

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. vet. H. Gerhards

**„Vergleichsstudie zwischen den beiden präanästhetischen
Sedationskombinationen Xylazin und Levomethadon sowie Xylazin
und Butorphanol bezüglich der Qualität der Narkose und des
komplikationslosen Verlaufs der Niederlege- und Aufstehphase bei
der Allgemeinanästhesie von Pferden.“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Leona Marlen Scher
aus Oldenburg (Old)

München 2013

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. vet. H. Gerhards

**„Vergleichsstudie zwischen den beiden präanästhetischen
Sedationskombinationen Xylazin und Levomethadon sowie Xylazin
und Butorphanol bezüglich der Qualität der Narkose und des
komplikationslosen Verlaufs der Niederlege- und Aufstehphase bei
der Allgemeinanästhesie von Pferden.“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Leona Marlen Scher
aus Oldenburg (Old)

München 2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. H. Gerhards
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Meyer-Lindenberg

Tag der Promotion: 9. Februar 2013

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	4
1.	Die Narkose des Pferdes	4
1.1.	Mortalitätsraten unter der Anästhesie des Pferdes	4
1.2.	Risikofaktoren bei der Narkose des Pferdes	7
2.	Die sedative Prämedikation vor Allgemeinanästhesie	9
2.1.	Bedeutung der Prämedikation für die Narkose	9
3.	Management des Pferdes während der Aufstehphase	10
3.1.	Generelle Aspekte	10
3.1.1.	Design und Konstruktion der Aufstehbox	11
3.1.2.	Aufrechterhaltung einer adäquaten Respiration während der Erholungsphase	13
3.1.3.	Management der kardiovaskulären Funktion	15
3.2.	Faktoren, die die (Länge der) Aufstehphase beeinflussen	15
3.2.1.	Präanästhetische Faktoren	16
3.2.2.	Dauer der Anästhesie	17
3.2.3.	Invasivität der Operation	17
3.2.4.	Postanästhetische Sedierung	18
3.2.5.	Inhalationsanästhetika	19
3.2.6.	Analgesie	20
3.3.	Probleme während der Erholungsphase	20
3.3.1.	Unwille oder Unfähigkeit zu stehen	20
3.3.1.1.	Myopathien	21
3.3.1.2.	Neuropathien	22
4.	Verwendete Arzneimittel	23
4.1.	Alpha ₂ -Rezeptoragonisten	23
4.1.1.	Wirkweise	23
4.1.2.	Physiologische Effekte der α_2 -Agonisten	26
4.1.3.	Klinische Anwendung von α_2 -Agonisten	28
4.1.4.	Metabolisierung und Elimination	30
4.2.	Opioide	30

4.2.1.	Geschichtlicher Hintergrund der Bedeutung von Opioiden.....	31
4.2.2.	Herkunft der Opiode und ihr Aufbau.....	32
4.2.3.	Opioidrezeptoren.....	33
4.2.4.	Endogene Opiode.....	37
4.2.5.	Klassifizierung häufig verwendeter Opiode.....	38
4.2.6.	Pharmakologische Bedeutung der Opiode.....	39
4.2.7.	Komplikationen, Nebenwirkungen und klinische Toxizität der Opiode ..	42
4.2.8.	Metabolisierung und Elimination.....	42
4.2.9.	Beeinflussung der Aufstehphase durch Opiode.....	43
4.3.	Butorphanol.....	45
4.3.1.	Einführung und Chemie.....	45
4.3.2.	Pharmakologische Wirkung beim Tier.....	47
4.3.2.1.	Pharmakokinetik.....	47
4.3.2.2.	Analgetische Aktivität beim Pferd.....	48
4.3.2.3.	Andere agonistische Aktivität.....	49
4.3.2.4.	Abhängigkeit und Anfälligkeit für den Missbrauch von Butorphanol.....	49
4.3.2.5.	Nebenwirkungen beim Pferd.....	50
4.3.3.	Einordnung des Butorphanols hinsichtlich des Betäubungsmittelrechtes..	51
4.3.4.	Pharmakologische Wirkung beim Menschen.....	51
4.3.4.1.	Analgetische Aktivität beim Menschen.....	51
4.3.4.2.	Effektivität der Anästhesie beim Menschen.....	52
4.3.4.3.	Nebenwirkungsprofil beim Menschen.....	52
4.4.	Methadon.....	54
4.4.1.	Einführung und Chemie.....	54
4.4.2.	Pharmakologische Wirkung.....	54
4.4.3.	l-Polamivet®.....	55
4.4.3.1.	Wirkung des l-Polamivet®.....	55
4.4.3.2.	Klinische Anwendung.....	56
4.4.3.3.	Metabolismus.....	57
4.4.3.4.	Verträglichkeit und Toxizität.....	57
4.4.3.5.	Indikationen.....	57
4.4.3.6.	Einordnung des l-Polamivet® hinsichtlich des Betäubungsmittelrechtes ..	57
III.	MATERIAL UND METHODEN.....	59

1.	Patientengut	59
2.	Einteilung des Patientenguts in Gruppen	63
3.	Dokumentation der Sedationsphase	64
4.	Dokumentation der Ablegephase	65
5.	Dokumentation der Operationsphase	67
6.	Aufbau der Aufwachbox.....	68
7.	Dokumentation der Aufstehphase	68
8.	Angaben zum verwendeten Scoringsystem.....	75
9.	Angaben zur Statistik	78
IV.	ERGEBNISSE	80
1.	Ergebnisse der präanästhetischen Allgemeinuntersuchung	80
2.	Ergebnisse der Beobachtung des präsedativen Temperaments.....	80
3.	Ergebnisse der Beobachtungen in der Sedationsphase.....	81
4.	Ergebnisse der Beobachtungen in der Ablegephase	83
5.	Ergebnisse der Beobachtungen in der Narkosephase.....	84
6.	Ergebnisse der Beobachtungen in der Aufstehphase.....	85
V.	DISKUSSION	105
1.	Methodendiskussion.....	105
1.	Diskussion der Ergebnisse des präsedativen Temperaments.....	113
2.	Diskussion der Ergebnisse der Sedationsphase	113
3.	Diskussion der Ergebnisse der Ablegephase.....	115
4.	Diskussion der Ergebnisse der Narkosephase	118
5.	Diskussion der Ergebnisse der Aufstehphase	119
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	134
VII.	SUMMARY.....	137
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	140

IX.	TABELLENVERZEICHNIS	161
X.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	163
XI.	ANHANG	165
1.	Visual analogue scale (VAS), nach <i>Hubbell 1999 [160]</i>	165
2.	Recovery Scoring System nach <i>Donaldson et al. 2000 [2]</i>	165
3.	Recovery Scoring System nach <i>Young & Taylor 1993 [3]</i>	166
4.	„Edinburgh Scoring System“ nach <i>R.E. Clutton 2005 (nicht publiziert) [1]</i>	167
5.	Recovery Scoring System modifiziert nach <i>Donaldson et al. (2002) [2]</i>..	168
6.	Scoringsystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)	172
XII.	DANKSAGUNG	175

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
AV –Block	Atrioventrikulärer Block
BtMG	Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln
But	Butorphanol
bzw.	beziehungsweise
GIT	Gastrointestinaltrakt
KGW	Körpergewicht
IM	intramuscular
IV	intravenös
Lev	Levomethadon
MAP	Mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
NaCl-Lösung	Natriumchlorid- Lösung
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht steroidale Antiphlogistika)
PaCO ₂	Partieller Kohlenstoffdioxiddruck im Blut
PaO ₂	Partieller Sauerstoffdruck im Blut
RQSS	Recovery quality scoring system (System zur Beurteilung der Qualität der Aufstehphase)
RR	Risk Ratios
SA-Block	Sinuatraler Block
SC	subcutan
System E	Scoringsystem “Edinburgh Scoring System“ nach R.E. Clutton [1]
System D	Scoringsystem Donaldson et al. [2]
System YT	Scoringsystem Young und Taylor [3]
TIVA	Total intravenous anesthesia (totale intravenöse Anästhesie)
u.a.	unter anderem
VAS	visual analogue scale
Xyl	Xylazin
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Seit Ende 2010 (29.11.2010 für das Präparat Butomidor 10 mg/ml[®] der Richter Pharma AG [4]) ist der Wirkstoff Butorphanol, dessen Zulassung sich in Deutschland beim Pferd bisher nur auf die Behandlung von Kolikschmerzen und zur Sedationsvertiefung bei Eingriffen am stehenden Pferd beschränkte, bei dieser Spezies auch zur Sedation in Kombination mit bestimmten α_2 -Agonisten als Prämedikation vor einer Narkose zugelassen worden [5]. Damit eröffnet sich für die Praxis ein völlig neues Einsatzgebiet dieses synthetischen Opioid-Agonist-Antagonisten.

Bei der Sedierung am stehenden Pferd wird Butorphanol bereits seit längerem mit α_2 -Agonisten kombiniert, da sich dadurch eine Sedierungsvertiefung und Dosisreduktion erreichen lässt [6]. Die Kombination mit Butorphanol für diesen Indikationsbereich verhindert zudem den bei alleiniger Anwendung von α_2 -Agonisten, vor allem Xylazin, häufig beobachteten Sedationsdurchbruch [7]. Die Pferde können dabei auf kleinste Impulse mit einer extremen Abwehrbewegung, meist in Form von blitzartigem Auskeilen mit der Hinterhand, reagieren. Hieraus ergibt sich ein ernst zu nehmendes Verletzungsrisiko für die beteiligten Personen und nicht zuletzt für das Tier selbst.

Die Tatsache, dass Butorphanol nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt, macht es für den Praxis- bzw. Klinikalltag zu einem sehr beliebten Medikament. Hierdurch entfällt nicht nur die Erlaubnispflicht zum Verkehr mit Betäubungsmitteln (gemäß § 3 BtMG), sondern auch die mit viel bürokratischem Aufwand verbundene Dokumentationspflicht aller Zu- und Abgänge an Betäubungsmitteln (§ 17 BtMG: Aufzeichnungen) sowie die Aufbewahrung dieser Dokumente für drei Jahre und die gesonderte Sicherheitsverwahrung (§15 BtMG: Sicherungsmaßnahmen) der Medikamente gegen unbefugte Entnahme. Einen weiteren praktischen Vorteil weist Butorphanol gegenüber dem viel verwendeten stoffverwandten Levomethadon hinsichtlich des zu applizierenden Volumens auf. Während bei Levomethadon (l-Polamivet[®], Intervet) bei einem 500 kg schweren Pferd 10 bis 15 ml (0,05-0,075 mg/kg KGW) verabreicht werden müssen, benötigt man beim Butorphanol (Morphasol[®] 10 mg/ml, animedica) nur 1,25-2,5 ml (0,025-0,05 mg/kg). Gerade bei unruhigen Patienten besteht in der kürzeren Applikationszeit, die sich aus dem geringeren Injektionsvolumen ergibt,

ein Vorteil.

Rein wirtschaftlich gesehen ist der Preis für Butorphanol, berechnet für ein 500 kg schweres Pferd, mit 18,05 Euro (bei einer Gabe von 2,5 ml) im Vergleich zum Preis von Levomethadon (15 ml) mit 12,33 Euro deutlich, nämlich um ca.46%, teurer.

Obwohl sich der Wirkstoff Butorphanol als potentes Analgetikum in der Pferdemedizin bereits einen festen Platz sichern konnte, ist bisher nur wenig bekannt über die Auswirkungen des Butorphanols auf eine der sensibelsten Phasen der Pferdenarkose, die Aufstehphase. Die Narkose und speziell die Aufwachphase nach einer Operation stellen für den Patienten, insbesondere das Pferd, eine extrem kritische Zeit dar. Das Risiko für tödliche Zwischenfälle oder schwerwiegende Verletzungen im Rahmen einer Allgemeinanästhesie ist speziell beim Pferd sehr hoch. Zum einen kommt es durch das hohe Körpergewicht der Tiere bereits während der Narkose leichter zu kardiorespiratorischen Depressionen, aus der nicht selten Hypoxien und den daraus entstehenden Myopathien resultieren können, zum anderen neigt das Pferd dazu während der Aufstehphase zu früh seinem Fluchtinstinkt folgen zu wollen. Dadurch kommt es gerade in dieser Phase bei unkoordinierten Aufstehversuchen öfter zu Knochenbrüchen oder schwerwiegenden anderen Traumata. Somit ist es von großer Bedeutung, dem Besitzer vor der Narkose das deutlich höhere Narkoserisiko bei Pferden darzustellen und sich die Aufklärung ggf. durch Unterzeichnung eines vorgefertigten Formulars bestätigen zu lassen [8].

Im Vergleich zur Todesrate bei gesunden Hunden (0,17 %) und Katzen (0,24 %) [9], liegt diese beim Pferd mit 1,6 % [10] bis 1,9 % [11] in den ersten 7 Tagen nach einer Anästhesie deutlich höher. Für Pferde, die aufgrund von Koliken operiert werden müssen, liegt die Todesrate sogar bei 10,5 % [12]. Neben dem Tod können viele weitere Komplikationen während dieser Phase den Erfolg einer Operation im Nachhinein zunichtemachen. So treten neben Weichteiltraumata, Gelenkdorsionen, Myopathien, Blutungen, Kopftraumata und Nahtdehiszenzen nicht selten Knochenbrüche auf [11], die häufig eine Euthanasie des Pferdes erfordern. Aus diesem Grund ist eine ruhige, kontrollierte Aufstehphase vielleicht die entscheidende Phase einer erfolgreichen Operation und stellt somit das „Nadelöhr“ dar, durch das jedes Pferd nach der Operation hindurch muss. Doch nicht nur für den Patienten Pferd stellt die Narkose ein hohes Risiko dar, auch das mit dem Tier umgehende Personal setzt sich speziell während der Ablege- und

Aufstehphase einem hohen Risiko für schwerwiegende Verletzungen aus [8]. Auch wenn ein Pferd gut sediert wirkt, kann es doch auf Stimuli aggressiv oder mit Flucht reagieren [8].

Neben den Faktoren der „Narkosedauer“ und „Art des Narkoseprotokolls“ spielt die präanästhetische Sedation der Tiere eine entscheidende Rolle für ein möglichst kontrolliertes Niederlegen und späteres Aufstehen der Tiere [13]. Es ist deshalb von großer Bedeutung den schon seit langem in anderem Einsatzgebiet verwendeten Wirkstoff Butorphanol jetzt auch auf seine Tauglichkeit im Klinikalltag als Sedationskomponente im Vergleich zu anderen bisher eingesetzten Sedativa zu testen. Als zu vergleichender Wirkstoff wurde der Opioidagonist Levomethadon gewählt, der bereits seit einiger Zeit im Bereich der Sedation des Pferdes seinen Einsatz findet [14]. Durch die Gegenüberstellung von Levomethadon und Butorphanol, hinsichtlich der Fähigkeit eine gute und verlässliche Sedationsvertiefung zu bewirken und eine sichere Niederlege- und Aufstehphase zu gewährleisten, könnte die Verwendung von Butorphanol, eine Alternative zu den bisher verwendeten Sedationsprotokollen darstellen. Besonders interessant erscheint dieser Vergleich vor dem Hintergrund, dass für den gruppenverwandten Stoff Morphin eine extrem negative Beeinflussung der Aufstehphase beobachtet werden konnte [15]. Somit steht die Frage im Raum, ob auch Butorphanol für sein neues Zulassungsgebiet beim Pferd eine ungünstige Wirkung auf die Aufstehphase hat.

Ziel dieser Studie war es somit, Butorphanol hinsichtlich seines neuen Einsatzgebietes als Prämedikationskomponente vor einer Allgemeinanästhesie auf die Beeinflussung einer sicheren Aufstehphase beim Pferd zu testen. Wie im Titel der Arbeit beschrieben ist, geschah dies in Form einer Vergleichsstudie mit dem Opioidagonisten Levomethadon.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die Narkose des Pferdes

1.1. Mortalitätsraten unter der Anästhesie des Pferdes

Hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten, die mit einer Anästhesie beim Pferd assoziiert sind, lassen vermuten, dass Pferde ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Reihe von Anästhesie begleiteten Komplikationen haben. Im Laufe der Zeit wurden einige retrospektive, prospektive und multizentrische Studien zur Häufigkeit von Todesfällen bei Pferden, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, durchgeführt. Die Prozentzahlen unterscheiden sich dabei von Studie zu Studie nicht unerheblich, was vor allem die Bedeutung und den Einfluss der vielen begleitenden Faktoren (Notfall oder elektiver Eingriff, Narkosedauer, Anästhesieprotokoll u.a.) auf den Ausgang einer Narkose verdeutlicht. Pferde scheinen demnach ein zehn Mal höheres Risiko zu haben an einem Anästhesie bedingten Todesfall zu sterben, als Hunde und Katzen (>1 zu 100 versus 1 zu 1.000). Pferdepatienten haben ein 5.000 bis 8.000 Mal höheres Risiko, im Rahmen einer Narkose zu sterben, als Menschen, die sich einer Narkose unterziehen müssen (1 zu 100 versus 1 zu 500.000 bis 800.000) [11, 16, 17]. Die Todesraten sind deutlich höher, wenn das Pferd aufgrund eines Notfalls (1 von 6) oder aufgrund einer Kolik (1 von 3) operiert werden muss [18, 19], [20, 21]. In der größten bisher durchgeführten multizentrischen retrospektiven Studie, „*The Confidential Enquiry into Perioperative Equine Fatalities*“, wurden insgesamt 40.000 Pferdenarkosen über sechs Jahre ausgewertet [11]. Es konnte eine allgemeine Todesrate von 1,9 % in den ersten sieben Tagen nach der Anästhesie ermittelt werden [11]. Wurden Pferde mit abdominalen Schmerzen (Kolik) ausgenommen, fiel die Rate auf 0,9 %. Die Hauptursachen für die Todesfälle waren Herzstillstand oder postoperativer kardiovaskulärer Kollaps, Frakturen und Myopathien [3, 11]. Ein steigendes Risiko war mit der Art der Operation (Fraktur-reparatur, Kolik), der Dauer der Anästhesie (höheres Risiko bei längerer Anästhesiezeit), der Zeit der Operationsdurchführung (außerhalb der normalen Arbeitszeiten erhöhtes Risiko), der Rückenlagerung, dem Verzicht auf eine präanästhetische Sedation und dem Alter der Tiere verbunden. Pferde mit einem Alter zwischen zwei und sieben Jahren hatten ein geringeres Todesrisiko, als

Fohlen unter einem Monat [11]. Die Verwendung von Inhalationsanästhetika erhöhte das Todesrisiko für Fohlen zudem noch.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über einige der bisher veröffentlichten Todesraten bei der Narkose des Pferdes wieder. Dargestellt sind die unterschiedlichen Studienbedingungen, die Anzahl der erfassten Patienten und der Zeitraum, der für die Erstellung der Studie betrachtet wurde.

