Hollingshead, 2003).

3.2.1. Ketamin-medetomidin

Hedenqvist *et al.* (2001b) använde sig av kaninrasen New Zealand White för att undersöka flera doseringsregimer och fann att ketamin tillsammans med medetomidin kan användas för kirurgisk anestesi med både kort (ca 30 minuter) och länge duration (ca 60 minuter). Induktionen var snabb och smidig, tillräckligt djup för operation uppnåddes efter 5-10 minuter när djuren fick de lämpligaste doserna. Den sederande effekten höll i sig i ca 110 minuter. Risken är dock stor att djuren blir underventilerade och därmed får hypoxi vilket kan lindras genom att syrgas tillförs i andningsluften (Hedenqvist *et al.*, 2001b).

När Henke *et al.* (2005) studerade denna kombination av läkemedel på kaniner av chinchilla-blandras nådde de flesta djur lämpligt djup för kirurgisk anestesi. Williams & Wyatt (2007) som använde sig av destinationsuppfödda djur av rasen Dutch Belted fick resultatet att 17 % av kaninerna inte uppnådde kirurgisk anestesi. I en större studie på sällskapskaniner av blandat ursprung som genomgick kastration krävde de flesta djuren tillägg av isofluran under operation på grund av att anestesidjupet som åstadkoms av ketamin-medetomidin inte räckte till (Orr *et al.*, 2005).

Bradykardi och minskning av andningshastighet sågs i samtliga studier av ketamin-medetomidin på kanin. De flesta djur krävde tillförsel av syre för att nå tillräcklig syresättning. Ketamin är dessutom smärtsamt att injicera intramuskulärt, ketamin-medetomidin kan dock ges subkutant i samma doser som ges intramuskulärt. Detta administrations sätt tolereras bättre av djuren men ger en något längre induktionstid (Hedenqvist *et al.*, 2002; Orr *et al.*, 2005; Williams & Wyatt, 2007).

3.2.2. Ketamin-xylazin

Xylazin är en α_2 -agonist som kan kombineras med ketamin för inducering av anestesi. Som TIVA ger de inte ett tillräckligt anestesidjup för att möjliggöra kirurgiska ingrepp på de flesta kaniner. Hos de djur som får tillräckligt effekt är den mycket kortvarig (Henke *et al.*, 2005).

3.2.3. Ketamin-midazolam

Vid en jämförelse av induktion med kombinationerna ketamin-midazolam och ketamin-medetomidin observerades att induktionen var något kortare och smidigare med medetomidin. Gruppen som fick midazolam hade högre hjärtfrekvens och syresättning jämfört med den grupp som fick medetomidin. Djuren som fick midazolam krävde högre koncentrationer av isofluran för upprätthållande av fullgod anestesi under det kirurgiska ingreppet. Postoperativ aktivitetsnivå bedömdes vara lägre för de djur som fått ketamin-midazolam än för de som fått ketamin-medetomidin (Grint & Murison, 2008).

Ketamin-midazolam kan inte användas för TIVA på grund av att anestesidjup inte är tillräckligt. Ges xylazin som premedicinering ses tillräcklig anestesi för kirurgisk behandling. Denna kombination orsakar dock nedsatt cirkulation och kräver syrgastillförsel (Dupras *et al.*, 2001).

3.3. Opioider i kombination med sedering

Opioider kan användas tillsammans med en sederande substans för att framkalla neuroleptanalgesi, ett medvetslöst och smärtfritt tillstånd. Opiater är agonister på en del av eller samtliga opioidreceptorer. Aktivering av opioidreceptorn leder till att neuronet får en nedsatt funktion. Aktionspotential kan inte längre vidarebefordras lika lätt. Den främsta bieffekten med höga doser av opioider är andningsdepression. Därför behöver man vara uppmärksam på andningmönster, säkra luftvägarna (t ex genom intubering) och eventuellt assistera ventilation. Väljer man att kombinera en opiat med ett sederande läkemedel som också orsakar nedsatt respiration, som t ex medetomidin, blir detta extra viktigt. Även bradykardi kan ses vid användning av opioider (McKelvey & Hollingshead, 2003).