Tabelle 1: Übersicht über einige Veröffentlichungen zum Thema „perioperative Todesrate beim Pferd“

Studie (Paper)	Totale operative Todesrate (overall mortality rate)	Todesrate ohne Kolikoperationen	Todesrate bei Kolikoperationen	Zeitraum der Untersuchungen <i>Anzahl Pferde</i>
The role of Anesthesia in surgical mortality in horses; <i>Tevik et al.</i> (1983) [22]	2,7 % in den ersten 24 Stunden post operationem; davon 0,8 % durch Anästhesie	Nicht betrachtet	Nicht betrachtet	1965-1981 <i>1.216</i>
Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases; <i>Young and Taylor</i> (1993) [3]	0,68 %	0,68 %	Nicht mit eingeschlossen	1984-1990 <i>1.314</i>
Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results; <i>Johnston et al.</i> (1995) [10]	1,6 % in den ersten 7 Tagen post operationem	0,9 % (ohne Fohlenoperationen)	0,7 %	1991-1993 <i>6.255</i>
A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: emergency procedures; <i>Mee et al.</i> (1998) [18]	31,4 % (Nur Notfälle betrachtet!)	15,3 % davon 2,0 % während der Operation/ Anästhesie	35,5 % (31,2 % Euthanasie) (4,3 % Tod)	1991-1995 <i>995</i>
A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: elective procedures; <i>Mee et al.</i> (1998) [23]	3,6 % (nur elektive Fälle betrachtet!) 0,63 % Operativ/ Anästhetische Todesrate; 0,08 % durch die Anästhesie	Nicht betrachtet	Nicht betrachtet	1991-1995 <i>1.279</i>
The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2; <i>Johnston et al.</i> (2002) [11]	1,9 % in den ersten 7 Tagen post operationem	0,9 %	Nicht betrachtet	1994-1997 <i>41.824</i> (enthalten die Fälle von 1991-1993)
Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice--a retrospective case series; <i>Bidwell et al.</i> (2007) [17]	0,12 % direkt mit der Anästhesie verbunden 0,24 % (inklusive Todesfälle bis zu 7 Tage post operationem)	Nicht getrennt betrachtet	Nicht getrennt betrachtet	1997-2001 <i>17.961</i>
Evaluation des Narkoserisikos an der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München; <i>Czapalla</i> (2012) [24]	0,5 %	0,3 % (sowie unter Ausschluss anderer Risikopatienten)	3,6 %	2006-2011 <i>1.989</i>

Die Tabelle 1 macht deutlich, wie wichtig die strikte Trennung von elektiven Eingriffen und Notfalloperationen bei der Angabe der Todesraten ist. Menschliches Versagen dürfte die wichtigste Ursache für Anästhesie begleitende Komplikationen darstellen. Die retrospektive Evaluierung der Todesrate bei Pferden von *Mee et al.* (1998) kam zu dem Ergebnis, dass bis zu 2/3 (>60 %) der anästhesie-assoziierten Todesfälle vermeidbar gewesen wären [23]. *Robert Smith* beschreibt im Kapitel „Anesthetic-Associated Complications“ des Buches „Equine Anesthesia“ von Muir und Hubbel diese Tatsache sehr treffend [25]. „*There are no safe anesthetic drugs, there are no safe anesthetic techniques, there are only safe anesthetists.*“

1.2. Risikofaktoren bei der Narkose des Pferdes

Durch zahlreiche Studien konnten einige der Faktoren, die das Risiko für das Versterben des Tieres erhöhen, herausgefunden werden.

Das Alter des Tieres spielt dabei eine große Rolle. *Johnston et al.* (1995) fanden heraus, dass Patienten, die jünger als eine Woche (RR=20.6) und zwischen einer Woche und einem Monat (RR=4.3) alt sind, sowie Tiere älter als 12 Jahre (RR=3.1) ein höheres Risiko haben perioperativ zu versterben, als Patienten zwischen zwei und vier Jahren [10]. Die Tatsache der hohen Fohlensterblichkeit wird oft mit der fehlenden Routine in Fohlennarkosen in Verbindung gebracht sowie mit dem häufigen Auftreten von systemischen Erkrankungen bei den jungen Tieren [26], die die Bedingungen für eine Narkose verschlechtern.

Die Art der Operation stellt ebenso einen wichtigen Faktor dar. Wie bereits deutlich gemacht wurde, besitzen Pferde, die aufgrund einer Notfalloperation (Kolikoperation, Sectio caesarea bei tragenden Stuten; RR=12.9) operiert werden müssen ein deutlich höheres Todesrisiko [10] als Tiere, bei denen elektive Eingriffe vorgenommen werden [18, 23]. Das Risiko von Refrakturierungen nach Frakturkorrekturen während der Aufstehphase stellt ein großes Problem dar [17, 26]. Oft bleibt nur die Euthanasie.

Allgemein konnte herausgefunden werden, dass eine steigende Operationsdauer die Gefahr von Komplikationen, sowohl in, als auch nach der Narkose deutlich erhöht [26]. Bei dem Vergleich von Eingriffen <30 Minuten zu 30-60 Minuten und 60-90 Minuten konnte für die beiden letztgenannten Zeiträume ein signifikant geringeres Risiko festgestellt werden (RR=0.4) [10]. Für eine Operationsdauer

von 121-180 Minuten hingegen lag das relative Risiko mit 2.2 deutlich höher, welches bei einer Dauer von 181-240 Minuten (RR= 4.8) nochmals anstieg [10]. Das größte Risiko von 7.6 konnte für Eingriffe >4 Stunden ermittelt werden [10]. Die Tageszeit, an der die Operation stattfindet, spielt ebenfalls eine Rolle. Das geringste Risiko für Todesfälle konnte zwischen 8 und 12 Uhr festgestellt werden [11]. Abseits der normalen Arbeitszeiten besteht ein deutlich erhöhtes Risiko. Dies lässt sich zum Einen durch die meist geringere personelle Besetzung in der Nacht und an Wochenenden und zum Anderen durch die Tatsache, dass es sich in diesen Zeiten meistens um Notfalloperationen handelt, erklären. Zudem ist das Team während dieser Zeiten oft bereits stark übermüdet und überarbeitet [26]. Operationen die zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens stattfinden konnten mit dem höchsten Risiko für tödliche Zwischenfälle belegt werden [26].

Die Lagerung der Tiere scheint ebenfalls eine bedeutende Rolle zu spielen. Für die Seitenlage (links oder rechts) konnte ein 1/3 geringeres Risiko als für die Rückenlagerung ermittelt werden [10].

Die Auswahl der Prämedikation ist ein weiterer sehr bedeutender Faktor. Für Fohlen konnte festgestellt werden, dass eine totale inhalative Anästhesie ohne vorherige Prämedikation das höchste Risiko für tödliche Zwischenfälle darstellt [26]. Das Einsparen der Prämedikation ist bei jeder Altersgruppe als höchst riskant zu bewerten [10]. *Johnston et al.* (1995) konnten zeigen, dass Tiere mit mangelnder sedativer Prämedikation und der Verwendung von Xylazin verglichen mit Pferden, denen nur Detomidin als präsedative Behandlung gegeben wurde, ein erhöhtes Risiko hatten (RR von 6.2 und 2.1) [10]. Zudem konnten sie feststellen, dass die Verwendung von Acepromazin allein (RR=0.5) oder in Kombination mit Detomidin (RR= 0.4) oder Xylazin (RR= 0.2) das Risiko für Todesfälle senkt [10].

Lange Anästhesien mit volatilen Anästhetika sind oft assoziiert mit kardiovaskulären Depressionen und schlechter Gewebepfusion, welches wiederum zu Problemen wie Herzstillstand oder postanästhetische Myopathien führen kann [26].

Keine Beeinflussung scheint es dabei hinsichtlich des Geschlechts zu geben [10].

2. Die sedative Prämedikation vor Allgemeinanästhesie

2.1. Bedeutung der Prämedikation für die Narkose

Eine gute präanästhetische Sedation wird von *U. Schatzmann* (1995) als „*der Schlüssel zum problemlosen Ablegen, zur reaktionslosen Allgemeinanästhesie und zum langsamen, aber sicheren Aufstehen*“ [6] gesehen. Sie dient in erster Linie dazu, das Pferd zu beruhigen und für die weiteren Prozeduren unempfindlicher zu machen [8]. Durch Kombinationen von unterschiedlichen Gruppen an Sedationsmitteln, wie zum Beispiel α_2 -Agonisten und Opioiden können die Dosierungen, sowohl dieser Vertreter [6], als auch der für die Narkoseaufrechterhaltung notwendigen Stoffe reduziert werden (MAC von Inhalationsanästhetika) [26] und die eventuell toxischen Einflüsse verringert werden [14]. Dabei vertritt *Schatzmann* den Standpunkt, dass „*ein optimal und tief sediertes Pferd die besten Voraussetzungen für das nachfolgende Anästhesieprozedere bietet*“ und erachtet „*jede Applikation eines Allgemeinanästhetikums (vor allem Ketamin) am ungenügend sedierten Tier als gefährlich*“ [6]. Durch die Sedierung wird eine Dämpfung des Bewusstseins des Patienten erreicht, die ihn Umgebungseinflüsse und diagnostische oder therapeutische Maßnahmen unter Erhaltung der Standfestigkeit ertragen lässt [7]. Eigenschaften eines idealen präanästhetischen oder perianästhetischen Medikaments sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Eigenschaften eines optimalen prä-/perianästhetischen Medikaments [27]

- Schneller Wirkungseintritt
- Beruhigung und Stressreduktion
- Bewirkt kooperatives Verhalten ohne exzessive Benommenheits- oder Ataxieausbildung
- Erleichtert eine schnelle, ereignislose Einleitung und Erholung von der Anästhesie
- Reduktion der benötigten Menge an Anästhetikum (Anästhetikasparender Effekt)
- Minimiert oder eliminiert unerwünschte Nebeneffekte
- Vorhersehbare Wirkung
- Potent, wasserlöslich; breite therapeutische Wirkung
- Kompatibel mit anderen Medikamenten
- Minimale oder keine Nebenwirkungen oder Toxizität
- antagonistisierbar

Neben den Phenotiazinen, von denen sich in der Pferdemedizin vor allem das Acepromazin durchsetzen konnte, welches aber zu Hypotension, Ataxie und einem dauerhaften Penisprolaps sowohl bei Hengsten, als auch Wallachen führen kann [27], gelten heute vor allem die α_2 -Agonisten (Xylazin, Detomidin, Romifidin, Medetomidin) als Mittel der Wahl für eine Sedation beim Pferd [6]. Aufgrund des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen, wie einem plötzlichen Sedationsdurchbruch, werden sie heute gerne in Kombination mit starken Analgetika (L-Polamidon oder Butorphanol) verwendet [6]. Dadurch lässt sich die Dosierung der α_2 -Agonisten und der Opiode reduzieren, ihre Wirkung hingegen potenziert sich. Zudem können durch die Dosisreduktion die Nebenwirkungen der beiden Komponenten reduziert werden.

3. Management des Pferdes während der Aufstehphase

3.1. Generelle Aspekte

Die Aufstehphase nach einer Operation in Allgemeinanästhesie ist in der Pferdenarkose eine der kritischsten Phasen. Nicht nur die Größe und Masse der

Tiere, auch ihr ausgeprägter Fluchtinstinkt und ihr oft sehr temperamentvolles Verhalten macht es in der Regel unmöglich auch diese Phase voll zu überwachen [28]. Die Gefahr für das Personal ist dabei zu hoch. Auch die im Notfall benötigte mechanische Beatmung, wie sie beim Kleintier oft Anwendung findet, sowie die Flüssigkeitssubstitution zur Kreislaufunterstützung können in den meisten Fällen nicht in der Aufwachbox fortgeführt werden. Somit können Probleme wie Hypoxämie oder Hypotension, die während der Aufstehphase leicht entstehen können, oft erst in sehr schweren Fällen rechtzeitig beobachtet werden [28].

Während der Erholungsphase des Pferdes von einer Allgemeinanästhesie sollten externe Stimuli (Lärm, grelles Licht, physikalische Stimuli) auf das Geringste reduziert werden [28]. *Clark-Price et al.* (2008) konnten allerdings keinen Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Bewegung, der Zeit bis zum Stand und der insgesamt betrachteten Aufstehqualität von Pferden feststellen, die sich in einer beleuchteten oder abgedunkelten Aufstehbox erholen konnten [29]. Der Kopf des Pferdes sollte mit einem gepolsterten Kopfschutz vor Verletzungen geschützt werden, da gerade die knöchernen Ränder der Orbita leicht durch einen Aufprall gegen Wände oder Boden verletzt werden können.

3.1.1. Design und Konstruktion der Aufstehbox

Die Aufwachbox sollte idealerweise gepolsterte Wände und Boden besitzen, wobei gerade letztgenannter aus einem rutschfesten Material bestehen sollte, um ein Ausgrätschen und Weggleiten zu verhindern. Die Wahl des Bodenbelags ist abhängig von Kosten, Häufigkeit der Benutzung und Art der durchgeführten Prozeduren [13]. Synthetische Oberflächen haben den Vorteil der leichten und sicheren Reinigung und Desinfektion, während dies bei Sand-, Stroh oder Spänebelägen nicht ohne ein komplettes Austauschen des Materials möglich ist [13].

Eine oktagonale Form der Aufwachbox stellte sich als optimal heraus, da hier die Möglichkeit des Festliegens der Tiere in den Ecken weitgehend verhindert werden kann [28]. Als optimale Größe einer Aufstehbox werden Maße mit 4x4 Meter angegeben [13]. Überdimensionierte Räume bergen keinerlei Vorteil, da sie den Pferden während ihrer Aufstehbewegung nur die Möglichkeit bieten, größere Geschwindigkeiten zu erlangen. Die Wände sollte mindestens 2,5 m hoch und gepolstert sein [13]. Metallringe (2 bis 3 cm Durchmesser), die Kräfte über einer

Tonne Stand halten, sollten an mindestens drei Wänden am höchsten Punkt sicher befestigt werden, so dass Kopf- und Schweifseile für ein assistiertes Aufstehen durch sie hindurchgeführt werden können [13]. Zudem sollte ein Beobachtungsbereich, Fenster oder ein großer konvexer Spiegel, von wo aus das Personal die Aufstehphase beobachten kann, vorhanden sein. Alternativ kann eine installierte Kamera eine gute Überwachung sicherstellen [13].

In einigen Kliniken werden die Pferde auf schweren Schaumstoffmatten gebettet. Dies soll verhindern, dass das Pferd frühzeitige Aufstehversuche unternimmt, da es dem Tier erschwert wird, sich aus dem Kissen und in Brustlage zu bringen [28]. Hierdurch wird die Phase, in der das Narkosegas abgeatmet werden kann, verlängert, so dass eine sanftere Aufstehphase erwartet wird [28]. Von Vorteil ist zudem der Schutz vor Nervenschädigungen [28], die durch das hohe Eigengewicht der Tiere in Kombination mit der Seitenlage eine nicht zu vernachlässigende Komplikation darstellen kann. Ein Nachteil kann darin gesehen werden, dass es oft menschlicher Hilfe bedarf, die Tiere in Brustlage zu bringen, wodurch eine nicht zu unterschätzende Gefahr für das Personal entsteht. In einer Studie von *Ray- Miller et al.* (2006) wurde die Aufstehqualität von Pferden verglichen, die sich entweder auf einem schnell auf-/abblasbaren Luftkissen oder auf einem gepolsterten Boden von der Allgemeinanästhesie erholen durften [30]. Die Ergebnisse waren eine längere Seitenlage der Tiere, die auf dem aufblasbaren Kissen lagen. Nach Entlüftung des Kissens konnten diese Pferde nach signifikant weniger Versuchen den Stand erreichen und zeigten einen signifikant besseren Stand. Insgesamt betrachtet konnte aber kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, so dass dem Luftkissen und dem gepolsterten Boden eine gleiche Sicherheit während der Aufstehphase zugesprochen wurde [30].

Das Durchführen einer assistierten Aufstehphase mit Hilfe von Seilen, Tragriemen oder Hebevorrichtungen kann, wenn es durch das Pferd gut toleriert wird, von Vorteil sein. Tragriemen-Assistiertes-Aufstehen wird allerdings von 6 % der Tiere nicht gut toleriert und kann so zu selbstverschuldeten Verletzungen führen [28]. *Regula Bettschart-Wolfensberger* (2006) sieht in der Aufstehphase in Wasserpools von Patienten nach Frakturbehandlungen die erfolgreichste Möglichkeit einer komplikationslosen Erholung der Tiere [28]. Dies setzt allerdings einen extrem großen apparativen Aufwand, sowie ein großes und gut funktionierendes Team voraus.

In der frühen Phase der Erholung sollte der Anästhesist idealerweise beim Pferd

bleiben [28], um Atmung, Schleimhautfarbe und Kreislauf besser kontrollieren zu können.

Regula Bettschart- Wolfensberger (2006) postuliert eine Seitenlage von mindestens 20 Minuten und einen darauffolgenden Wechsel in Brustlage mit einer weiteren Dauer von 10 bis 20 Minuten für ideal [28]. Die Erlangung der Brustlage ist mit der Wiederherstellung eines normalen Atmungsbildes verbunden und reduziert die Gefahr von Ventilations- und Perfusionsstörungen in den Lungen, was wiederum zu einer steigenden Oxygenierung des Gewebes führt [31].

Die beste Erholung wird dann erreicht, wenn die Tiere genügend Zeit haben die volatilen Anästhetika abzuatmen, bevor sie versuchen aufzustehen. Das heißt, dass sie nicht zu früh zum Aufstehen stimuliert werden sollten [28]. Ein Pferd sollte, nach der Meinung von *Regula Bettschart- Wolfensberger*, erst 60 Minuten nach Narkoseende und bei Verbleib in Seitenlage ohne Versuche aufzustehen zum Aufstehen motiviert werden [28].

3.1.2. Aufrechterhaltung einer adäquaten Respiration während der Erholungsphase

Die Sauerstoffinsufflation von 15 l/min pro 500 kg, zuerst über den endotrachealen Tubus, nach der Extubation direkt über die Nasenhöhle, hilft die Entwicklung einer Hypoxämie zu verhindern [32]. *Duckert et al.* (1985) konnten in ihrer Studie sogar feststellen, dass die Applikation von Sauerstoff positive Auswirkungen auf die Aufstehphase hatte [32]. Beim Auftreten von Apnoe kann eine „demand valve“ zur Ventilation des Pferdes bis zum Wiedererlangen der spontanen Atmung hilfreich sein [33]. Kurze Phasen von Apnoe, die zwischen drei bis fünf Minuten liegen, sind als nicht bedrohlich zu betrachten [28].

Wright und Hildebrand (2001) verglichen in einer Studie zwei Gruppen hinsichtlich des Verhaltens des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes während der Aufstehphase bei vorheriger Apnoe oder spontan beatmeten Pferden. Der einen Gruppe wurde es ermöglicht, die spontane Atmung bereits vor der Trennung vom Narkosesystem wiederzuerlangen, während die andere Gruppe während des Transports zur Aufwachbox Apnoe zeigte. Diese Gruppe wies in den ersten Messungen höhere PO₂ Werte auf als die bis zuletzt beatmete Gruppe. Ihre Schlussfolgerungen waren, dass Pferde eine kurze Zeit der Apnoe sehr gut überleben können, sie sogar einen Vorteil aus der kurzfristigen Hypoxämie

gegenüber solchen haben, die spontan ventiliert wurden [34].

Über den optimalen Zeitpunkt der Extubation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die meisten Anästhesisten verfechten die Extubation, sobald das Pferd einen aktiven Schluckakt zeigt. Dadurch kann zum einen sicher ausgeschlossen werden, dass Flüssigkeiten oder Magenreflux aspiriert wird, zum anderen kann das Pferd seinen weichen Gaumen in die normale Position verlagern [28]. Ein weiterer Vorteil, den Tubus bereits beim Schluckakt zu entfernen, besteht darin, dass das Pferd ihn während der weiteren Erlangung des Bewusstseins nicht mehr als Fremdkörper wahrnehmen kann [28]. Dies könnte zum einen zu Panik und damit zu verfrühten Aufstehversuchen, zum anderen aber auch zu Versuchen den Tubus zu entfernen führen [28], worin wiederum eine Verletzungsgefahr für Trachea, Kehlkopf und Maulhöhle besteht. Nicht zuletzt kann auch der Tubus durch die scharfen Kanten und Haken an den Pferde Zähnen beschädigt werden.

Die andere Meinung besteht darin, den Tubus erst dann zu entfernen, wenn das Pferd bereits wieder steht [28]. Dagegen spricht, dass die Extubation am liegenden Pferd nicht nur sicherer für das Personal, sondern auch leichter durchführbar ist. Zudem kann so bereits während der Seitenlage eine potenzielle respiratorische Obstruktion leichter festgestellt und entsprechend gehandelt werden [28]. Der Tubus kann dann leichter wieder eingeführt und wenn nötig, kann eine Tracheostomie durchgeführt werden. Dies wäre am bereits stehenden Pferd mit akuter Dyspnoe deutlich schwieriger [28].

Eine dritte Alternative wäre, den Tubus beim Schluckakt zu entfernen, dafür aber einen kleineren endotrachealen Tubus über die Nase einzuführen, der während der weiteren Aufstehphase verbleibt [28]. Diese Methode verhindert eine Beschädigung des Tubus durch die Zähne und ermöglicht dennoch die Sicherstellung eines offenen Luftweges [28]. Dies kann als notwendig erachtet werden, da Pferde ausschließlich über die Nase atmen können und sich während der Aufstehphase häufig ein nasales Ödem bildet. In besonders starken Fällen kann es zu einer Obstruktion der Nase kommen.

Eine vorübergehende Atemwegsobstruktion während der Erholungsphase nach einer Narkose kann ebenfalls durch andere Faktoren verursacht werden. Beispiele hierfür sind Laryngospasmus, laryngeale Hemiplegie [35], Dorsalverlagerung des weichen Gaumens oder durch Einklemmen des Kopfes in einer Ecke der Aufstehbox [28]. Die Folgen einer Atemwegsobstruktion können Lungenödeme oder Lungenblutungen sein, die wiederum in einem Herz-Kreislaufversagen und

dem Tod enden können.

Die vorbeugende Applikation von Phenylephrine-Nasentropfen (0,15 %) soll das Anschwellen der Nasenschleimhaut und damit die Obstruktion nach der Extubation verhindern [28].

An der Klinik für Pferde der LMU wird Phenylephrine nicht routinemäßig eingesetzt, da das Auftreten von behandlungswürdigen Atemwegsobstruktionen während der Aufstehphase kein vorrangiges Problem darstellt.

3.1.3. Management der kardiovaskulären Funktion

Die Gabe von Infusionen, Dobutamin oder anderen vasopressiven Stoffen wird normalerweise vor der Aufstehphase bereits beendet. Alle Inhalationsanästhetika, wie auch die TIVA (Total intravenous anesthesia) haben eine dosisabhängige kardiodepressive Wirkung [36]. Die Gabe dieser Stoffe wird zu Narkoseende eingestellt und moderne Anästhetika können relativ schnell abgeatmet, beziehungsweise verstoffwechselt werden, so dass eine Flüssigkeitsgabe in der Aufstehphase in der Regel nicht notwendig ist [28]. Bei starken Blutverlusten oder Hypotension während der Operation kann allerdings eine weitere Gabe von Flüssigkeit notwendig werden. Bei der Bulbusentnahme kann es zwar zu starken Blutungen kommen, diese lassen sich aber durch das Einlegen einer Tamponade in die Orbita sehr schnell stillen, so dass es zu keinem den Organismus belastenden Blutverlust kommen muss. Während einer Vitrektomie kommt es neben minimalen Einblutungen in die Sklera oder ins Innere des Auges zu keinem nennenswerten Blutverlust, der eine Infusionstherapie noch außerhalb des Operationsbereiches notwendig machen könnte. Somit wurde auf die Gabe von Infusionslösungen in diesem Studienaufbau verzichtet.

3.2. Faktoren, die die (Länge der) Aufstehphase beeinflussen

Die Qualität und Dauer der Erholungsphase wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst [13]. Dazu zählen neben dem Gesundheitszustand des Pferdes und seinem Temperament die Umgebungsbedingungen des Aufwachortes, der Gebrauch von gut polsternden Kissen während der Lagerung des Tieres, die Anästhesiedauer, das Auftreten von anästhetischen Zwischenfällen (Hämorrhagien, Hypotension), die Art der Operation (Weichteil- oder

orthopädische Operation) und die Gabe von Sedativa oder Antagonisten während der Erholungsphase [13].

3.2.1. Präanästhetische Faktoren

Unter experimentellen Bedingungen, in denen Pferde mit Halothan oder Isofluran anästhesiert, aber keiner Operation unterzogen wurden, konnte festgestellt werden, dass das individuelle Temperament die Qualität der Aufstehphase vorherrschend beeinflusste [37].

Die Narkoseeinleitung konnte in einer retrospektiven Studie von *Trim et al.* (1989) als ein wichtiger Faktor für die spätere Aufstehphase identifiziert werden [38]. Pferde, die eine schlechte Narkoseeinleitung bekamen und die durch vorherige Strapazen oder Krankheiten gestresst waren, hatten oft eine verlängerte, schlechtere Aufstehphase [38]. Ebenso können Pferde, die sich in einer extrem schmerzhaften Situation befinden (Kolik, Frakturen), physiologisch geschwächt sind (Hämorrhagie, Dehydratation) oder tragend sind, stark erschöpft, schwach und hypocalciämisch sein. Dies sind allgemein keine guten Voraussetzungen für eine Narkose.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Pulsrate während der Narkoseinduktion und einer schlechteren Aufstehphase festgestellt werden [3]. Eine höhere Pulsrate während der Einleitung der Narkose kann zum einen durch einen schmerzhaften und damit pathologischen Zustand des Tieres entstehen oder aber den allgemeinen Gemütszustand des Tieres beschreiben. Pferde, die leicht erregbar sind, werden in einer solch ungewohnten Situation, wie der Narkoseeinleitung, sicher stärker aufgeregt sein und somit eine höhere Pulsrate aufweisen als Tiere, die von Grund auf ruhigeren Charakters sind. Eben deshalb ist eine gute, sichere und tiefe Sedierung vor der Narkoseeinleitung von herausragender Bedeutung.

Eine höhere Pulsfrequenz von 60-80 Schlägen pro Minuten nach der Induktion stellt wiederum eine bessere Voraussetzung für eine gute Aufstehphase dar, was durch einen besseren Herzauswurf und eine bessere Gewebepерfusion bedingt sein mag [3].

3.2.2. Dauer der Anästhesie

Pferde die für eine lange Zeit anästhesiert werden (>3 Stunden) benötigen in der Regel mehr Zeit für die Metabolisierung und Eliminierung der volatilen Anästhetika und wiesen dadurch oft auch eine verlängerte und schlechtere Aufstehphase auf [13]. Der negative Zusammenhang zwischen der Dauer der Anästhesie und der Qualität der Aufstehphase konnte durch *Richey et al.* (1990) gezeigt werden [39]. Sie fanden heraus, dass die Häufigkeit einer postanästhetischen Lahmheit mit einer ansteigenden Anästhesiedauer ebenfalls anstieg [39]. Eine Dysfunktion der Gliedmaßen durch eine Lahmheit wird wiederum zu einer schlechteren Erholungsphase führen.

Ebenso führt eine verlängerte inhalative Anästhesiedauer auch zu einem Anstieg der Menge an Inhalationsstoffen, die sich im Körpergewebe ansammeln. Dadurch wird die Phase, in der im Gehirn die volatilen Stoffe eine hypothetische „Ataxie-Grenze“ erreichen, ebenso verlängert. Versucht das Pferd nach einer langen Anästhesie während dieser Phase aufzustehen, ist es logisch, dass es wiederholte erfolglose Aufstehversuche unternimmt, bis es den Stand erreicht [3].

3.2.3. Invasivität der Operation

Die Beeinflussung der Invasivität der durchgeführten Operation auf die Aufstehphase konnte durch *Young et al.* (1993) signifikant nachgewiesen werden [3]. Die Erklärungen hierfür können zum einen sein, dass eine invasive Operation häufig auch mit einer längeren Anästhesiedauer verbunden ist, zum anderen ist der zu erwartende postoperative Schmerz bei invasiven Operationen, wie zum Beispiel Frakturversorgungen, sehr viel höher. Das Pferd wird aufgrund der Schmerzen kürzer ruhig schlafen und früher versuchen aufzustehen, obwohl es vielleicht noch ataktisch ist [3]. Aus diesem Grund wurde bei der Auswahl der Operationen in der vorliegenden Studie zum einen darauf geachtet, dass ein vergleichbarer zu erwartender postoperativer Schmerz vorlag (ausschließlich Augenoperationen) und zum anderen durch die Aufnahme nur zweier unterschiedlicher Operationsarten (Bulbusexstirpationen und Vitrektomien) eine extrem homogene Patientengruppe vorlag.

Rasse, Alter und Geschlecht hatten bei bisherigen Studien keinen Einfluss auf die Aufstehphase [3].

Aufgrund dieser in ihrer Wirkung sehr schwer quantifizierbaren Faktoren wurden

in der vorliegenden Studie ausschließlich Tiere aufgenommen, die durch eine präanästhetische Untersuchung als ASA I- und ASA II- Patienten kategorisiert werden konnten. Somit war es möglich, schwerwiegende, die Aufstehphase beeinflussende Faktoren auszuschließen.

3.2.4. Postanästhetische Sedierung

Künstlich kann die Aufstehphase durch die Applikation von Sedativern oder Tranquilizern, die postoperativ verabreicht werden, verlängert werden. Dies ermöglicht dem Pferd das Inhalationsanästhetikum besser abzuatmen [40]. *Santos et al.* (2003) veröffentlichten hierzu eine Studie, in der sie vergleichende Untersuchungen bei Pferden durchführten, denen sie postanästhetisch in der Aufstehphase einen der drei α_2 -Agonisten (Xylazin, Detomidin, Romifidin) oder die gleiche Menge an NaCl-Lösung verabreichten [40]. Sie beurteilten die Aufstehphase nach einem modifizierten Scoringsystem nach *Donaldson et al.* (2000). Dabei konnten sie eine insgesamt, wenn auch verlängerte, verbesserte Aufstehphase beobachten [40]. Die Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen war bei den Gruppen, die Xylazin oder NaCl-Lösung bekamen, vergleichbar, insgesamt aber höher als bei der Detomidin- und Romifidin- Gruppe [40]. Die Anzahl der Aufstehversuche war in der NaCl- Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich höher [40]. Die Herzrate sank bei der postanästhetischen Gabe von α_2 -Agonisten bei allen drei Gruppen im Vergleich zu denen bei NaCl-Gabe. Dieses Phänomen der Hypotension von unbekannter Dauer nach intravenöser Gabe von α_2 -Agonisten ist bereits durch einige Studien beschrieben worden [41, 42]. Der diastolische und der arterielle Blutdruck stiegen in der NaCl-Gruppe signifikant schneller an [41]. *Santos et al.* (2003) konnten in allen drei Gruppen, die eine Nachsedierung mit α_2 -Agonisten erhalten hatten, eine verbesserte Aufstehphase im Vergleich zu der NaCl-Gruppe feststellen [40].

In wiederum anderen Veröffentlichungen, wie zum Beispiel der von *Matthews et al.* (1998) oder *Wagner et al.* (2008) konnte kein signifikant positiver Effekt einer Nachsedierung festgestellt werden [3, 43].

Matthews et al. (1998) konnten, neben der allgemein besseren Aufstehphase nach einer Sevoflurannarkose (im Vergleich zu Isofluran), durch die Gabe von Xylazin nach der Beendigung der Inhalationsnarkose ebenfalls eine Verlängerung der Aufstehphase sowie stärkere Ataxie nach dem Stand beobachten [44].

In der Studie von *Wagner et al.* (2008) wurde Pferden nach einer Isoflurannarkose über eine weitere halbe Stunde ein Xylazin-Ketamin-Gemisch intravenös verabreicht und die darauffolgende Aufstehphase mit der von Pferden ohne weitere Gabe von Medikamenten verglichen. Die Ergebnisse waren eine verlängerte Aufstehphase ohne signifikante Verbesserungen ihrer Qualität [43]. Sowohl die Zeit bis zur ersten Bewegung, als auch die Dauer bis zum ersten Aufstehversuch und bis zum Stand waren signifikant länger nach Xylazin-Ketamin-Gabe [43]. Es konnte auch in dieser Studie eine verminderte Herzrate nach Xylazin-Ketamin-Gabe beobachtet werden [43]. Der Sauerstoffpartialdruck sank nach der assistierten Beatmung während der Isoflurannarkose in der darauffolgenden längeren Aufstehphase nach Xylazin-Ketamin-Gabe rasant ab, obwohl den Pferden Sauerstoff über die Nüstern gegeben wurde [43]. Es konnten Werte zwischen 57 mm Hg und 65 mm Hg gemessen werden. Damit lagen diese Werte genau in dem Bereich, in dem nach *Duckert et al.* (1985) eine erhöhte Gefahr für die Entstehung von Myopathien durch Hypoxämie besteht [32]. Es konnte durch *Duckert et al.* (1985) sogar ein Zusammenhang zwischen niedrigen Sauerstoffpartialdrücken und schlechteren Aufstehphasen nachgewiesen werden [32].

Diese Kombination aus verlängerter Seitenlage, in der sowohl die unten liegende Lunge, als auch die Muskulatur einem extremen Gewicht ausgesetzt sind, gekoppelt an eine länger andauernde schlechtere Sauerstoffversorgung des Gewebes muss als ein prädisponierender Faktor für die Entstehung von Myopathien, Nervenlähmungen und Lungenkongestionen angesehen werden.

Auf Basis der unterschiedlichen Ergebnisse vorheriger Studien wurde das Risiko für das Auftreten von schlechteren Aufstehphasen aufgrund nicht durchgeführter Nachdosierung nach der Narkose als vertretbar erachtet. Somit konnte zudem sichergestellt werden, dass die restliche Wirkung des Butorphanols bzw. des Levomethadons nicht durch andere Sedativa überdeckt wurde.

3.2.5. Inhalationsanästhetika

Unterschiedliche Inhalationsanästhetika weisen unterschiedliche physikalische Eigenschaften auf. Die Blutgaslöslichkeit ist einer der wichtigsten Faktoren für die Schnelligkeit des Wirkungseintritts eines Anästhetikums und die Dauer der Erholungsphase. Ein früher Bericht über die Dauer und Qualität der Aufstehphase

nach zweistündiger Anästhesie zeigte, dass die Erholungsphase nach Isoflurangabe schneller und von besserer Qualität war als die von Halothan [45]. Demgegenüber konnten *Matthews et al.* (1998) zeigen, dass die Aufstehphase nach einer Sevoflurannarkose kürzer und sicherer war als nach einer Isoflurannarkose [44].

3.2.6. Analgesie

Schmerz hat einen negativen Einfluss auf die Erholungsphase bei Pferden [28]. Um eine zentrale oder periphere Sensibilisierung zu verhindern, sollte die Analgesie vor der Anästhesie verabreicht werden.

Die Verwendung der gut analgetisch wirkenden Opiode bei Pferden wird aufgrund der Angst vor Erregungen des Tieres und dem Effekt der Stoffklasse auf den Gastrointestinaltrakt kontrovers diskutiert (hierzu siehe auch 4.2.6. Pharmakologische Bedeutung der Opiode sowie 4.2.7. Komplikationen, Nebenwirkungen und klinische Toxizität der Opiode). Dabei konnten für Morphin dosisabhängige Verhaltensänderungen festgestellt werden. *Combi et al.* (1979) konnten bei der Dosierung von 100 µg/kg skurrile Verhaltensweisen wie vorgetäushtes Trinken oder Fressen und das Ziehen von Gesichtsgrimassen beobachten [46].

Dysphorie, gefolgt von Euphorie wurde bei der Dosierung von 120 µg/kg von *Muir et al.* (1978) beobachtet, während höhere Dosierungen (660-750 µg/kg) eine gesteigerte Lokomotion, Unruhe, Hin- und Herschwingen des Körpers, Kopfschlagen, Boxenwandern und Scharren hervorriefen [47].

3.3. Probleme während der Erholungsphase

3.3.1. Unwille oder Unfähigkeit zu stehen

Die meisten Probleme, die während der Aufstehphase sichtbar werden, entwickeln sich bereits während der Narkose [28]. Dabei sind Hypotension, die zu einer schwachen Muskelperfusion führt, sowie Hypoxämie und schlechte Lagerung auf dem Operationstisch die Hauptfaktoren, die zu Problemen während der Aufstehphase führen [48-53]. Weitere Möglichkeiten für verlängerte Aufstehphasen werden im Folgenden erörtert.

3.3.1.1. Myopathien

Postanästhetische Myopathien sind eine potenzielle Komplikation einer generalisierten Anästhesie beim Pferd. Kennzeichnend sind ischämische Muskelschädigung, entstanden durch einen inadäquaten Blutdruck und einen unzureichenden Blutfluss in den betroffenen Muskeln während der Narkose und der Seitenlage danach [48, 54-56]. Lahmheiten oder lokalisierte Myopathien, die mit der Seitenlage in Anästhesien assoziiert waren, wurden bereits früh mit einer Kompression, welche eine gute Blutzirkulation in den Muskeln verhindert, in Verbindung gebracht. Myopathien können auf einzelne Muskelgruppen beschränkt oder aber in generalisierter Form auftreten. In Studien von *Grandy et al.* (1987) [54] und *Richey et al.* (1990) [39] konnte festgestellt werden, dass Myopathien am häufigsten dann auftreten, wenn eine Hypotension (Blutdruck kleiner als 70 mm Hg) für mehr als 15 Minuten oder eine Anästhesiezeit von über drei Stunden vorliegen. Es kommt zu einer Hypoperfusion und Ischämie des Muskels mit Entstehung von Laktat und dessen Akkumulation, was wiederum zur lokalen Myopathie führt [57]. Die betroffenen Muskeln sind unterschiedlich stark geschwollen, warm und sehr schmerzhaft [57]. Abhängig von der Stärke der Myopathie kann es den Pferden unter Umständen nicht möglich sein, den Stand zu erreichen. In vielen Fällen konnte eine massive Myonekrose anhand von hohen Werten der Creatininphosphokinase (CPK) und der Aspartataminotransferase (AST) sichtbar gemacht werden [58]. Bei der sogenannten „generalisierten postanästhetischen Myopathie“ zeigen die Pferde nach einer Narkose multiple Muskelveränderungen, hochgradiges Schwitzen, Tachykardie und Tachypnoe und können kaffeebraunen Harn absetzen [57]. Diese generalisierte Myopathie betrifft hier, nicht wie bei der lokalisierten Myopathie vor allem die während der Seitenlage unten liegenden Muskelgruppen, sondern vor allem die Rückenmuskulatur sowie die Muskeln der Nachhand [57]. Die Pferde ziehen sich häufig während ihrer erfolglosen Aufstehversuche schwere Verletzungen zu. Die Aufstehschwäche kann 12 bis 24 Stunden andauern [57]. Die Pathogenese der generalisierten Myopathie ist wiederum in einem systemischen Blutdruckabfall während der Narkose und einer dadurch entstehenden Ischämie der Muskulatur zu suchen [57]. Dabei sind wahrscheinlich große Muskelgruppen, wie die der Hinterhand (Kruppenmuskeln) und des Rückens am stärksten von der mangelnden Durchblutung betroffen. Durch die entstehende Ischämie wird Calcium aus dem

sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt, wodurch es zu Muskelkontraktionen und Schweißausbrüchen kommt und infolgedessen eine erhöhte innere Körpertemperatur entsteht [57].