En fördel med opioider är att deras effekt helt eller delvis kan reverseras genom administrering av opioidreceptorantagonister. Naloxon är en antagonist på alla klassiska opioidreceptorer (μ , κ , δ). Den reverserande effekten är snabb och därför kan det användas för att snabbt åtgärda andningsdepression på grund av opioidöverdos. Även den smärtlindrande effekten av opioider försvinner vid administration av naloxon (Rang & Dale, 2012; Flecknell *et al.*, 1989). För att undvika att den smärtlindrande effekten av opioider försvinner kan mixade agonister/antagonister på opioidreceptorn användas. Buprenorfin, butorfanol, meptazinol, nalbufin och pentazocin motverkade andningsdepression och sedering efter anestesi med fentanyl-fluanison. Samtidigt håller den analgetiska effekten i sig längre jämfört med vid användning av naloxon. Buprenorfin ger den mest varaktiga analgetiska effekten (Flecknell *et al.*, 1989).

3.3.1. Morfin

Morfin tillsammans med alfaxalon (neuroaktiv steroid) efter premedicinering av medetomidin gav ett anestesidjup tillräckligt för kirurgi i ungefär en timme. Andningsdepressionen var dock så djup att alla kaniner krävde intubering och mekanisk ventilation. Djuren gavs även syrgas i inandningsluften. Apné observerades i anslutning till den intravenösa administreringen av alfaxalon. Det tog minst 10 minuter efter avslutande av anestesi innan djuren andades själv. Återhämtningen var lång (80-90 minuter) och majoriteten av kaninerna hade inte vaknat till efter 90 minuter och gavs därför atipamezol som reverserar medetomidinets verkan (Navarrete-Calvo *et al.*, 2014).

3.3.2. Fentanyl

Fentanyl sänker behovet av isofluran under anestesi. Tillförsel av fentanyl sänkte hjärtfrekvensen men resulterade i ett högre blodtryck och större kraft i hjärtkontraktionerna jämfört med enbart isofluran (Tearney *et al.*, 2015).

Fentanyl kan kombineras med fluanison som är en neuroleptika ur substansgruppen butyrofenoner. Fentanyl-fluanison tillsammans med midazolam som premedicinering ger relativt snabb induktion (10 minuter) och tillräckligt anestesidjup för att möjliggöra kirurgiska ingrepp. Vissa individer uppvisar dock allvarlig respiratorisk depression (Flecknell & Mitchell, 1984).

En fjärdedel av kaniner som medicinerades med medetomidin-fentanyl-midazolam nådde anestesidjup lämpligt för kirurgiska ingrepp. Medetomidin-fentanyl-midazolam orsakade en större sänkning i hjärtfrekvens och andningsfrekvens än ketamin-medetomidin. En tredjedel av de djur som fick fentanyl-kombinationen uppvisade även korta perioder av apné. Kaninerna fick syrgas i inandningsluften för att förhindra hypoxi (Henke *et al.*, 2005).

3.3.3. Sufentanil

Sufentanil gavs via infusion tillsammans med midazolam efter premedicinering av medetomidin. Induktionen var snabb (ca 5 min) och fortgick utan flyktt försök eller perioder av andningsuppehåll. Intubering utfördes utan större problem hos alla djur utom ett som istället fick mask (Hedenqvist *et al.*, 2013).

Under den första tiden kaninerna var sövda reducerades antal andetag per minut till nivåer under det normala. Ett par kaniner behövde tillägg av mekanisk ventilation på grund av apné (Hedenqvist *et al.*, 2013). I en liknande studie krävde alla nio deltagande kaniner mekanisk ventilation (Hedenqvist *et al.*, 2015). Hjärtfrekvensen ökade något direkt efter induktion men höll sig sedan på en stabil nivå under hela anestesi perioden. TIVA med sufentanil-midazolam resulterade i en mindre sänkning av blodtrycket än underhåll med

isofluran (Hedenqvist *et al.*, 2013; Hedenqvist *et al.*, 2014). I ett försök där djuren genomgick ortopedisk kirurgi krävdes extra bolusdoser av sufentanil-midazolam på grund av att djuren reagerade på operationen. När infusionsdosen ökades framträdde muskelstelhet i frambenen. Intravenös administrering av glykopyrrolat (antikolinerg substans som är antagonist på muskarinreceptorn) ökade hjärtfrekvensen hos en kanin som hade väldigt låga värden under anestesi med sufentanil-midazolam (Hedenqvist *et al.*, 2014).