Die Therapie der akuten Phase ist unterstützend und symptomatisch durchzuführen. Dabei sollte das Ziel die Reduktion der Schmerzen, der Schwellung und der Angst sein [28]. NSAIDs, Opioide, α_2 -Agonisten und in schweren Fällen Dimethylsulfoxid (DMSO), Dantrolen und Kortikosteroide können helfend verabreicht werden. Eine geringe Dosis Acepromazin (0.02 bis 0.03 mg/kg IM) kann das Pferd beruhigen und die periphere Perfusion verbessern [28]. Dies sollte jedoch nur dann verabreicht werden, wenn keine schweren kardiovaskulären Störungen vorliegen. Solange sich das Pferd in Seitenlage befindet, sollte ihm Sauerstoff über die Nüstern/Tubus und Ringerlaktatlösung oder andere ausgewogene Elektrolytlösungen infundiert werden, um die kardiovaskuläre Funktion zu unterstützen [28] und eine entstehende Azidose auszugleichen. Bei sehr aufgeregten Tieren besteht die größte Aufgabe darin sie zu beruhigen, da wiederholte erfolglose Aufstehversuche das Tier zusätzlich stark schwächen und die Gefahr von schweren Verletzungen rapide steigt [28]. Ein durch Seile assistiertes Aufstehen kann dem Tier erleichternd zugutekommen. Das bedeutendste Ziel nach dem Erreichen des Standes ist es die Myoglobinurie und die daraus entstehende Dysfunktion der Nieren zu therapieren [28]. Eine adäquate Flüssigkeitsadministration zur Aufrechterhaltung des Urinabsatzes und ein Monitoring der Urinproduktion sind zwingend erforderlich. Physiotherapie und Rotlichtbestrahlung konnten als eine relaxierende und dadurch schmerzlindernde Begleittherapie erfolgreich angewendet werden [28].

3.3.1.2. Neuropathien

Nervenparalysen treten besonders häufig bei schweren Pferden postanästhetisch auf. Generell kann diese Komplikation bei den Pferden auftreten, die während der Narkose nicht ausreichend gepolstert oder inadäquat gelagert wurden und somit einem erhöhten Druck auf bestimmte Körperregionen ausgesetzt sind [57]. Neuropathien, die die Aufstehphase beeinflussen können, stellen sich zumeist als Lahmheiten dar, die die Folge von lagerungsbedingten peripheren Nervenlähmungen sind, oder aufgrund narkosebedingter Myopathien auftreten. Die Paralyse betrifft meist den N. femoralis, die Nn. radialis und brachialis sowie

des N. fibularis [28]. Neuropathien können von Myopathien begleitet sein und umgekehrt. Dabei ist das zu erwartende Risiko bei Pferden mit Neuropathien einzelner Nerven geringer als das bei solchen, die an schweren generalisierten Myopathien leiden [28]. Die Gefahr für Frakturen während der Aufstehphase ist aber bei allen Pferden mit neurologischen Schwächen relativ hoch [28]. Das größte Problem bei der Therapie der Neuropathien ist, dass die Tiere häufig nicht in der Lage sind mit den paralysierten Gliedmaßen umzugehen, wodurch es zu Hektik und Eigenverletzungen kommt, bevor Hilfe geleistet werden kann [28].

Andere, weniger häufige Ursachen für Unwille, Schwierigkeiten oder Unfähigkeit nach einer Allgemeinanästhesie den Stand zu erreichen sind: Hyperkaliämische periodische Paralyse (HYPP), Hypokalziämie, Polysaccharidspeicherkrankheit bei schweren (Zug)pferden, Frakturen oder Luxationen, schwere Hypothermie, starker Blutverlust und Lungenembolien [28].

4. Verwendete Arzneimittel

4.1. Alpha₂-Rezeptoragonisten

Aufgrund ihrer ausgeprägt sedierenden und analgetischen Effekte haben die α_2 -Rezeptoragonisten eine große Bedeutung in der Pferdeanästhesie erlangt [26]. *Schatzmann* (1995) beschreibt die Einführung dieser Stoffgruppe in die Pferdemedizin sogar als „*zweifelloos einer der großen Fortschritte auf dem Weg zur risikoarmen Sedation und Allgemeinanästhesie*“ [6]. Dabei bewirken sie am stehenden Pferd keine Gefahr des Ablegens, trotz steigender Dosen. Ihre Dosis/Wirkungsbeziehung ist bis zur tiefen Sedierung linear und führt danach „*nur beim Fohlen zum Abliegen oder zur Allgemeinanästhesie*“ [6].

4.1.1. Wirkweise

Alpha₂-Rezeptoren sind vor allem in präsynaptischen Nervenendigungen an diversen Stellen im zentralen und peripheren Nervensystem vorhanden, eingenommen dem Hirnstamm (z.B. Locus coeruleus), der Laminae des Rückenmarks und sensorischen afferenten Bahnen sowie in vielen Organen [26]. Ihre Aktivierung bedingt sowohl eine Hemmung, als auch Stimulation der Freisetzung von Neurotransmittern (z.B. Noradrenalin) [59]. Die Beeinflussung der peripher gelegenen Alpha-Adrenorezeptoren trägt zum gesamten

Wirkungsspektrum, einschließlich der Nebenwirkungen bei. Allgemein besitzen die Alpha₂-Adrenorezeptoragonisten eine überlappende Aktivität an Alpha₁-Rezeptoren, so dass dosisabhängig auch über diese das klinische Bild geprägt wird [59] (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Lokalisation und Funktion der α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren

Rezeptortyp	Lokalisation	Funktion
α_1	ZNS	Steigendes Bewusstsein und Aktivität
	Herz	Steigende Kontraktionsstärke und Sensibilisierung des Myokards für Katecholamine während einer Halothan-Anästhesie
	Glatte Muskulatur	Vasokonstriktion
	Leber	Glykogenolyse; Glukoneogenese
α_2	ZNS	Verringert die Norepinephrin- und Dopaminausschüttung, wodurch es zu einer Sedation und kardiopulmonären Depression kommt
	Sympathische Nervenendigungen	Inhibition der Norepinephrin-Abgabe
	Cholinerge Neurone	Inhibitor
	Herz	Senkung der Norepinephrin- Abgabe
	Glatte Muskulatur	Vasokonstriktion
	Darm	Reduzierung des Tonus und der propulsiven Aktivität
	Pankreatische Inselzellen	Inhibition der Insulinabgabe
	Plättchen	Aggregation
Fettgewebe	Inhibition der Lipolyse (Clonidin)	

Es gibt drei unterschiedliche G-Protein gekoppelte alpha₂-Rezeptor-Subtypen. Lange Zeit ging man von einem vierten Subtyp aus, der aber als eine Variante des Alpha_{2A}-Rezeptors identifiziert werden konnte [26]. Die Katecholaminfreisetzung aus dem zentralen und sympathischen Nervensystem wird präsynaptisch über die Alpha_{2A}, Alpha_{2B} und Alpha_{2C}-Subtypen gesteuert [26]. Eine Stimulation der Alpha₂-Rezeptoren im ZNS führt zu einer Hyperpolarisation von Neuronen und inhibiert die Norepinephrin- und Dopamin-Ablagerung und Freisetzung [27]. Diese Effekte bewirken wiederum eine sinkende Entladungsgeschwindigkeit von zentralen und peripheren Neuronen, was zu einer Sedierung, Analgesie und Muskelrelaxation führt [27]. Alpha₂-Rezeptor-Agonisten erniedrigen den sympathischen „Output“ im ZNS und den peripheren Sympathikotonus. Der Tonus des Parasympathikus (vagal) wird als Antwort auf eine transiente Abnahme des arteriellen Blutdrucks initial und durch den Anstieg der Barorezeptorsensitivität erhöht [60].

Viele Alpha₂-Rezeptor-Agonisten, vor allem das Xylazin, besitzen ebenso einen gewissen Grad an Alpha₁-Rezeptor-Agonisten-Wirkung (Tabelle 4). Die stärker selektiven Alpha₂-Rezeptor-Agonisten wie Detomidin, Medetomidin und Romifidin sind hingegen relativ frei von diesem Effekt.

Tabelle 4: α_2 : α_1 - Selektivität einiger Alpha-Rezeptor-Agonisten [27]

Medikament	α_2	:	α_1
Xylazin	160	:	1
Detomidin	260	:	1
Medetomidin	1620	:	1
Romifidin	340	:	1
Clonidin	220	:	1

Andere Neuromodulatoren, wie endogene Opiode, Purine und Cannabinoide, scheinen eine wichtige mitwirkende Funktion auf die ZNS-Effekte der Alpha₂-Rezeptor-Agonisten zu haben. Es wird davon ausgegangen, dass sie für die synergistischen und additiven Interaktionen bei der Kombination von Alpha₂-Rezeptor-Agonisten und Opioid-Analgetika (μ -Rezeptoren) verantwortlich zu machen sind [61]. Die Wirkung der Alpha₂-Rezeptor-Agonisten können durch eine Reihe von Alpha₂-Rezeptor-Antagonisten, wie etwa Atipamezol, Tolazolin und Yohimbin, antagonisiert werden.

Alpha_{2A}-Subtyp

Die Wirkung der Alpha₂-Rezeptor-Agonisten am Alpha_{2A}-Rezeptorsubtyp bewirkt eine langanhaltende Hypotension und kann ebenso an einer Vasokonstriktion beteiligt sein [26]. Weiterhin ist der Rezeptor für die Regulierung der Schmerzwahrnehmung, die durch die systemischen α_2 -Agonisten induziert wird, verantwortlich [26]. Zudem inhibieren diese α_2 -Agonisten die Dopaminfreisetzung aus den Basalganglien sowie die Insulinausschüttung durch die Abnahme von cAMP in pankreatischen Inselzellen [26].

Alpha_{2B}-Subtyp

Die Alpha_{2B}-Subtypen sind für die initiale Hypertension, die auf die systemische Gabe von Alpha₂-Agonisten folgt, verantwortlich [26].

Alpha_{2C}-Subtyp

Die Funktionen dieses Subtyps sind weitaus weniger gut beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass sie in der spinalen Antinozizeption beteiligt sind [26]. Ebenso wie der Alpha_{2A}-Subtyp wirkt auch dieser Subtyp inhibierend auf die Insulinfreisetzung aus dem Pankreas und die Dopaminabgabe aus den Basalganglien [26]. Zudem kontrolliert es die Epinephrinfreigabe aus der Nebenniere [26].

4.1.2. Physiologische Effekte der α_2 -Agonisten

Die wichtigsten positiven Effekte der α_2 -Agonisten sind die Auslösung einer dosisabhängigen Sedation (α_{2A}), die viszerale und somatische Analgesiebereitstellung (α_{2A} , α_{2B}) sowie eine Absenkung des MAC des Inhalationsgases [26] und eine gute Muskelrelaxation der Muskeln des Kopfes, Halses und der Ohren, gefolgt von einem Hängenlassen des Kopfes, der Ohren und der Lippen [27]. Diese Effekte sind zentral mediiert, sind sehr gut mit der Tiefe der Sedation korreliert und haben sich somit zu einem guten Beurteilungskriterium der Sedationstiefe entwickelt [62, 63].

Demgegenüber ist das Wissen, dass sie initial eine Hypertension (α_{2B}), gefolgt von einer Hypotension (α_{2A}) bewirken, extrem wichtig für ihre Anwendung als Sedativa [26]. Die Hypertension wird durch die Stimulation der Alpha₁- und Alpha₂-Adrenozeptoren der glatten Gefäßmuskulatur ausgelöst, was sowohl eine arterielle, als auch venöse Gefäßkonstriktion bewirkt [27]. Durch die venöse Gefäßkonstriktion kommt es wiederum zu einem steigenden zentral venösen Blutdruck [64]. Die nachfolgende Hypotension wird durch die ausgelöste Bradykardie in Verbindung mit einem Abfall des kardialen Auswurfs und des sympathischen Outputs im ZNS bedingt. Die Gabe eines anticholinergen Stoffes (Atropin, Glycopyrrolat) kann die Herzfrequenz und den kardialen Auswurf ansteigen lassen. Hierdurch kommt es zu einem starken Anstieg des arteriellen Blutdrucks, speziell beim Vorhandensein einer peripheren Vasokonstriktion [65].

Die Verwendung eines Anticholinergikums sollte jedoch beim Pferd aufgrund der potentiellen Entstehung von Sinus-Tachykardien, einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs, einer intestinalen Stase und der potentiellen Entstehung von Obstipationen gerade bei morbidem, älteren Tieren, die vielleicht sogar aufgrund einer Kolik operiert werden sollen, mit großer Vorsicht angewendet werden [66].

Negative Faktoren sind weiterhin die Effekte auf das kardiale System. Häufig kommt es zu Arrhythmien, einer Senkung des kardialen Auswurfs durch eine Verminderung der Herzrate und einem sinkenden Gefäßwiderstand [26]. Zudem kann es zu einer ausgeprägten Sinus-Bradykardie (wohl als Folge des erhöhten Vagotonus [6]) mit AV-Blöcken ersten und zweiten Grades und SA-Blockaden [65] kommen. Bei hohen Dosierungen können Atemdepression [26], sinkendes Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen auftreten, was wiederum in einem leicht sinkenden PaO_2 und einem steigenden PaCO_2 sichtbar wird [60, 67, 68]. Dazu kommen hämodynamische Veränderungen, wie Vasokonstriktion und pulmonäre Umverteilung des Blutflusses, was für das frühe Einsetzen der verminderten Oxygenierung verantwortlich gemacht wird. Die Schleimhäute können als Ergebnis der peripheren Vasokonstriktion und dem sinkenden PaO_2 blass oder rosa-grau werden [68, 69]. Aufgrund der Relaxierung der oberen Atemmuskeln kann es beim Pferd typischerweise zu atemsynchronen Geräuschen kommen [6, 70]. α_2 -Agonisten können zudem zu einem stark relaxierten Musculus alaris führen, was prädisponierend für eine Obstruktion der oberen Atemwege und einem damit verbundenen Stridorgeräusch ist [71]. Zudem wird der Hustenreflex unterdrückt, wodurch die Gefahr für eine Akkumulation von Schleim oder Fremdmaterial in der Trachea erhöht wird. Dies ist gerade bei der Erholungsphase von Operationen im Larynx- oder Sinusbereich zu beachten.

α_2 -Agonisten bewirken zudem beim erwachsenen Pferd (weniger stark bei Fohlen) eine über drei Stunden andauernde Hyperglykämie [42, 72]. Dieser Effekt wird mediiert durch die Stimulation von α_2 -Adrenozeptoren in pankreatischen β -Zellen, welche die Insulinsekretion verhindern. Einen dadurch ausgelösten Anstieg des Blutglukosespiegels bei gleichzeitigem Absinken der Insulinkonzentration konnte in Pferden und Ponies nachgewiesen werden [73, 74]. α_2 -Adrenozeptor-Agonisten erhöhen den Urinabsatz beim Pferd, mit einem maximalen Fluss 30 bis 60 Minuten nach der Medikamentengabe. Obwohl lange vermutet, handelt es sich hierbei aber nicht um eine osmotische Diurese, etwa

durch eine Hyperglykämie. Das Urin-spezifische Gewicht, die Osmolarität und die Glukosekonzentration sinken bei Pferden und Ponys, denen Xylazin gegeben wurde. Zugleich steigt allerdings die Exkretion von Natrium, Kalium und Chlorid [75, 76].

Die Thermoregulation wird dahingehend beeinflusst, dass es zu starkem Schwitzen und einem transienten Anstieg der Körpertemperatur kommt [27]. Die Wirkungen am Darm sind eine Reduktion des Tonus und der Peristaltik, ohne nachfolgende Koliken [6, 77]. Am Uterus kommt es zu starken Kontraktionen, die aber, anders als beim Rind, in der Regel keinen Abort auslösen [6].

4.1.3. Klinische Anwendung von α_2 -Agonisten

Alpha₂-Agonisten besitzen bei über 80 % der Pferde eine vorhersehbare und erwartete Wirkung [42, 63, 78].

Muir (2009) nennt für die Verwendung der Alpha₂-Agonisten die folgenden Indikationen [27]:

- Anxiolyse und Sedation
- Analgesie (systemisch, epidural, subarachnoidal)
- Muskelrelaxation
- Präanästhetische Medikation (zusammen mit anderen Sedativa, Analgetika, Hypnotika, dissoziativen Anästhetika)
- Reduktion der Menge an Injektions- und Inhalationsanästhetika
- Beigabe zur Inhalationsanästhesie
- Ruhige und kontrollierte Erholung von der Anästhesie

Alpha₂-Agonisten können sowohl intravenös, als auch intramuskulär oder oral (sublingual) verabreicht werden, um eine Anxiolyse, Sedation oder Induktion und Erhaltung einer Allgemeinanästhesie zu erleichtern [42, 79-81]. Die orale Gabe ist allerdings weniger verlässlich in ihrer Wirkung und sie besitzt mit 45 Minuten einen verzögerten Wirkungseintritt. Die Wirkung nach intravenöser und intramuskulärer Gabe ist mit drei bis fünf Minuten dagegen weitaus schneller und verlässlicher [27].

Die beim Pferd am häufigsten verwendeten alpha₂-Agonisten sind Xylazin, Detomidin, Medetomidin und Romifidin. Sie besitzen in dieser Reihenfolge eine steigende Wirkungsdauer, so dass die Wahl anhand der Dauer des Eingriffs vorgenommen werden kann. Xylazin, das seit 1969 als 2 %ige Lösung im Handel

ist, ist das am längsten bekannte Imidazolderivat. Es folgten Detomidin (1986) und Romifidin (1995).

Untereinander unterscheiden sie sich durch ihre Wirkungsstärke, die dosisabhängig ist, und ihrer Wirkungsdauer. Bei äquipotenter Dosierung sind kaum Wirkungsunterschiede festzustellen [6, 82]. Sie werden heute sowohl für die Sedation am stehenden Pferd verwendet, als auch zur präanästhetischen Sedation vor Allgemeinnarkosen genutzt. Neben der Sedation wird auch eine Muskelrelaxation erreicht, die sich in Ataxie äußert [6]. Auftretende Ataxien sind dosisabhängig und bei der Gabe von Detomidine und Xylazin stärker als bei Romifidin [26].

Nach der intravenösen Applikation setzt die Sedierung aufgrund der hohen Lipophilie der Stoffgruppe bereits nach drei bis fünf Minuten ein. Sedierung und Analgesie sind anfangs dosisabhängig, bei einer hohen Dosis wird aber keine weitere Vertiefung der Sedierung erreicht, sondern nur eine erhebliche Verlängerung der Sedationszeit [7]. Unter einer Alpha_2 -Agonisten-Sedation kommt es zu einer Absenkung des Pferdekopfes, wodurch es dem Tier leichter fällt, die Balance auf seinen vier Beinen zu halten und es dadurch in der Lage ist stark nach hinten auszuschlagen [26]. Aus diesem Grund sollte der Kopf, insbesondere bei Manipulationen am Hinterbein, hoch gehalten und fixiert werden.

Neben Schweißausbrüchen am ganzen Körper nach 20 bis 30 Minuten und vereinzelt Muskelzittern, sowie einer Zyanose der Schleimhäute können im späteren Sedationsverlauf die mehrmalige Abgabe kleiner Harnmengen auftreten [7]. Dabei kann es auch bei tief sedierten Tieren zu einem Durchbruch der Sedation mit kurzzeitigen Erregungszuständen kommen [7]. So können leichte Berührungen der Haut, wie auch schmerzhaftes Eingriffe den Sedationsdurchbruch auslösen. Der Mangel an Sedation und Analgesie kann durch die Ko-administration von Opioid-Agonisten (z.B. Butorphanol) oder Phenothiazin-Derivaten (z.B. Acepromazin) verhindert werden [27]. Die zusätzliche Injektion von Opioiden führt zur Unterdrückung der Erregungszustände und zur Vertiefung der Sedation, so dass ein besserer Beruhigungszustand des Patienten erreicht werden kann [7], der für eine kontrollierte Ablegephase unerlässlich ist. Das Pferd reagiert zudem weitaus weniger auf plötzliche Stimuli [26]. Außerdem konnte festgestellt werden, dass durch die Kombination der analgetische Effekt der Alpha_2 -Agonisten verstärkt und verlängert werden kann [83]. Dabei wurde kein

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Opioiden Levomethadon und Butorphanol beobachtet [83]. Ein weiterer Vorteil dieser Kombination liegt in der Dosisreduzierung der einzelnen Komponenten, der sich durch ihre potenzierende Wirkung erklären lässt. Somit können ebenfalls ihre Nebenwirkungen minimiert werden [6].