Återhämtningen är relativt snabb, ca 10 minuter (Hedenqvist *et al.*, 2013). I en studie som jämförde TIVA med sufentanil-midazolam med sevofluran behövde tre djur av nio som fick sufentanil-midazolam få naloxon på grund av allvarlig andningsdepression och en kanin fick det på grund av att denne fortfarande inte vaknat 60 min efter avslutad anestesi. I samma studie fick ett djur i sevofluran-gruppen (n=9) atipamezol då denne inte vaknat efter 90 minuter (alla djur (n=18) premedicerades med medetomidin) (Hedenqvist *et al.*, 2015).

DISKUSSION

Den allvarligaste bieffekten av anestesi när det gäller kanin utifrån detta material är apné och andningsdepression. Det är därför extra viktigt att kontinuerligt kontrollera andningen. Kaniner behöver dessutom få andas extra syrgas under anestesi för att inte bli hypoxiska. Det sätt som säkrar luftvägarna bäst och ger bäst möjlighet att kontrollera gastillgång och eventuell mekanisk ventilation är intubering. Intubering anses vara utmanande och hos vissa individer lyckas det inte. Om det inte lyckas och djuret därför får bristande syretillförsel under narkos kan det ha effekt på mortaliteten även efter narkosen. Intubering bör dock utföras oavsett vilket anestesiläkemedel som används.

De flesta studier är gjorda på destinationsuppfödda djur som är fria från vissa patogena mikroorganismer vilket kan försvåra jämförelser med sällskapskaniner. Kaniner som lever i hem eller trädgårdar är av många olika raser och kan leva under väldigt skilda förhållanden. De är också mer exponerade för smittor och kan lida av subkliniska infektioner eller sjukdomstillstånd som ännu inte upptäckts. Den vanligaste rasen i detta material är New Zealand White medan sällskapskaniner kan vara av en mängd olika ursprung. Rasvariationer kan delvis förklara varför de olika studierna fick skilda resultat angående anestesi med ketamin i kombination med medetomidin (Hedenqvist *et al.*, 2001b; Henke *et al.*, 2005; Williams & Wyatt, 2007; Orr *et al.*, 2005).

När val av läkemedel ska göras inför anestesi av kanin finns två principiella val. Antingen induktion via injektion och sedan narkos under gas eller

induktion och upprätthållande av anestesi med injektionsläkemedel. Anestesi via inhalation har fördelen att dosering enkelt kan ändras under narkosen och anpassas till det anestesidjup som behandlingen kräver just då samt att återhämtningstiden blir kort. Att inducera via inhalation är inte att rekommendera på grund av kaninernas negativa upplevelser och långa perioder av apné. De är dessutom växthusgaser vilket innebär att användningen bör hållas till ett minimum. Nackdelen med anestesi via injektion är att återhämtning ofta blir längre samt att det är svårare att styra exakt hur djup anestesi djuret befinner sig i, särskilt om man använder sig av bolusinjektioner. Propofol, ketaminkombinationer och opioidkombinationer kan användas för TIVA, men kan orsaka respiratorisk depression. Använder man sig av denna metod är det extra viktigt att snabbt kunna ta hjälp av mekanisk ventilation. Särskilt TIVA med kombinationer av opioider och α_2 -agonister kan orsaka allvarlig respiratorisk depression vilket ofta kräver användning av mekanisk ventilation.

Ett ytterligare alternativ är en slags mittenväg. Om anestesi inleds med injektionsläkemedel och sedan tillsätts inhalationsläkemedel vid behov förefaller anestesi göras så säker som möjligt för kaninerna samtidigt som man minimerar användningen av inhalationsläkemedel.

Den läkemedelskombination som är mest undersökt på kanin är ketamin-medetomidin. Det är ett alternativ som kräver att man har tillgång till inhalationsläkemedel som komplement eftersom anestesi inte alltid blir tillräcklig för operativa ingrepp. Återhämtningstiden är också relativt lång vid användning av ketaminkombinationer.

I detta material används α_2 -agonister ofta tillsammans med andra läkemedel för att åstadkomma anestesi. En nackdel med dessa substanser är att de har en negativ effekt på både andning och cirkulation. En annan substansgrupp som inte har lika stor negativ effekt är bensodiazepiner. Grint och Murison (2008) jämförde ketamin-medetomidin med ketamin-midazolam och såg att ketamin-midazolam resulterade i mindre negativa effekter på andning och hjärta. Med tanke på att det största återkommande problemet för kaniner under anestesi är otillräcklig syresättning borde det övervägas att använda bensodiazepiner istället för α_2 -agonister. En nackdel med användning av midazolam istället för medetomidin tillsammans med ketamin verkar vara att midazolam orsakar en längre återhämtningstid än medetomidin och att möjligheterna för TIVA inte är lika stora (Dupras *et al.*, 2001; Grint & Murison, 2008).