Im Falle von kardiorespiratorischen Zwischenfällen aufgrund von Überdosierungen der Alpha₂-Agonisten kann durch die Alpha₂-Antagonisten Yohimbin und Atipamezole eine Antagonisierung und damit Wirkungsabschwächung der Alpha₂-Agonisten bewirkt werden [26]. Ein Faktor, der in den Kriterien für ein „optimales Sedationsmittel“ eine entscheidende Rolle spielt. Aufgrund der extrem kurzen Wirkungsdauer dieser Antagonisten ist die Anwendung aber kaum indiziert [6].

Alpha₂-Agonisten besitzen eine sichere Anwendung beim Fohlen. Zu bedenken ist aber ihre stärkere Wirkung als bei Adulten [84, 85]. Einige Fohlen beginnen zu schwitzen und können starke Ataxien entwickeln oder sich sogar ablegen.

4.1.4. Metabolisierung und Elimination

Die Metabolisierung der Alpha₂-Agonisten findet vor allem in der Leber statt. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt über den Urin [6]. Die pharmakologische Aktivität der meisten Metaboliten ist unbekannt [27].

4.2. Opioide

Opioidvertreter besitzen im Bereich der Pferdemedizin ihren hauptsächlichen Einsatzbereich in der Verstärkung der Wirkung von Analgetika, wie Alpha₂-Agonisten oder Phenothiazinderivaten [6].

Die alleinige Verwendung von Opioiden für die Prämedikation beim Pferd wurde kontrovers diskutiert, da sie keine Sedation und keine Reduzierung des MAC-Wertes bewirken [26]. Methadon und Butorphanol bewirken bei alleiniger Anwendung eine starke Analgesie ohne deutlichen Sedierungseffekt [7]. Zudem besitzen Opioide die Tendenz in hohen Dosierungen Erregungen oder Dysphorie zu bewirken, speziell wenn sie ohne gleichzeitige Sedation verwendet werden [26].

Durch die Kombination mit einem Sedativum können die bekannten

unerwünschten Nebenwirkungen der Opioide, wie Spontanmotorik mit Inkoordination, Darmlähmungen und Schwitzen aufgehoben werden [7]. Zusätzlich kann die Dosierung beider Pharmaka im unteren Bereich gewählt werden. „So kann die Standarddosierung von 0.1 mg/kg Polamivet® um ein Viertel bis ein Drittel abgesenkt werden“ [7].

4.2.1. Geschichtlicher Hintergrund der Bedeutung von Opioiden

Seit den 1960er Jahren wurden analgetisch wirkende Substanzen wie Fentanyl, Oxymorphin und Etorphin zur Verwendung am Tier eingeführt. Diese Stoffe sind in der Schmerzbekämpfung und dem erleichterten Handling im Umgang mit Tieren von großer Bedeutung [86]. 1978 kam mit dem Präparat Carfentanilcitrat, einem Fentanylanalogon, ein neues Opioid in der Humanmedizin auf den Markt, welches daraufhin auch in der Immobilisation von Wildtieren zur Anwendung kam [86]. Ein weiteres Analog des Fentanyls, das Sulfentanilcitrat wurde für den Menschen seit 1984 verwendet. Seine Wirkdauer beim Hund ist kürzer und bis zu 10mal potenter als Fentanyl [86].

Viele weitere synthetische Opioide wurden mit dem Ziel der Minimierung unerwünschter Effekte entwickelt. Diese chemisch vielfältigen Verbindungen haben den Vorteil der selektiven Wirkung an Opioidrezeptoren [86].

Durch die vermehrte Anwendung der Kombination von analgetischen Stoffen mit Neuroleptikern oder Alpha₂-Agonisten ist die Anzahl der veterinärmedizinischen Präparate zum Gebrauch als Neuroleptanalgesie stark angestiegen [86].

Die Identifizierung der narkotisch wirkenden Rezeptoren wurde durch die Einführung von radioaktiv markierten Stoffen mit hoher spezifischer Aktivität möglich. Eine sehr geringe Konzentration dieser markierten Stoffe wurde zu einer isolierten Fraktion von Nervengewebe gegeben und es konnte gezeigt werden, dass ein Teil der Bindung die erwarteten Charakteristika für die Bindung am narkotisch wirkenden Rezeptor hatte. Des Weiteren konnte so gezeigt werden, dass diese Rezeptoren ebenfalls markierte narkotisch wirkende Antagonisten binden und dass diese Antagonisten wiederum markierte Narkotika von ihren spezifischen Bindungsstellen verdrängten. Hierdurch wurde bereits 1973 die Identifikation und Lokalisation von Opioidrezeptoren im Nervengewebe entdeckt [87].

4.2.2. Herkunft der Opioide und ihr Aufbau

Opium wurde seit dem Beginn der Medizingeschichte zur Linderung von Schmerzen verwendet. In einem der ältesten und bedeutendsten medizingeschichtlichen Hinterlassenschaften des antiken Ägyptens, dem *Papyrus Ebers* (1500 vor Christi) wird bereits die Verwendung von Opium durch die damaligen Mediziner beschrieben [86]. Arabische Handelsleute brachten das Opium in den Orient [86]. Während des 18. Jahrhunderts wurde der Stoff in China durch portugiesische Kaufmänner ausschließlich aus wirtschaftlicher Profitgier verbreitet [86]. Daraus resultierten bewaffnete Konflikte, die wiederum zu einer internationalen Regulierung des Opiumhandels durch den damaligen Völkerbund und heute durch die Vereinten Nationen führte [86].

Seit der Erkenntnis, dass Opioide bei Menschen eine Abhängigkeit hervorrufen können, ist die uneingeschränkte Verwendung dieser Stoffe nicht mehr möglich. So wird in den USA durch das „Drug Enforcement Agency of the Justice Departement“ der Import, die Verarbeitung, der Verkauf und die Abgabe des Opiums und seiner Alkaloide streng reguliert und kontrolliert [86].

In Deutschland gab es bereits seit 1929 das Opiumgesetz des Deutschen Reiches, welches durch die zunehmenden Probleme mit dem Drogenabusus an Bedeutung gewann. Das Betäubungsmittelgesetz ist der direkte Nachfolger des Opiumgesetzes des Deutschen Reiches in der Fassung vom 10. Dezember 1929 (RGBl. I S. 215) und wurde am 10. Januar 1972 veröffentlicht (BGBl. I S. 2092).

Die Fähigkeit des Morphins eine Abhängigkeit zu bewirken ist in der Tiermedizin von nicht allzu großer Bedeutung. Dennoch führte genau dies zu einigen Restriktionen in der Anwendung, die den Gebrauch von Morphin und seinen Derivaten in der veterinärmedizinischen Praxis stark einschränkten [86].

Opium ist das luftgetrocknete milchige Exsudat des Schlafmohns, *Papaver somniferum*, welches durch zerdrücken der unreifen Samenkapseln gewonnen wird. Ursprünglich stammt diese Pflanze aus Kleinasien. Sie wird jedoch mittlerweile ebenso in China, dem Iran, Indien und Ägypten angebaut. Nachdem die Blütenblätter der Pflanze abgefallen sind, wird die grüne Samenkapsel eingeschnitten, so dass der milchige Saft austreten kann und sich durch trocknen eine braune gummiartige Masse bildet. Diese wird eingesammelt, weiter getrocknet und zu Puder verarbeitet, um Opium daraus zu gewinnen [86].

Pharmakologisch betrachtet sind die aktiv wirksamen Komponenten des Opiums Alkaloide. Opium enthält um die 24 Alkaloide, aber nur zwei von ihnen, Morphin

und Codein, haben in der Medizin eine große Bedeutung erlangt. Das wichtigste Alkaloid des Opiums ist das Morphin. Eine kleine Fraktion des Opiums enthält Thebaine (Dimethylmorphin), ein weiteres Alkaloid, welches ähnlich wie Strychnin Krämpfe auslösen kann [86].

4.2.3. Opioidrezeptoren

Opioidrezeptoren konnten sowohl im zentralen, als auch im autonomen Nervensystem, dem Plexus myentericus des Gastrointestinaltraktes, im Herzen, den Nieren, dem Vas deferens, dem Pankreas, in Fettzellen, Lymphozyten und der Nebenniere nachgewiesen werden. Diese Rezeptoren werden durch Opioide an der Oberfläche ihrer Zellmembran in einer ganz stereospezifischen Art, welche als „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ beschrieben werden kann, stimuliert. Opioidagonisten fungieren als „Schlüssel“, die genau in das „Schloss“ passen, das nur durch Agonisten „geöffnet“ werden kann und dadurch eine pharmakologische Antwort auslösen können [86].

Die Verteilung der Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt ist der Grund für die Wirkung der Opioide in diesem Bereich. Es ist durchaus bekannt, dass sie einen gesteigerten Tonus und erniedrigte propulsive Bewegungen auslösen. Durch den gesteigerten Tonus im Gastrointestinaltrakt kann es in der Kolikbehandlung zu Problemen kommen, da ein ansteigender intestinaler Tonus zu einem Anstieg der Schmerzen führen kann und somit dem analgetischen Effekt dieser Medikamente entgegen wirkt [87].

Die Aktivierung der Opioidrezeptoren ist an einen Wechsel der Ionenleitfähigkeit und G-Protein-Interaktion gekoppelt. Opioidagonisten mit μ - oder δ -Rezeptorbindung bewirken eine G-Protein medierte Inhibition von cAMP. Dies führt zu einem Anstieg der Kaliumleitfähigkeit, Hyperpolarisation von neuronalen Membranen und einem Abfall synaptischer Übertragung [86].

Kappa-Rezeptoren unterliegen einem ähnlichen G-Protein-vermittelten Mechanismus, der mit einer Abnahme des Calciumeinstroms und dadurch einer geringeren Neurotransmittermobilisierung und -abgabe einhergeht [86]. Diese Abnahme des Calciumeinstroms könnte die Erklärung für die potenzierende Wirkung der opioidinduzierten Analgesie in Verbindung mit Calciumkanalblockern erklären [88].

Opioide und α_2 -adrenerge Agonisten sind ähnlich in ihrer Aktivierung von

inhibitorischen präsynaptisch adrenergen Rezeptoren auf nozizeptive Fasern. Sie verwenden dann allerdings für die Ausbildung ihres analgetischen Effekts unterschiedliche Bahnen. Opioide inhibieren die aufsteigende Weiterleitung von nozizeptiven Informationen vom Dorsalhorn des Rückenmarks und aktivieren absteigende schmerzkontrollierende Bezirke vom Mittelhirn über die rostral ventromediale Medulla [89]. Die Lokalisation, Dichte und Überlappung (Kokalisation) der unterschiedlichen Opioidrezeptoren mit anderen relevanten Rezeptoren (wie den Alpha₂-Agonisten) im ZNS und der Peripherie bestimmen ihre Verhaltenseffekte, autonome und schmerzmodulierende Effekte [90]. Dadurch ist die Analgesie verstärkt und die Dauer verlängert, wenn alpha₂-adrenerge Agonisten und Opioide kombiniert verabreicht werden [86]. Pferde besitzen, verglichen mit anderen Spezies, ein einzigartiges Opioidrezeptorprofil sowie Dichte und sind sensitiv für opioid-induzierte ZNS-Stimulation und lokomotorische Effekte [90].

Martin et al. (1976) haben die Existenz von drei unterschiedlichen Opioidrezeptor-Typen postuliert [86]. Jeder dieser Rezeptoren wurde nach einem Medikament benannt, das eine hohe Bindungsaffinität für diesen Rezeptor aufwies: μ (Morphin), κ (Ketacyclazocin), σ (SKF 10,047; N-allylnormetazocin). Alle drei Typen sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Ihre Hauptwirkung ist inhibitorisch und primär mediiert über G_i α und G_o α Typen von G-Proteinen [26]. Ein vierter Rezeptor, genannt Nozizeptor-Rezeptor, bindet das Protein Nozizeptin oder Orphanin FQ [90].

Der δ -Rezeptor ist bereits lange identifiziert und Subtypen des κ - und μ -Rezeptors wurden vermutet. Einer der κ -Subtypen könnte einen neuen Typ von Opioidrezeptoren darstellen, den ϵ -Rezeptor [86].

Mu (μ)-Opioidrezeptor

Die Wirkung der meisten der Morphin-ähnlichen Medikamente scheinen durch den μ -Opioid-Rezeptor mediiert zu sein [86]. Es konnten um die 1980 Jahre zwei Subtypen dieses Rezeptors, μ_1 und μ_2 , identifiziert werden [91], [92]. Heute wird von der Existenz von drei Subtypen ausgegangen [26], wobei der dritte μ -Rezeptor die Aktionen des Morphinmetaboliten M6G mediiert [26].

Der analgetische Effekt von morphinähnlichen Substanzen wird durch beide, μ_1 und μ_2 , Subtypen mediiert [86].

Dabei verursacht der μ_1 -Subtyp supraspinale und periphere Analgesie [26] und der μ_2 -Rezeptor die spinale Analgesie, ist aber auch für die atemdepressive Wirkung und die Inhibierung der gastrointestinalen Motilität verantwortlich [26]. Enkephaline scheinen die natürlichen Liganden für den μ_1 -Rezeptor zu sein, wohingegen die natürlichen Liganden des μ_2 -Rezeptors bisher nicht gefunden werden konnten [86].

Geringe Opioiddosierungen (μ -Agonisten) führen insbesondere beim Pferd und beim Hund zu einer Steigerung der Darmmotorik, so dass dieses Prinzip auch therapeutisch zur Behandlung einer Darmatonie eingesetzt werden kann [93].

Über μ - und κ -Rezeptoren wird der Tonus der glatten Muskulatur des Darmes beeinflusst, indem Opioide die Freisetzung von Acetylcholin, Serotonin und Prostaglandin E₂ stimulieren. Dadurch wird die Peristaltik reduziert und somit eine Konstipation eingeleitet [93].

Delta (δ)-Opioidrezeptor

Der δ -Rezeptor zeigt die größte Selektivität für die körpereigenen Enkephalinopioide [26]. Es gibt auch synthetische Opioide, die an den μ -Rezeptor binden und es wird vermutet, dass die μ und δ -Rezeptoren als ein interaktiver molekularer Komplex existieren [94]. Der δ -Rezeptor scheint seine analgetische Wirkung vornehmlich auf der spinalen Ebene zu vermitteln. Es gibt einige Hinweise darauf, dass es zwei δ -Rezeptoren gibt; δ_1 , welcher vor allem in der spinalen Schmerzmodulation involviert ist und δ_2 , welcher supraspinal aktiv ist [95, 96].

Naloxon vermindert den Abfall des Blutdrucks während eines Schockgeschehens, vor allem durch das Verhindern der δ -Rezeptoraktivierung durch körpereigene Opioide, die während des Schocks ausgeschüttet werden [97]. Es sind hohe Dosen von Naloxon nötig, um die δ -Rezeptoren zu blockieren. Obwohl Naloxon für die Behandlung des Schockgeschehens wirksam ist, blockiert es ebenso die μ -Rezeptoren, welche die Analgesie medieren. Deshalb ist die Wirkung von Naloxon im Schockgeschehen nicht erwünscht, da starke Schmerzen noch intensiviert werden. Ein selektiver δ -Antagonist wäre besser zur Behandlung des Schocks, muss allerdings erst noch synthetisiert werden [86].

Kappa (κ)-Opioidrezeptor

κ -Rezeptoren sind an der Analgesie, Sedation und an ZNS-Effekten, wie zum

Beispiel der Dysphorie, beteiligt [26]. Seine antinozizeptive Wirkung entfaltet der κ -Rezeptor auf spinaler und supraspinaler Ebene [98]. Sowohl der κ -Rezeptor, als auch der μ -Rezeptor bewirken eine Analgesie, allerdings verursachen die κ -Agonisten Sedation und Dysphorie und die μ -Agonisten Euphorie [86]. Der endogene Ligand für den κ -Rezeptor ist wahrscheinlich das Dynorphin, welches mit Vasopressin in der Hypophyse gespeichert wird. Dynorphin scheint einen inhibitorischen Feedback durch die Aktivierung der κ -Rezeptoren auszulösen, wenn es mit Vasopressin ausgeschüttet wird. So wird eine weitere Ausschüttung verhindert [99].

Es gibt drei κ -Rezeptor-Subtypen. Der κ_1 -Rezeptor ist die Angriffsstelle für viele der gemischten Agonisten-Antagonisten [26]. Er mediiert sowohl supraspinale, als auch spinale Analgesie und Sedation [26]. Außerdem ist er für die ZNS-Effekte wie der Dysphorie verantwortlich [26]. Ein weiterer Effekt ist die Auslösung einer Diurese [26]. Die Pharmakologie des κ_2 -Rezeptors wurde bisher nicht gut beschrieben [26]. Der κ_3 -Rezeptor bewirkt eine supraspinale Analgesie [26].

Sigma (σ)-Opioidrezeptor

Früher dachte man, dass bestimmte Opioid-Agonisten-Antagonisten psychomimetische Effekte an den σ -Rezeptoren bewirken, weshalb diese Stoffe zur Charakterisierung des σ -Rezeptors benutzt wurden (SKF 10,047). Heute weiß man, dass dieser Stoff ein Racemat aus links- und rechtsdrehenden Verbindungen ist, das an mindestens drei Rezeptoren bindet. Die linksdrehenden Isomere binden κ - und μ -Opioidrezeptoren und die rechtsdrehenden Isomere an Phencyclidinrezeptoren und einem anderen Rezeptor, der heute als σ -Rezeptor bezeichnet wird [100].

Der σ -Rezeptor weist eine Präferenz für die rechtsdrehenden Formen auf und ist damit nicht selektiv für Naloxon, welches eine linksdrehende Form besitzt. Da die psychomimetischen Effekte der Agonist-Antagonisten durch linksdrehende Formen mediiert werden und durch Naloxon antagonisiert werden können, schließt dies den σ -Rezeptor als Mediator der opioidassoziierten psychomimetischen Effekte aus [86].

Der σ -Rezeptor scheint keine analgetischen Effekte zu mediiern [86]. Anderen Studien zufolge wird der σ -Rezeptor nicht weiter als Opioidrezeptor bezeichnet, da die Rezeptorstruktur von diesen abweicht. Seine Wirkung ist zum Beispiel

nicht G-Protein gekoppelt [26].

4.2.4. Endogene Opioide

Endogene Opioide binden an die gleichen Rezeptoren wie die synthetischen Opioide, werden aber vom Körper sehr schnell abgebaut, weshalb ihre pharmakologische Wirkung nach intravenöser Gabe nicht besonders ausgeprägt ist. Nichtsdestotrotz bewirken sie im Rattenmodell, wenn man sie intracerebral verabreicht, eine gute Analgesie und sogar eine Abhängigkeit [87].

Drei Familien von endogenen Opioiden wurden beschrieben: β -Endorphine, Enkephaline und Dynorphin [86].

β -Endorphin

β -Endorphin wird aus der Vorstufe Proopiomelanocortin gebildet, welches sich in ACTH (adrenocorticotropes Hormin) und β -Lipotropin aufspaltet. Das β -Lipotropin besitzt selbst keine Opioidaktivität und spaltet sich weiter zu β -Endorphin [101]. Die höchsten Konzentrationen von β -Endorphin treten in der Hypophyse und in den medialen, basalen und bogenförmigen Regionen des Hypothalamus auf [102]. Daneben existiert β -Endorphin auch außerhalb des ZNS im Dünndarm, der Plazenta und im Plasma [103].