Kaninernas högre mortalitet vid sedering och anestesi är antagligen multifaktoriell. I undersökningen av Brodbelt *et al.* (2008) föreslogs flera möjliga förklaringar: hög andel subkliniska respiratoriska infektioner av *Pasteurella multocida*, stress vid induktion, hypotermi, svårigheter att

intubera och sätta venkateter för säkra administrationssätt av läkemedel, känslighet för andningsdepressiva effekter av anestesimedel och snävare terapeutiska intervall för många läkemedel som används för sedering och anestesi. Min uppfattning är att djurhälsopersonal generellt sett är sämre på att bedöma hälsotillstånd för kaniner än hundar. Detta kan leda till att tecken på att djuret mår sämre inte uppfattas och därför sätts inte behandling in i tid, vilket är särskilt viktigt under tiden för uppvaknande efter narkos. Med tanke på att kaniner har en ökad risk att dö särskilt under timmarna direkt efter sövning borde ansträngningar göras för att få en så snabb och smidig återhämtning som möjligt.

Enligt min vetskap har ingen studerat vilka läkemedelskombinationer i vilka doser som används av kliniskt verksamma veterinärer vid anestesi av kanin, det finns inte heller några läkemedel som är registrerade för användning till kanin. Därför är det svårt att bedöma hur stor påverkan olika kombinationer av läkemedel har på mortaliteten. För att reda ut denna högre dödlighet krävs vidare forskning gällande hur kaniner blir behandlade ute på klinikerna. Vilka metoder och läkemedel används vid anestesi? Hur ser uppvaket ut och är övervakningen tillräcklig? Vilken roll spelar veterinärens erfarenhet? Finns det skillnader i överlevnad mellan kliniker som är vana vid att söva kaniner och kliniker som sällan ser djurslaget? När svar finns på dessa frågor kan man eventuellt dra slutsatser om kaniner har en särskild känslighet för sedering/anestesi eller om det är de läkemedel eller behandlingsmetoder som används som behöver förbättras på något sätt.

Sammanfattningsvis är det viktigt att framhålla att den allvarligaste bieffekten vid anestesi av kanin är andningsdepression och apné. Därför bör djurets andning hållas under noggrann uppsikt under anestesen. Generellt kan även sägas att kaniner med fördel bör intuberas och få andas syrgas under anestesen, oavsett vilket/vilka läkemedel som används. Detta för att hålla syresättningen på en bra nivå och förhindra hypoxi. En läkemedelskombination som bör undersökas vidare är ketamin tillsammans med bensodiazepiner. Det är en fördelaktig kombination särskilt med tanke på att påverkan på andningen är liten. Ett problem är att man inte lyckats åstadkomma anestesi lämpligt för att utföra kirurgi men det borde kunna lösas genom tillförsel av inhalationsläkemedel när anestesidjupet är otillräckligt. Frågan om vad som orsakar den högre dödligheten för kaniner i samband med sedering och anestesi är svårare att besvara. Idag finns inga svar men många faktorer kan spela in. Det är ett outforskat område där mycket kan förbättras med forskningens hjälp så att anestesi av kanin i framtiden inte behöver vara mer riskabelt än för andra små sällskapsdjur.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Allweiler, S., Leach, M.C. & Flecknell, P.A. (2010) The use of propofol and sevoflurane for surgical anaesthesia in New Zealand White rabbits. *Laboratory Animals*, 44: 113-117.
- Bateman, L., Ludders, J.W., Glead, R.D. & Erb, H.N. (2005) Comparison between facemask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32: 280-288.
- Baumgartner, C, Koenighaus, H, Ebner, J, Henke, J, Schuster, T. & Erhardt, W. (2011) Comparison of dipyrone/propofol versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. *Laboratory Animals*, 45: 38-44.
- Brodgelt, D.C, Blissitt, K.J, Hammond, R.A, Neath, P.J, Young, L.E, Pfeiffer, D.U & Wood, J.L.N, (2008) The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35: 365-373.
- Dupras, J., Vachon, P., Cuvelliez, S. & Blais, D. (2001) Anaesthesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepam and ketamine-midazolam with or without xylazine. *Canadian Veterinary Journal*, 42: 455-460.
- 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 a face-mask or an anaesthetic chamber. *Laboratory Animals*, 30: 67-74.
- Flecknell, P.A. & Liles, J.H. (1996) Halothane anaesthesia in the rabbit: a comparison of the effects of medetomidine, acepromazine and midazolam on breath-holding during induction. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 23: 11-14.
- Flecknell, P.A, Liles, J.H. & Wootton, R. (1989) Reversal of fentanyl/fluanisone neuroleptanalgesia in the rabbit using mixed agonist/antagonist opioids. *Laboratory Animals*, 23: 147-155.
- Flecknell, P.A. & Mitchell, M (1984) Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits. *Laboratory animals*, 18: 143-146.
- Flecknell, P.A, Roughan, J.V. & Hedenqvist, P, (1999) Induction of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane in the rabbit. *Laboratory Animals*, 33: 41-46.
- Grint, N. J. & Murison P.J. (2008) A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35: 113-121.
- Hedenqvist, P., Edner, A., Fahlman, Å. & Jensen-Waern, M. (2013) Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits. *BMC Veterinary Research*, 9:21. doi: 10.1186/1746-6148-9-21
- Hedenqvist, P., Edner, A. & Jensen-Waern, M. (2014) Anaesthesia in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits: a comparison between intravenous sufentanil-midazolam and isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery. *Laboratory Animals*, 48: 155-163.