Proenkephalin

Proenkephalin ist der Vorläufer für das Molekül Methioninenkephalin (Met[enkephalin]) und einige weitere Enkephaline [86]. Enkephaline sind weit verbreitet in Regionen des ZNS, welche afferente nozizeptive Informationen erhalten (Amygdala, Globus pallidus, Striatum, Hypothalamus, Thalamus, Hirnstamm und Laminae I, II und V des Dorsalhornes des Rückenmarks) [86]. Metenkephalin verursacht eine schnelle Atemdepression und führt zu einem schwächeren Herzschlag und Blutdruck, wenn es mit dem Hirnstamm in Verbindung kommt. Enkephaline kommen außerdem noch im peripheren Nervensystem (periphere Ganglien, autonomes Nervensystem), dem GIT und dem Plasma vor [86].

Dynorphin und Leucine-enkephalin ([Leu]enkephalin)

Dynorphin und [Leu]enkephalin leiten sich vom Vorläufermolekül Prodynorphin

ab. Dynorphin wird vorwiegend eine neuromodulatorische Funktion im ZNS durch Interaktion mit den κ -, μ - und δ -Rezeptoren zugeschrieben [86]. Es scheint ebenfalls in anderen Regionen des ZNS an der Nozizeption beteiligt zu sein: u.a. im limbischen System und dem Thalamus [86].

Die funktionelle Hierarchie der Nozizeption beginnt mit der initialen Verarbeitung von afferenten nozizeptiven Informationen, die von peripheren Nervenendigungen stammen. Diese werden an Regionen des Dorsalhorns des Rückenmarks geleitet, an denen sowohl Dynorphine, als auch Enkephaline aktiv sind. Hohe Konzentrationen von Dynorphinen, Enkephalinen und β -Endorphinen befinden sich in zuführenden und abführenden Schlüsselpositionen der Nozizeption im Hirnstamm, Thalamus und Mittelhirn. Ebenso sind die drei Stoffe mit Neuronen in höheren Gehirnarealen, die für die Nozizeption zuständig sind, assoziiert (Limbisches System, Amygdala, Kortex) [86].

4.2.5. Klassifizierung häufig verwendeter Opiode

Die Opiode lassen sich anhand ihrer Wirkweise an den unterschiedlichen Opiodrezeptoren in reine Agonisten, partielle Agonisten und gemischte Agonisten-Antagonisten einteilen.

Reine Agonisten besitzen sowohl eine Affinität, als auch eine Aktivität an Opiodrezeptoren. Sie sind bekannt für ihre Fähigkeit eine gute Analgesie, gleichzeitig aber auch Nebenwirkungen wie eine respiratorische Depression zu bewirken [86].

Partielle Agonisten haben hingegen nur für einige Opiodrezeptoren eine Affinität. Die Aktivität für diese ausgewählten Rezeptoren ist dabei sehr hoch. Es gibt hingegen andere Opiodrezeptoren, bei denen sie weder eine Affinität, noch eine Aktivität aufweisen. Die Effektivität dieser Medikamente ist im Gegensatz zu den reinen Agonisten limitiert, da sie nicht alle Rezeptortypen in die Schmerzkontrolle einbeziehen können [86].

Die Agonist-Antagonisten werden klassischerweise so beschrieben, dass sie zwar eine Affinität zu allen Opiodrezeptoren besitzen, jedoch nur an einigen eine agonistische Wirkung zeigen [86]. Es wurde lange davon ausgegangen, dass sie an den anderen Rezeptoren antagonistisch wirken. Heute vermutet man, dass sie eine schwache agonistische Wirkung an solchen Rezeptoren haben, an denen bisher eine antagonistische Wirkung vermutet wurde [104]. Diese Aktivität ist

aber so schwach, dass sie nicht in der Lage sind den Grad der Analgesie zu erreichen, der durch reine Agonisten assoziiert ist. Klinisch können diese Stoffe verwendet werden, um eine partielle Umkehrung der Wirkung von reinen Agonisten zu bewirken [86]. Die Tabelle 5 zeigt eine Aufstellung wichtiger Opioide in der Tiermedizin sowie ihre Wirkweise an den unterschiedlichen Opioidrezeptortypen.

Tabelle 5: Klassifizierung häufig verwendeter Opioide anhand ihrer Wirkweise an den Opioidrezeptoren (Tabelle erstellt anhand von Informationen aus [26])

Wirkweise	Rezeptorklasse	Arzneimittel
Agonist	μ -Rezeptor	Morphine, Meperidine, Fentanyl, Methadon
Agonist/ Antagonist	κ -Rezeptor (Agonist) μ -Rezeptor (Antagonist)	Butorphanol, Pentazocine
Partielle Agonisten	μ -Rezeptor	Buprenorphin

4.2.6. Pharmakologische Bedeutung der Opioide

Opioide agieren, indem sie die körpereigene Wirkung der endogenen Opioide nachahmen. Dabei war die Entdeckung, dass die Opioidrezeptoren in zwei verschiedenen Konfigurationen vorliegen können, sehr interessant. Die Bildung einer der beiden Formen wird durch Narkotika und Enkephaline induziert und bewirkt eine Sedation und Analgesie. Die andere Form hingegen wird durch die Wirkung von narkotischen Antagonisten gebildet und ist assoziiert mit der Blockierung der Analgesie, die durch Antagonisten entsteht. Diese sehr potenten Antagonisten können Analgetika von ihren narkotischen Rezeptoren innerhalb von Sekunden nach der IV-Gabe verdrängen und damit die Wirkung eines Opioids komplett umkehren [87].

Opioid-Agonisten und Agonist-Antagonisten besitzen ihre klinisch relevanteste pharmakologische Wirkung am ZNS und dem Gastrointestinaltrakt. Diese Effekte beinhalten die Ausbildung einer Analgesie (μ , δ , κ), eine milde Sedation oder Aufregung, einen Anstieg der Lokomotion, kardiovaskuläre Depression und respiratorische Modulation sowie sinkende gastrointestinal propulsive Motilität und ein geringes Absinken der inneren Körpertemperatur [46, 47, 105-108]. Beim Pferd konnte bei der Verwendung dieser Stoffe immer wieder eine Stimulation im zentralen Nervensystem beobachtet werden. Opioid-Agonisten erhöhen die Schmerztoleranz beim Pferd, wenn sie mit Alpha₂-Agonisten oder NSAID

kombiniert werden [109-111]. Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass Butorphanol, welches einen starken κ -Opioid-Effekt besitzt, ein potentes Mittel zur Behandlung von viszeralen Schmerzen beim Pferd ist [112, 113]. Butorphanol senkt nachweislich die Plasmakortisolkonzentration und verbessert durch seine gute schmerzsenkende Wirkung die Aufstehphase bei Pferden, die einer abdominalen Operation unterzogen werden mussten [114, 115]. Es hatte minimale Effekte auf die scharfen, schnell leitenden, A-delta-medierten oberflächlichen Schmerzen, konnte aber die spinale Verarbeitung von Schmerzen ändern und die verzögerte Empfindung für Schmerzen senken [116]. Morphin hingegen senkt vor allem die oberflächlichen und tiefen somatischen Schmerzen effektiver als das Butorphanol, ist jedoch beim Pferd eher für die Ausbildung von Ileus und Obstipationen verantwortlich [106, 112].

Opioid-Agonisten und Agonist-Antagonisten besitzen die Fähigkeit bei vielen Spezies eine Atemdepression zu verursachen. Dieser Effekt ist aber von keiner klinischen Bedeutung bei der Anwendung an bewussten oder anästhesierten Pferden [117, 118]. Die mögliche respiratorische Depression der Opioid-Agonisten treten eher bei Pferden auf, die sehr stark sediert sind und Dosen bekommen, die keine ZNS-Erregung oder Unruhe verursachen [90]. Die Gabe von Opioiden an tief sedierte oder in ihrer Gesundheit stark beeinträchtigten (krank, herabgesetzt, geschwächt) Hunden und Menschen kann potenziell sowohl zu einer Absenkung der Atemfrequenz, als auch zu einer Absenkung des Atemzugvolumens führen [90]. Dieser Effekt wird auf die reduzierte Antwort des Atemzentrums auf Kohlendioxid (sinkende Sensitivität) zurückgeführt, was wiederum beim Pferd noch nicht vollständig untersucht wurde [89]. Die potentiellen atemdepressiven Effekte durch die Gabe von Opioiden vor oder während einer Anästhesie beim Pferd sind von untergeordneter klinischer Bedeutung bei gesunden oder nur moderat kranken Pferden [90].

Opioid-Agonisten können Husten potent unterdrücken und können die Akkumulation von Blut, Sekreten oder Exsudaten in der Trachea prädisponieren. Dies ist eine bedeutende Information bei Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes oder vor einer Operation im Bereich des Larynx, Sinus oder der oberen Atemwegen [89].

Die meisten Opiode bewirken bei der Anwendung klinischer Dosen keine starken Effekte auf die Herzrate, den kardialen Auswurf, den arteriellen Blutdruck oder die Kontraktilität des Herzens [47, 118]. Höhere Dosen an Morphin und

Butorphanol erhöhen die Herzrate und den arteriellen Blutdruck anhaltend, höchstwahrscheinlich sekundär durch ihre ZNS-exzitatorischen Effekte [46, 47, 107]. Die Gabe eines Opioid-Agonisten an ein zuvor sediertes oder anästhesiertes Pferd kann eine leichte Senkung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks verursachen. Diese Opioid induzierte Herabsetzung der Herzrate wird wahrscheinlich durch eine ZNS-Depression und einem Anstieg des vagalen Tonus verursacht [89]. Durch die Gabe eines anticholinergen Medikaments (Atropin, Glycopyrrolat) kann die Opioid-induzierte Bradykardie sehr schnell wieder antagonisiert werden [90].

Die klinische Bedeutung der Opioid-Agonisten im Hinblick auf ihre Wirkung auf die gastrointestinale Motilität wird kontrovers diskutiert. In einigen Studien konnte eine ausgeprägte und oft auch verlängerte Abnahme der propulsiven Motilität festgestellt werden [106, 119, 120]. Charakteristischerweise inhibieren Opioide die Freisetzung von Acetylcholin vom Plexus mesentericus, erhöhen den gastrointestinalen Muskeltonus und reduzieren die propulsiv rhythmischen Muskelkontraktionen [121]. Die initiale Periode ist aber oft mit einer intestinalen Hypermotilität verbunden, in der es häufig zu Unruhe und Defäkation kommt. Dies ist gefolgt von einer Abnahme der intestinalen Motilität, abnehmenden Darmgeräuschen, verzögerter Defäkation und einem trockenen Kot. Diese Effekte sind allerdings nicht für alle Opioide in der gleichen Weise gültig. Butorphanol zum Beispiel bewirkt nur minimale Effekte auf die intestinale Transitzeit und auf die Darmgeräusche. Zudem verlängert es die Phase bis zur ersten Defäkation sowie die Kotkonsistenz nach einer Behandlung nicht [115]. In einer anderen Studie wurde durch die Verwendung von Morphin ein vierfach höheres Risiko für das Auftreten von Koliken verglichen mit der Verwendung keines Opioids oder Butorphanols festgestellt, wobei die Anzahl der untersuchten Pferde und andere irritierende Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben könnten [122]. Ähnliche Studien mit einer großen Anzahl an Pferden, mit natürlicherweise auftretenden Krankheiten, eingeschlossen der Kolik, haben gezeigt, dass die klinische Verwendung von Opioiden, einschließlich Morphin, für eine steigende Anzahl an gastrointestinalen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden können. Gleichzeitig wurde aber die Vermutung aufgestellt, dass andere Faktoren eine weitaus größere Rolle im Erfassen der Darmmotilität spielen können [21, 123]. Zusammenfassend lässt sich aus den Daten schließen, dass die Effektivität der Opioid-Agonisten, ausgenommen Butorphanol, zur Behandlung der Kolik nicht

vorhersehbar ist und wiederholte Gaben von Opioiden hinsichtlich ihrer Potenz eine langanhaltende Veränderung der gastrointestinalen Motilität und der Wiedererlangung einer normalen gastrointestinalen Funktion besitzen, so dass ihr Einsatz in diesem Bereich gut durchdacht werden muss.

Eine weitere Wirkung der Opiode liegt in der Inhibierung der stressinduzierten Freisetzung des adrenokortikotrophen Hormons und der Unterdrückung der Freisetzung des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), des luteinisierenden Hormons (LH) und des Thyreotropins (Thyreidea-stimulierendes Hormon (TSH)). Hierdurch kann der Östrus bei Ponystuten verzögert oder sogar ganz verhindert werden [124].

4.2.7. Komplikationen, Nebenwirkungen und klinische Toxizität der Opiode

Die bekanntesten Komplikationen, die mit der klinischen Verwendung von Opioid-Agonisten und Agonist-Antagonisten auftreten, sind Desorientierung, steigender Bewegungsdrang (Lokomotion), Überempfindlichkeit auf Berührungen und Geräusche sowie die Ataxieentwicklung. Der Kot wird hart und trocken.

Stereotypisches Verhalten wie Scharren am Boden, Boxenwandern oder Im-Kreis-Laufen können eintreten. Es wird davon ausgegangen, dass diese Verhaltensweisen durch einen Anstieg der Dopaminfreisetzung im Gehirn oder einer Steigerung der Sensitivität der Dopaminrezeptoren bedingt werden [90]. Sehr hohe Dosen an Opioid-Agonisten können zu Anfällen führen. Der Mechanismus, der hinter diesen Anfällen steckt, ist nicht sicher geklärt, kann aber durch sedativ-hypnotisch wirkende Substanzen kontrolliert werden [90].

4.2.8. Metabolisierung und Elimination

Durch einige Studien konnte die Vermutung aufgestellt werden, dass Opioid-Agonisten und Agonist-Antagonisten weitgehend in der Leber metabolisiert werden. Zudem behalten einige Metaboliten ihre ursprüngliche Bindungsaktivität und andere Metaboliten werden über den Urin exkretiert [125, 126]. Die verlängerte Präsenz einiger Opioid-Agonisten (Morphin) im Plasma kann zum einen das Vorhandensein ähnlicher Metaboliten, einer langsamen Abgabe der Stoffe aus dem Gewebe oder eines enterohepatischen Kreislaufs, den die Stoffe

durchlaufen, zeigen [90]. Daten über die die biliäre Exkretion beim Pferd sind für die meisten Opioid-Agonisten nicht vorhanden. Die Plasma-Halbwertszeit von Morphin, Meperidine und Pentazocin in Verbindung mit der Absonderung von sowohl an Glucuronide konjugierte, als auch unkonjugierte Metaboliten weisen darauf hin, dass Opioidmetaboliten ihre ursprüngliche Bindungsaktivität behalten und dadurch die Opioideffekte verlängert werden könnten [90]. Zum Beispiel besitzt Morphin eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit (40 bis 60 Minuten), seine Metaboliten konnten aber in manchen Pferden im Plasma und Urin für fünf bis sechs Stunden und sogar für 144 Stunden nachgewiesen werden [125-127]. Die Proteinbindung ist variabel und anscheinend dosisunabhängig. Sie reicht von 20 % bis hin zu 40 % [125]. Diese Daten lassen vermuten, dass die Metaboliten der Opioid-Agonisten und der Agonist-Antagonisten das Potenzial besitzen zu akkumulieren und das wiederholte Dosen unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen könnten [90].

4.2.9. Beeinflussung der Aufstehphase durch Opioide

In einigen Studien wurde der Einsatz von Morphin im Zusammenhang mit der Narkose beim Pferd mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. So kam *Schatzmann* (2000) zu der Erkenntnis, dass der Einsatz aufgrund seiner Unberechenbarkeit und seiner Fähigkeit Exzitationen auszulösen von geringem Nutzen sei [128]. Die Angst vor unerwünschtem Verhalten ist wohl der Hauptfaktor für die eingeschränkte Nutzung von Morphin beim Pferd. Nicht erwünschtes Verhalten scheint dosisabhängig zu sein. So trat bei der Dosierung von 100 µg/kg bizarres Verhalten wie das Vortäuschen zu trinken oder zu fressen und das Ziehen von Gesichtsgrimassen auf. Bei der Gabe von 120 µg/kg konnten Dysphorie, gefolgt von Euphorie beobachtet werden [47]. Bei weiterer Erhöhung der Dosis (660-750 µg/kg) kam es zu steigender lokomotorischer Aktivität, Unruhe, Schwitzen, Kopfschlagen, Boxlaufen und Scharren [112]. Zudem kam es bei der Anwendung von Morphin bei Ponys ohne gleichzeitige Sedierung zu Zittern und Muskeltremor [112]. Dieses Phänomen, das in Zusammenhang mit der Hypertonizität der Muskeln steht, aber auch durch hohe Dosen von Fentanyl hervorgerufen wird, konnte auch bei anästhesierten Menschen beobachtet werden [129].

Solche Reaktionen auf die Morphingabe können zu Komplikationen während der

Operation und zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führen. *Steffey et al.* (2003) beschrieben schlechte Aufstehphasen bei Pferden, denen 2,0 mg/kg Morphin gegeben wurde, während die Gabe von 0,25 mg/kg keinen Effekt zeigte [15]. Auch *Hall und Clarke* (2001) konnten herausfinden, dass Opiate, die vor dem Erlangen des Bewusstseins an Pferde verabreicht wurden, die Aufstehphase verlängern [130], was wiederum zu Problemen führen kann, die sich aus einer verlängerten Seitenlage ergeben können (Ventilations-/Perfusionsstörungen, Muskelschäden).

Demgegenüber steht eine Publikation von *Mircica et al.* (2003), in der keine negative, aber auch keine positive Beeinflussung durch die Gabe von 100-170 µg/kg Morphin festgestellt werden konnte [131]. Dies könnte aber an der sehr niedrigen Dosierung des Morphins sowie an einer mangelnden Fallzahl gelegen haben. Weitere Studien, bei denen keine Beeinflussung durch eine Gabe von Morphin festgestellt werden konnte, wurden von *Clark et al.* (2005) durchgeführt [132]. Sie konnten die von *Steffey et al.* (2003) postulierten Anstiege der Herzrate, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des PaCO₂ und des MAP nach Gabe von 2 mg/kg Morphin zu einer Isofluran-Narkose nicht nachvollziehen [15]. In der Studie von *Steffey et al.* (2003) kam es zu extremen Problemen während der Aufstehphase, die durch anhaltendes Rennen oder Galoppieren in Seitenlage und durch zum Teil extremes Schlagen des Kopfes gegen den Boden oder die Wände gekennzeichnet war [15]. Wurde der Stand erreicht, liefen die Pferde ohne Unterlass durch die Aufwachbox und selbst, nachdem sie in ihr Paddock verbracht worden waren, wobei sie starke Ataxie zeigten, beruhigte sich ihr Verhalten nicht und sie zeigten keinerlei Interesse am Heu [15]. Das beschriebene Verhalten stand im extremen Gegensatz zu den Tieren, die kein Morphin erhalten hatten. Diese erholten sich gut, wenn auch nicht fehlerlos, und zeigten deutlich geringere Ataxie sowie ein ruhiges Verhalten und deutliches Verlangen Heu zu fressen [15]. Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen. Es konnte keine Veränderung des MAC von Isofluran durch die Morphingabe erreicht werden, dennoch war ein deutlicher Anstieg des PaCO₂ zu verzeichnen sowie ein deutlicher Abfall des PaO₂ (ähnlich zu Erkenntnissen von anderen Tierarten) [133]. Beides ist durch eine entstehende Hypoventilation zu erklären. Zudem konnte ein extrem selbstverletzendes und gefährliches Verhalten für die Umwelt beobachtet werden. Das Fazit dieser Studie war, dass von der routinemäßigen Verwendung von Morphin in der Narkose des Pferdes abgeraten wird [15].