- Hedenqvist, P., Jensen-Waern, M., Fahlman, Å., Hagman, R. & Edner, A. (2015) Intravenous sufentanil-midazolam versus sevoflurane anaesthesia in medetomidine pre-medicated Himalayan rabbits undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42: 377-385.
- Hedenqvist, P, Orr HE, Roughan, JV, Antunes, LM & Flecknell, PA (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.
- Hedenqvist, P, Roughan, J.V, Antunes, L, Orr, H. & Flecknell, P.A. (2001a) Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Laboratory Animals*, 35: 172-179.
- Hedenqvist, P., Roughan, J.V., Orr, H.E. & Antunes, L.M. (2001b) Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28: 18-25.
- 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: 261-270.
- Langbein, T, Sonntag, H, Trapp, D, Hoffmann, A, Malms, W, Röth, E-P, Mörs, V. & Zellner, R. (1999) Volatile anaesthetics in the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia*, 82: 66-73.
- Martinez, M.A, Murison, P.J. & Love, E (2009) Induction of anaesthesia with either midazolam or propofol in rabbits premedicated with fentanyl/fluanisone. *Veterinary Record*, 164: 803-806.
- McKelvey, D. & Hollingshead, K.W. (2003) *Veterinary anesthesia and analgesia*. 3rd ed. St. Louis, USA: Mosby.
- Navarrete-Calvo, R., Gómez-Villamandos, R.J., Morgaz, J., Manuel Domínguez, J., Fernández-Sarmiento, A., Muñoz-Rascón, P., López Villalba, I. & Del Mar Granados, M. (2014) Cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of morphine combined with medetomidine and alfaxalone in rabbits. *Veterinary Record*, doi:10.1136/vt.101293.
- Orr, H.E., Roughan, J.V. & Flecknell, P.A. (2005) Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32: 271-279.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2012) *Rang & Dale's Pharmacology*. 7th ed. London: Elsevier Limited.
- Royse, C.F., Liew, D.F., Wright, C.E., Royse, A.G. & Angus, J.A. (2008) Persistent depression of contractility and vasodilatation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology*, 108: 87-93.
- Statistiska Centralbyrån (SCB) (2013-05-31). *Hundar, katter och andra sällskapsdjur 2012*.

<http://www.jordbruksverket.se/download/18.300b18bd13d103e79ef80002666/1370041057331/Hundar+och+katter.pdf> [2016-03-13]

- Tearney, C.C, Barter, L.S. & Pypendop, B.H. (2015) Cardiovascular effects of equipotent doses of isoflurane alone and isoflurane plus fentanyl in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *American Journal of Veterinary Research*, 76: 591-598.
- Vollmer, M.K, Rhee, T.S, Rigby, M, Hofstetter, D, Hill, M, Schoenenberger, F. & Reimann, S. (2015) Modern inhalation anesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophysical Research Letters*, 42: 1606-1611.
- Willians, Angelina M & Wyatt, Jeff D. (2007) Comparison of subcutaneous and intramuscular ketamine-medetomidine with and without reversal by atipamezole in Dutch belted rabbits (*Oryctolagus cuniculis*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46: 16-20.