Aufgrund der bisher sehr ambivalenten Ergebnisse bezüglich der Wirkung des Morphins bei der Gabe zu einer Allgemeinanästhesie beim Pferd ist es von großem Interesse, ob sich die bisher beschriebenen unerwünschten Wirkungen des Morphins auch beim gruppenverwandten Stoff Butorphanol nachweisen lassen. Bisherige Studien, in denen Butorphanol angewendet wurde, konnten bezüglich der Aufstehphase keine signifikanten Unterschiede zu solchen ohne Butorphanolverwendung feststellen. *Bettschart- Wolfensberger et al.* (2011) untersuchten die Auswirkungen einer konstanten Infusion von Butorphanol während einer Medetomidin-Isfluran-Anästhesie auf den Isfluranverbrauch, auf die kardiopulmonäre Funktion und auf Charakteristika während der Aufstehphase. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Infusion von 25 µg/kg/Stunde Butorphanol keine einsparenden Effekte auf den Isfluranverbrauch, keine Effekte auf die kardiopulmonäre Funktion und keine positive Beeinflussung der Aufstehphase hat [134]. Lediglich die Zeit bis zur Extubation war in der Gruppe mit der Butorphanolinfusion signifikant länger [134].

4.3. Butorphanol

Butorphanoltartrat ist ein zentralwirksames Analgetikum mit sowohl agonistischer, als auch antagonistischer Wirkung (Opioid-Agonist-Antagonist). Butorphanol ist ein Agonist-Antagonist mit einer in-vitro-Affinität von 1:4:25 für die µ-, δ- und κ-Opioidrezeptoren [135]. Der primäre Effekt an den µ-Rezeptoren ist partiell agonistisch, an den κ-Rezeptoren als rein agonistisch und an den δ-Rezeptoren antagonistisch [136, 137]. Die narkotisch antagonistische Aktivität ist vergleichbar mit der von Nalorphine, 30-mal höher als von Pentazocin und 1/40 der Wirkung von Naloxon. Als Analgetikum ist es 4 bis 7-mal potenter als Morphin, 20-mal stärker als Pentazocin und 40-mal stärker als Meperidin [138, 139]. Zusätzlich zu seiner analgetischen Aktivität ist Butorphanol ebenfalls ein potentes Antitussivum [86].

4.3.1. Einführung und Chemie

Auf der Suche nach einem potenteren und besseren Analgetikum als Ersatz für Morphin, stellte unter den Betäubungsmitteln die Agonist-Antagonisten-Klasse eine vielversprechende Alternative dar. Substanzen, wie Nalorphin, Cyclophran

und Cyclazocin erwiesen sich als potente Analgetika mit Sedationseffekt aber minimaler Euphorieauslösung [140]. Beim Menschen führte ihre dauerhafte Gabe nach dem Absetzen zu keinen Entzugserscheinungen. Forscher der *Bristol Laboratories* waren beeindruckt von dem fehlenden Auftreten von Dysphorie, während der klinischen Studien zu Naloxon, Naltrexon und Nalburphine [140]. Alle diese Stoffe enthalten die 14-Hydroxy-Gruppe in ihrem Morphinmolekül. Es wurde ein Programm zur Herstellung entwickelt, wodurch man Mitglieder der Cyclorphanserie von Agonist-Antagonisten erhielt, bei denen sich die Hydroxygruppe an der 14. Position befand. Zum ersten Mal gelang es durch einzigartige chemische Prozeduren, die 14-Hydroxymorphine komplett synthetisch herzustellen [140]. Von den neu hergestellten Analogen stellte sich Butorphanol als das Vielversprechendste heraus und wurde somit zur weiteren Untersuchung verwendet [140]. Die *Bristol Laboratories* brachten es 1978 unter dem Handelsnamen Stadol[®] auf den Markt [140]. Butorphanol ist in den United States der weit verbreitetste injizierbare Agonist-Antagonist.

Die chemische Formel von Butorphanol lautet levo-N-cyclobutylmethyl-3,14-dihydroxymorphin [140]. Seine Molekularformel ist $C_{21}H_{29}NO_2C_4H_6O_6$ [86].

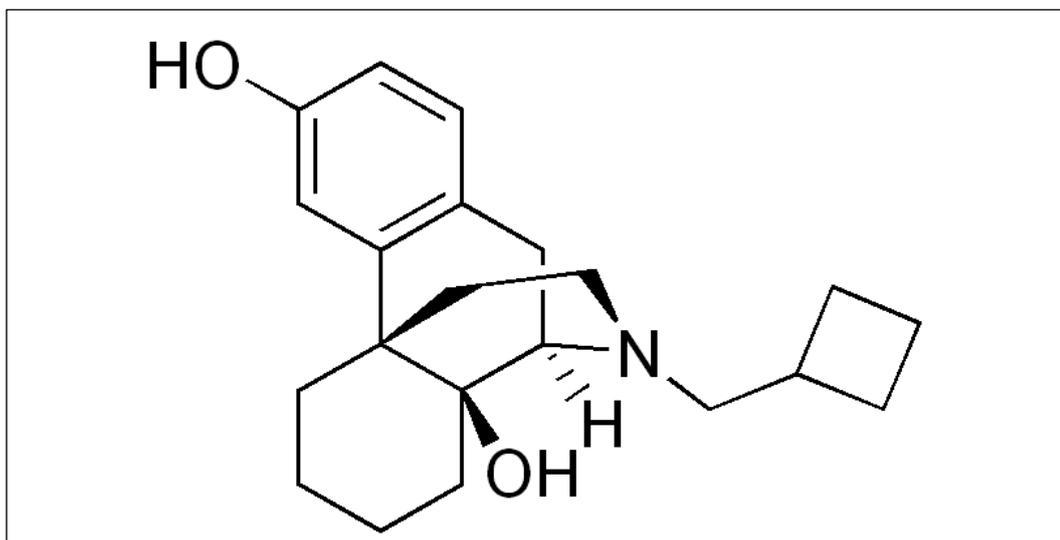


Abbildung 1: Strukturformel von Butorphanol

4.3.2. Pharmakologische Wirkung beim Tier

4.3.2.1. Pharmakokinetik

In einer Studie von *Sellon et al.* (2008) wurde die Absorptionsrate, die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Butorphanol nach intramuskulärer Injektion mit der nach intravenöser Gabe verglichen [141]. Die Absorption nach IM-Gabe war sehr schnell (nach sechs Minuten war die Hälfte absorbiert), die systemische Verfügbarkeit mit 37 % jedoch niedrig. Die Halbwertszeit von Butorphanol nach intravenöser Gabe lag bei 7,7 Stunden. Im Vergleich dazu betrug die Halbwertszeit nach IM-Gabe nur 0,57 Stunden [141]. Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass eine dreistündige Gabe von IM oder IV injiziertem Butorphanol notwendig sei, um eine gewünschte wirksame Plasmakonzentration von 10 ng/ml zu erreichen und aufrecht zu halten. Diese Konzentration konnte für eine sichere Analgesiebereitstellung verifiziert werden [141]. Bei der IV-Gabe von Butorphanol an ein gesundes Pferd konnten bei einer Dosierung von 0.1, 0.2 und 0.4 mg/kg keine signifikanten Beeinflussungen der Herzrate, des diastolischen Aortendrucks oder des kardialen Outputs festgestellt werden, obwohl bei der Gruppe mit der 0.2 mg/kg Gabe der systolische Aortendruck signifikant anstieg [142]. Die Absorption von Butorphanol nach intramuskulärer bzw. intravenöser Injektion ist mit 71 % bis 72 % in beiden Fällen beim Menschen vollständig [140]. Die gastrointestinale Absorption ist ebenfalls vollständig und sehr schnell, aufgrund des first-pass-Metabolismus in der Leber liegt die systemische Bioverfügbarkeit allerdings nach dieser Applikationsart beim Menschen nur bei ca. 17 % [140]. Für den Menschen konnten Plasma-Halbwertszeiten von drei bis vier Stunden festgestellt werden [140]. Die Verteilung von Butorphanol ist umfangreich. Um beim Menschen eine hohe Gewebeverfügbarkeit zu erreichen, muss das verabreichte Volumen sehr groß sein. Dieser Wert wird bestimmt durch die Clearancewerte, die bei 10 bis 13 l/kg liegen, wohingegen der Wert für die Verteilung im Blut bei nur 0.06 l/kg liegt. Bei Tieren konnten Gewebelevels festgestellt werden, die 53-mal der Plasmakonzentration entsprechen [140]. Der Zusammenhang zwischen dieser Gewebeverteilung und der analgetischen Wirkung ist allerdings unsicher [140].

Butorphanol bindet sehr stark an Proteine. Bis zu 83 % Proteinbindung konnte bei *in vitro* Versuchen festgestellt werden. Bei *in vivo* Experimenten fand man Zahlen von 80 % [140].

Butorphanol wird durch unterschiedliche Prozesse in der Leber abgebaut. Zuerst wird der Stoff hydroxyliert, darauf folgt eine o-Dealkylierung und zu guter Letzt werden Glucuronide konjugiert [140]. Die inaktiven Metaboliten machen über 90 % der Butorphanoleliminierung aus, nur 5 % werden unverändert ausgeschieden. Über die fäkale Ausscheidung werden ca. 10 bis 15 % des Butorphanols eliminiert. Die Metaboliten werden über den Urin (70 bis 75 % in 96 Stunden) ausgeschieden.

4.3.2.2. Analgetische Aktivität beim Pferd

Der analgetische Effekt von Butorphanol beim Pferd ist dosisabhängig und unterscheidet sich hinsichtlich der Schmerzausschaltung von viszeralen und superfizialen Schmerzen erheblich. In einer Studie von *Kalpravidh et al.* (1984) konnte für keine der getesteten Dosierungen (0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg) nach einer Zeit von 30 Minuten eine signifikante Analgesie für superfiziale Schmerzen festgestellt werden [143]. Morphin hingegen kann eine bessere oberflächliche und tiefe somatische Schmerzausschaltung bewirken als Butorphanol, besitzt zudem aber auch eine höhere Gefahr für die Entstehung eines Ileus oder von Verstopfungen [106, 112]. Die viszerale Schmerzausschaltung durch Butorphanol konnte hingegen bereits bei einer Dosierung von 0.05 mg/kg und 0.2 mg/kg 15 Minuten nach der Gabe beobachtet werden. Bei einer Dosierung von 0.4 mg/kg reichte die viszerale Analgesie, die vornehmlich durch die κ -Rezeptoraktivität induziert wird [93], sogar von 15 bis 90 Minuten [143].

Kalpravidh et al. (1984) postulierten, dass durch eine intravenöse Gabe von 0,2 mg/kg eine optimale Analgesie beim Pferd erreicht werden kann [143].

In einer Vergleichsstudie von *Muir et al.* (1985) zur viszeralen Schmerzlinderung von intravenös verabreichtem Xylazin (1.1 mg/kg), Butorphanol (0.2 mg/kg), Meperidin (1.0 mg/kg) und Pentazocin (0.99 mg/kg) beim Pferd konnte gezeigt werden, dass Xylazin von allen die potenteste und mit circa 90 Minuten auch die längste Schmerzausschaltung verursacht [113]. Butorphanol besaß mit 60 Minuten die zweitlängste Analgesiewirkung der vier genannten Stoffe, so dass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass eine 0.2 mg/kg Dosis eine effektive viszerale Analgesie schafft [113]. Butorphanol konnte eine 10 bis 17-mal stärkere analgetische Wirkung bei oberflächlichen und viszeralen Schmerzen als Pentazocin zugeschrieben werden [143].

Sellon et al. (2004) konnten einen positiven Effekt auf die Rekonvaleszenzzeit und die frühe postoperative Phase nach einer Kolikoperation bei Pferden beobachten, denen neben Flunixin-Meglumin für 24 Stunden nach der Operation eine Dauertropfinfusion mit Butorphanol verabreicht wurde [115]. Sie konnten zeigen, dass ein geringerer postoperativer Stress, ein normaleres Verhalten in der direkten postoperativen Phase und ein geringer Gewichtsverlust während des Aufenthalts in der Klinik, sowie eine insgesamt schnellere Erholungszeit bestanden, verglichen mit Tieren, die nur Flunixin- Meglumin erhielten [115].

4.3.2.3. Andere agonistische Aktivität

Butorphanol wurde auf seine antitussive Wirkung bei Meerschweinchen und Hunden untersucht, bei denen durch elektrische Stimulation Husten ausgelöst wurde [140]. Auch hier war sowohl das subkutan, als auch das oral verabreichte Butorphanol sehr viel effektiver in der Hustenunterdrückung als Morphin und Pentazocin und sogar 15 bis 20 Mal so potent wie Codein [140]. Bei Hunden konnte sogar pathologischer Husten, der durch Zwingerhusten (Tracheobronchitis) ausgelöst wurde, effektiv bis zu vier Stunden unterdrückt werden. Es wurde von den *Bristol Laboratories* unter dem Namen Torbutrol® zur Unterdrückung des Hustens bei Hunden auf den Markt gebracht [140].

Butorphanol bewirkt des Weiteren, anders als Morphin, das eine antidiuretische Wirkung zeigt, eine verstärkte Diurese, indem es das antidiuretische Hormon hemmt [140].

4.3.2.4. Abhängigkeit und Anfälligkeit für den Missbrauch von Butorphanol

In Tierversuchen, bei denen die physische Anfälligkeit eine Abhängigkeit zu entwickeln beobachtet wurden, konnte für Butorphanol ein geringeres Abhängigkeitspotential aufgezeigt werden als für Morphin und Pentazocin [140].

Während der Phase III dieser klinischen Studie wurde Butorphanol an Patienten (Mensch) in therapeutischen Dosen für mindestens 9 Monate verabreicht und dann abrupt abgesetzt. Es traten keine Entzugserscheinungen oder zwanghaftes Drogen-Suchendes-Verhalten auf [140]. Im Vergleich von Butorphanol, Morphin und Buprenorphin, die über einen Monat gegeben wurden, konnte bei Butorphanol mit dem sogenannten „Liking-Score“, als Zeichen für die

Entwicklung einer Vorliebe, kein durch den Stoff ausgelöstes euphorisches Verhalten gezeigt werden [140]. Alle Probanden lehnten nach Beendigung der Testperiode eine weitere Injektion des Stoffes ab und bevorzugten stattdessen einen sedativen Stoff. Diese Erkenntnisse stehen im starken Kontrast zu den Ergebnissen, die bei gleichen Versuchen mit Morphin, Buprenorphin oder Pentazocin gewonnen werden konnten [140].

Seit *Bristol Laboratories* Butorphanol 1978 unter dem Namen Stadol® auf den Markt gebracht haben, ist es das weithin verbreitetste injizierbare Agonist-Antagonist-Analgetikum in den Vereinigten Staaten. Seine Missbrauchsgeschichte ist bemerkenswert. So konnte durch das „Drug Abuse Warning Network“ (DAWN) im Zeitraum von 1981 bis 1983 jeweils nicht mehr als insgesamt vier Fälle von nicht medizinischem Missbrauch und Zwischenfällen nach Butorphanolverwendung in Kliniken festgestellt werden. Im Vergleich dazu lagen die Zwischenfälle mit Pentazocin in diesem Zeitraum in den Hunderten [140].

4.3.2.5. Nebenwirkungen beim Pferd

Im schmerzfreien adulten Pferd hat Butorphanol in den Dosierungen (0.1, 0.2 und 0.4 mg/kg IV) keinen negativen Effekt auf das kardiopulmonäre System (Veränderungen der Herzrate oder im Intervall des EKGs) [142]. Es konnte lediglich ein minimaler Anstieg in der Atemfrequenz, dem arteriellen Blutdruck und den Blut-pH-Werten bei Pferden, denen Butorphanol in einer Dosis von 0.4 mg/kg verabreicht wurde, gezeigt werden, ohne dass sich hierfür ein signifikanter Unterschied feststellen ließ [142].

Ataxie, Unruhe, Zittern und Muskeltremor konnten sowohl bei der Gabe von 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg als auch bei 0.4 mg/kg Butorphanol iv beobachtet werden [143]. Dabei konnte ein leichter Anstieg der Intensität dieser unerwünschten Nebenwirkungen bei steigender Konzentration der Butorphanoldosis gezeigt werden [143]. Die Dauer der Ataxie und Unruhe lag je nach Dosis zwischen 20 und 100 Minuten [143]. Es besteht die Vermutung, dass die gestiegene motorische Aktivität durch Dopamin induziert wird [143].

Ein dosisabhängiger Anstieg der motorischen Aktivität und Ataxie ist bei Pferden, denen Butorphanol IV verabreicht wurde, auch durch *Robertson et al.* (1981) beschrieben worden [142].

Kalpravidh et al. (1984) empfehlen eine analgetisch wirksame Dosis von Butorphanol von 0.2 mg/kg (IV) beim Pferd. Bei dieser Dosierung treten Nebenwirkungen wie Zittern, Ataxie und Unruhe für gewöhnlich auf, können aber durch die Kombination mit einem Sedativum minimiert werden [143].

Eine weitere Nebenwirkung, die gerade auch im Umgang mit Kolikpatienten von Bedeutung sein kann, ist der inhibitorische Effekt von Butorphanol auf die gastrointestinale Motilität [144, 145]. Hingegen konnten *Sellon et al.* (2004) in ihrer Studie lediglich eine verzögerte Fäzesproduktion und eine herabgesetzte Frequenz des Kotabsatzes in den ersten 24 Stunden nach der Kolikoperation beobachten. Dieser Effekt war transient und nach 48 Stunden bestand kein Unterschied mehr zwischen den Tieren, die eine Butorphanolinfusion nach der Operation erhalten hatten, und denen, die diese nicht bekamen [115]. Somit kamen sie zu dem Schluss, dass der Effekt auf die Motilität des Darms klinisch nicht von Nachteil sei [115].

4.3.3. Einordnung des Butorphanols hinsichtlich des Betäubungsmittelrechtes

Butorphanol unterliegt in Deutschland nicht dem Betäubungsmittelgesetz (Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln; BtMG) und darf somit auch angewendet werden, ohne dass eine Zulassung zum Betäubungsmittelverkehr (§ 3 Erlaubnis zum Verkehr mit Betäubungsmitteln; BtMG), eine gesonderte und gegen unbefugten Zugang gesicherte Aufbewahrung (§ 15 Sicherungsmaßnahmen; BtMG) sowie eine zusätzliche Dokumentation aller Zu- und Abgänge (§ 17 Aufzeichnungen; BtMG) vorliegen muss. Zudem entfällt die Pflicht zur Aufbewahrung dieser Dokumente für drei Jahre [146]. Hierdurch ergibt sich für die tägliche Anwendung in der Praxis eine sehr viel leichtere Handhabung als zum Beispiel für das dem Betäubungsmittelgesetz unterliegende Levomethadon.

4.3.4. Pharmakologische Wirkung beim Menschen

4.3.4.1. Analgetische Aktivität beim Menschen

Analgetische Indikationen beim Menschen betreffen sowohl akute, als auch chronische Schmerzen. Die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern erfolgt vor allem zur Schmerzbehandlung nach Operationen. Die Schmerzausschaltung ist

mit 90 % gut bis exzellent. Der Wirkungseintritt nach iv-Gabe liegt bei ein bis zwei Minuten und einer Dauer von bis zu 30 Minuten. Nach muskulärer Injektion beträgt der Wirkungseintritt 10 bis 30 Minuten und die Wirkdauer drei bis vier Stunden [140].

4.3.4.2. Effektivität der Anästhesie beim Menschen

Butorphanol wird in der Humanmedizin sehr erfolgreich als präoperative Sedation verwendet. Im Vergleich zu den anderen Opioiden konnten für das Butorphanol geringere Nebenwirkungen wie Erbrechen und Übelkeit festgestellt werden. Zudem kann die benötigte Dosis an Inhalationsnarkotikum durch die Gabe von Butorphanol reduziert werden. Eine zufriedenstellende Anästhesie kann in 90 % der Fälle erreicht werden. Zudem konnte, im Vergleich zu Meperidin, eine bessere Sedation und Amnesie, ein geringeres Angstempfinden und eine höhere Kooperationsbereitschaft sowie ein Trend, weniger Wundschmerz nach der Operation zu empfinden, aufgezeigt werden [140].

4.3.4.3. Nebenwirkungsprofil beim Menschen

Obwohl opiatanalgetische Stoffe alle ein mehr oder weniger gleiches Nebenwirkungsspektrum aufweisen, gibt es doch in Bezug auf das Butorphanol einige Unterschiede. So ist die kardiovaskuläre Toxizität minimal für Butorphanol. Blutdruck und Herzrate verändern sich ebenfalls nicht signifikant. Beim Menschen wurde Schwindel und Benommenheit in weniger als 1 % der Fälle berichtet. Des Weiteren bewahrt Butorphanol als ein Stoff zur Induktion, vor einem Blutdruckabfall, der durch die Inhalationsnarkotika bedingt sein kann [140].

In Bezug auf das ZNS hat Butorphanol einen sedierenden Effekt und führt zu Benommenheit. Bei ein bis zwei Prozent der Patienten kann es zu ZNS-Exzitationen oder psychotomimetischen Effekten (eine Psychose nachahmend) kommen [140]. Dabei treten Euphorie, Dysphorie, Halluzinationen, Desorientierung, Irritation, Ruhelosigkeit oder ungewöhnliche Träume auf [140]. Gastrointestinale Reaktionen beinhalten Übelkeit (0 bis 10 %) und selten Erbrechen.

Die Atemdepression ist allgemein der morbide, dosislimitierende Faktor der Opiode. Dabei bewirkt Butorphanol in geringen Dosen eine geringere

Atemdepression als andere Opiode in vergleichbarer Dosierung [140].

Die Nebenwirkungen wie die ZNS-Depression mit exzessiver Sedation und die möglichen respiratorischen Schwierigkeiten können durch die Gabe von Naloxon behoben werden [140].

4.4. Methadon

4.4.1. Einführung und Chemie

Methadonhydrochlorid ist ein synthetisch hergestellter μ -Opioid-Rezeptoragonist mit der Molekularformel $C_{12}H_{27}NO.HCl$ [147]. In der Humanmedizin wird Methadon neben der Behandlung von Schmerzen vor allem als Medikament für eine Dauerbehandlung von opioidabhängigen Personen verwendet [148]. In vielen doppelblind- und placebokontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Methadongabe eine Reduzierung des illegalen Drogenkonsums erreicht und die Gefahr für eine HIV-Infektion gesenkt werden konnte sowie die Mortalitätsrate und die Kriminalitätsrate abnahm [148].

Methadon besitzt ein asymmetrisches C-Atom, wodurch es in zwei Enantiomeren vorliegen kann [149]. Ein Racemat aus links- und rechtsdrehenden Enantiomeren (Levo- oder R-Form und Dextro- oder S-Form) ist die normalerweise vorliegende Form, die klinische Anwendung findet.

4.4.2. Pharmakologische Wirkung

Beide Enantiomere besitzen eine unterschiedliche pharmakologische Aktivität [147]. Die R-Form ist für die meisten Opioideffekte verantwortlich und ist 50mal potenter als die S-Form [147].

Die Struktur des Methadons unterscheidet sich von der des Morphins. Dennoch ist seine Wirkstärke nahezu equipotent [147]. Es besitzt einzigartige Eigenschaften, die es von allen anderen Opioiden unterscheidet [147]. Charakteristika des Methadons, die seine analgetische Wirkung fördern, sind seine nichtopioide Wirkweise als nicht kompetitiver N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist und seine Inhibition der Wiederaufnahme von Serotonin und Norepinephrin [148, 149].

Es konnte nachgewiesen werden, dass beide Enantiomere an den NMDA-Rezeptor binden können und hier eine antagonistische Wirkung haben [150]. Demgegenüber ist die Dextro-Form nur schwach oder gar nicht wirksam an Opioidrezeptoren und wirkt somit rein über die antinozizeptive Fähigkeit als Antagonist am NMDA-Rezeptor schmerzlindernd [151].

Die NMDA-Rezeptoren scheinen eine fundamentale Rolle bei der Entwicklung von Opiattoleranzen zu spielen, so dass nichtkompetitive NMDA-

Rezeptoragonisten eine effektive Ergänzung bei der Opiatbehandlung von chronischen Schmerzen sein können [152]. *Trujillo und Akil* (1994) konnten herausfinden, dass eine Opiattoleranz sehr schnell und durch geringe Dosen von vier nichtkompetitiven NMDA-Rezeptoragonisten (MK-801, Ketamin, Dextrorphan und Phencyclidine) verhindert werden konnte [153]. Diese Verhinderung der Toleranzentwicklung resultierte aus der Blockade der NMDA-Rezeptoren. Weiterhin beschrieben die Autoren, dass die NMDA-Antagonisten zwar in der Lage waren eine Toleranzentwicklung zu verhindern, allerdings keine bereits bestehende Toleranz wieder umkehren konnten [153]. *Hewitt* (2000) vermutete, dass eine gleichzeitige Gabe von geringen Dosen an NMDA-Antagonisten und Opiaten einen klinischen Vorteil für die Schmerzausschaltung haben könnte. Gleichzeitig kann hierdurch das Risiko des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen reduziert werden, die bei der alleinigen Gabe von NMDA-Antagonisten und hohen Dosen von Opioidanalgetikern entstehen können [152]. Niedrige Dosis-Kombinationen könnten mit einem geringen Auftreten von Nebenwirkungen einhergehen [154]. Zudem hat die Kombination einen synergistischen Effekt, da Opioide präsynaptisch auf C-Faser-Endigungen einwirken, um die Transmitterfreisetzung zu reduzieren und die NMDA-Rezeptor-Antagonisten postsynaptisch wirken [154].

4.4.3. l-Polamivet®

l-Polamivet® ist eine Zusammensetzung aus dem gut wasserlöslichen linksdrehenden 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon-hydrochlorid (l-Polamidon = die Levo-Form des Methadons = Levomethadon) und 2,2-Diphenyl-4-piperidino-butyramid-hydrochlorid [155].

4.4.3.1. Wirkung des l-Polamivet®

Die Wirkung des vollsynthetisch hergestellten l-Polamidon ist wie die des Morphins nur drei Mal so stark und sehr viel langanhaltender [155]. Der Angriffspunkt liegt ebenso im Großhirn, wo die Schmerzschwelle angehoben wird und somit die Schmerzempfindung stark vermindert oder gar nicht mehr in das Bewusstsein dringt. Zudem besitzt der Stoff, wie das Morphin, eine sedative Wirkung und führt zu einer Erschlaffung der quergestreiften Skelettmuskulatur, sowie der glatten Organmuskulatur [155].

L-Polamidon beeinflusst das autonome Nervensystem und damit Kreislauf, Atmung, Verdauung, Drüsen- und Organtätigkeit. So wird das Atemzentrum unter l-Polamidon vermindert erregt, was sich in einer verlangsamten und vertieften Atmung zeigt. Zudem kommt es zu einer Erregung des parasympathischen Nervensystems (Vagus), was wiederum zu verlangsamtem Herzschlag, Kreislaufdepression, Speichelbildung und zu einer gesteigerten Magen-Darm-Tätigkeit (Kotabsatz, Erbrechen) führt. Über die Beeinflussung des Wärmezentrums kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur [155].

Das Fenpipramid-hydrochlorid (Diphenyl-piperidino-butyramid-hydrochlorid) besitzt eine atropinartige Wirkung, die in einer Dämpfung des Vagus (Parasympathikus) besteht, wodurch die l-Polamidon/Morphin-Nebenwirkungen auf das parasympathische Nervensystem ausgeglichen werden. Somit wird durch die Kombination dieser beiden Stoffe im Polamivet[®] die Herz- bzw. Pulsfrequenz kaum noch verändert, eventuell sogar leicht erhöht. Unbeeinflusst durch die atropinartig wirkende Komponente bleiben aber der Temperaturabfall und eine leichte Atemdepression [155].

4.4.3.2. Klinische Anwendung

Die Anwendungsgebiete sind beim Pferd und Hund zur Neuroleptanalgesie in Kombination mit Xylazin oder Acepromazin (nur Hund). Zu den bereits genannten Nebenwirkungen der Atemdepression, Abfall der Körpertemperatur, Neigung zu Erbrechen, akustische Erregbarkeit, kann es nach einer Nachinjektionen durch die im Vergleich zum l-Polamidon längere Wirkung des Fenpipramid zu einer Tachykardie und einem sinkenden Blutdruck kommen. Beim Hund wird in der Aufwachphase außerdem auf Lautäußerungen wie Heulen oder Winseln hingewiesen [155].

Beim Pferd erzielt l-Polamivet[®] eine ausgeprägte Beruhigung und Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit. Bei intravenöser Applikation tritt die Wirkung relativ rasch ein, was an der typischen sägebockartigen Stellung und dem abgehaltenen Schweif erkennbar ist. Der Gang wird taumelnd. Eine Narkose oder ein narkoseähnlicher Zustand wird beim Pferd in der Regel nicht erreicht [155].

4.4.3.3. Metabolismus

L-Polamidon wird größtenteils in der Leber abgebaut, weshalb die Dosierung bei Patienten mit vorberichtlichen Leber- oder Nierenschäden reduziert werden sollte. Rund 10 % werden unverändert über den Urin und Kot ausgeschieden. Die Gesamtausscheidung verläuft relativ schnell, so dass l-Polamidon nach 12 Stunden nicht mehr im Organismus nachweisbar ist [155].

4.4.3.4. Verträglichkeit und Toxizität

Die therapeutische Breite von l-Polamidon ist groß. Toxische Erscheinungen (Krämpfe, Atemlähmung) wurden bei 5 bis 7,5 mg l-Polamidon/kg beobachtet, was der 100-fachen Menge der empfohlenen Dosierung von 0,05 bis 0,075 mg/kg Körpergewicht entspricht [155].

4.4.3.5. Indikationen

Die Indikationen sind beim Pferd und Hund gleich. Meist wird es in Verbindung mit einem Sedativum, wie Xylazin, zur Narkoseprämedikation sowie für kleinere chirurgische Eingriffe am stehenden Tier angewendet. Beim Pferd kommt noch die analgetische Wirkung, insbesondere bei Kolikschmerzen sowie die Beseitigung von Widersetzlichkeit und Unruhe und die Beruhigung des Tieres hinzu. Eine Zulassung besteht allerdings nur für die Neuroleptanalgesie. Dabei sollte die Applikation langsam intravenös erfolgen, da es bei zu schneller Gabe zu vorübergehendem Atemstillstand und zu Kreislaufbelastungen kommen kann [155]. Die Wirkung kann durch Morphinantagonisten wie Naloxon schneller beendet werden. Dabei muss bedacht werden, dass die Wirkung des Fenpipramids nicht aufgehoben wird und dadurch eine massive Tachykardie die Folge sein kann [155].

4.4.3.6. Einordnung des l-Polamivet[®] hinsichtlich des Betäubungsmittelrechtes

L-Polamivet[®] unterliegt betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften, woraus sich besondere Anwendungsmaßnahmen für den Benutzer ergeben.

Levomethadon unterliegt in Deutschland dem „Gesetz über den Verkehr mit

Betäubungsmitteln“ (Betäubungsmittelgesetz-BtMG). Es wird in der Anlage III, die die verkehrsfähigen und verschreibungsfähigen Betäubungsmittel beinhaltet, geführt [146].

Für den Bezug des Arzneimittels muss laut § 3 (Erlaubnis zum Verkehr mit Betäubungsmitteln) eine Erlaubnis des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vorliegen. Dies gilt nicht, wenn der Bezug im Rahmen einer angemeldeten tierärztlichen Hausapotheke stattfindet (§ 4 Ausnahmen von der Erlaubnispflicht).

Eine Verschreibung oder Abgabe darf nur erfolgen, wenn die Anwendung begründet, das Ziel nicht auf andere Weise erreichbar ist und nur für solche Tiere, die vom Betreiber der Hausapotheke behandelt werden (§ 13 Verschreibung und Abgabe auf Verschreibung).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist für die Anfertigung, Ausgabe und Auswertung der zur Verschreibung von Betäubungsmitteln vorgeschriebenen amtlichen Formblätter zuständig (§ 19 Durchführende Behörde). Zudem muss über die Verwendung von Opiaten und verwandten Mitteln, so auch dem l-Polamivet[®] Buch geführt werden. Der Inhaber einer Erlaubnis zur Teilnahme am Betäubungsmittelverkehr muss über alle Zu- und Abgänge für jede Betriebsstätte getrennt Buch führen (§ 17 Aufzeichnungen). Zudem muss derjenige, der am Betäubungsmittelverkehr teilnimmt, die Betäubungsmittel, die sich in seinem Besitz befinden, gesondert aufbewahren und gegen unbefugte Entnahme sichern (§ 15 Sicherungsmaßnahmen). Nicht mehr verkehrsfähige Betäubungsmittel müssen unter zwei Zeugen so vernichtet werden, dass eine auch nur „teilweise Wiedergewinnung“ der Betäubungsmittel ausgeschlossen ist (§ 16 Vernichtung) [146].

Durch diese Darstellung der wichtigsten Vorschriften im Betäubungsmittelverkehr wird schnell deutlich, mit welchem bürokratischen Zusatzaufwand die Verwendung von Stoffen der Anlage III verbunden ist.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

Im Zeitraum von Juni 2011 bis Dezember 2011 sind an der Klinik für Pferde der Universität München insgesamt 67 Pferde in die Studie aufgenommen und ihre Aufstehphasen mit Hilfe eines Videosystems aufgezeichnet worden. Die Verteilung der Tiere auf die zu testenden präanästhetischen Sedationsgruppen (Butorphanol+ Xylazin oder Levomethadon+ Xylazin) erfolgte im einfachen Blindverfahren. Der Anästhesist zog blind aus einem Pool an Zetteln eine der beiden Sedationskombinationen und notierte sie in einem, für die Durchführerin dieser Arbeit, nicht einsehbaren Protokoll. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die verwendete Kombination der Durchführerin unbekannt blieb und sie somit „verblindet“ war.

Bei der Auswahl des Patientenguts wurde auf möglichst standardisierte Bedingungen geachtet. Es wurden ausschließlich Augenoperationen in die Studie aufgenommen. Dadurch konnte eine standardisierte Lagerung der Tiere während der Operationen (nur Seitenlagerung und keine Rückenlagerung), eine vergleichbare Operationsdauer (mittlere Operationsdauer: 18 Minuten), eine vergleichbare Narkosedauer (mittlere Narkosedauer: 41 Minuten) sowie ein ähnlicher zu erwartender postoperativer Schmerz sichergestellt werden. Die durchgeführten Operationen umfassten 10 einseitig durchgeführte Bulbusexstirpationen und 57 einseitige Vitrektomien. Dabei wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, die nach dem System der American Society of Anesthesiologists (ASA) die Klassifizierung ASA 1 oder ASA 2 bekamen [156].

Die Aufteilung der beiden Operationsarten (Vitrektomie und Bulbusexstirpation) auf die zwei unterschiedlichen Sedationsgruppen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Operationsarten auf die beiden Sedationskombinationen

Sedationsprotokoll	Anzahl Vitrektomien	Anzahl Bulbusexstirpationen	Gesamt
Xylazin+ Levomethadon	26	6	32
Xylazin+ Butorphanol	31	4	35
Gesamt	57	10	67

Die Indikation für die Durchführung einer Vitrektomie lag zum einen im Entfernen von entzündlichen Einlagerungen des inneren Auges und zum anderen, im Zuge einer diagnostizierten equinen rezidivierenden Uveitis, in der möglichst weitgehenden Beseitigung der im Glaskörper befindlichen Leptospiren.

Gründe für die Bulbusentnahme waren behandlungsresistente Glaukome, Bulbusverletzungen, bei denen der Erhalt des Augapfels unmöglich war, sowie die Entnahme des Augapfels aufgrund von intraokulären Tumoren oder eine durch wiederkehrende Entzündungsschübe des inneren Auges entstandene Phthisis bulbi.

Allen Patienten wurde mindestens 12 Stunden vor der Operation die Futteraufnahme durch einen Maulkorb verweigert. Die Wasseraufnahme war bis zur Operation weiterhin möglich.

Neben dem Datum, den Besitzer-(Name) und Patientendaten (Name, Alter, Rasse, Gewicht) wurden die Gabe von präoperativen Schmerzmitteln (Präparat und Dosierung) und die Lage des Pferdes während der Operation (linke oder rechte Seitenlage) notiert.

Es wurden ausschließlich Pferde mit einem ungestörten Allgemeinbefinden in die Studie aufgenommen. Dieses wurde am Tag der Operation durch eine präanästhetische Allgemeinuntersuchung sichergestellt, bei der auf pathologische Veränderungen hinsichtlich der folgenden Parameter geachtet wurde: Körperhaltung, Verhalten, Ernährungszustand, Pflegezustand, Habitus, Atemfrequenz (Minuten), Pulsfrequenz (Minuten), Körpertemperatur (°C), Nasenausfluss, spontaner Husten, auslösbarer Hustenreflex, Größe der Mandibularlymphknoten, Schleimhautfarbe und kapilläre Rückfüllzeit. Ergab diese Voruntersuchung Abweichungen vom physiologischen Zustand hinsichtlich Körpertemperatur, Nasenausfluss, spontaner Husten oder mehrfaches Husten nach Auslösung des Hustenreflexes wurde die Operation verschoben und die

pathologischen Befunde zunächst weitergehend medizinisch abgeklärt und entsprechend behandelt.

Ein besonderes Augenmerk wurde bei der Voruntersuchung auch auf das Temperament und damit das Verhaltensmuster jeden Tieres gelegt, welches in fünf mögliche Scores eingeteilt wurde (Tabelle 7). Bei der Erstellung dieses Scoringsystems wurde das von *Donaldson et al.* (2000) verwendete Scoringssystem nach einer Modifikation verwendet [2] (siehe VI. Methodendiskussion). Dabei wurde zum einen das Verhalten des Tieres beim Betreten der Box und beim Anlegen des Halfters beurteilt (dem Pferd bekannte Manipulationen), zum anderen wurde die Reaktion des Tieres auf die durchgeführten, zum Teil ungewohnten Untersuchungsschritte (wie zum Beispiel Husten auslösen, Temperatur messen, Kontrolle der Konjunktivalschleimhaut) beobachtet und notiert (Tabelle 7). Aus der Verhaltensbeobachtung vor der Sedierung ließ sich ein Bild des allgemeinen Gemütszustandes des Tieres ableiten. Zeigte ein Pferd zum Beispiel bereits vor der Sedation ein hektisches Verhalten, bestand die Möglichkeit, dass eine nach der Narkose vorhandene Unruhe während der Aufstehphase bei dem Tier seinem Temperament entsprach.

Tabelle 7: Definition der Scores zur Beurteilung des Temperaments der Pferde vor der Sedation

Score		Definition des Scores
1	gelassen, ruhig, willig	Pferd präsentiert sich ausgeglichen, zutraulich und nicht schreckhaft.
2	ängstlich, aber willig	Pferd ist zwar ängstlich, zeigt aber keine Abwehrbewegungen.
3	ängstlich, mit Abwehrbewegung	Pferd ist ängstlich und zeigt Abwehrbewegungen wie Ausweichen, Wegdrehen, ängstliches Schnauben.
4	Unkooperativ	Pferd widersetzt sich den Zwangsmaßnahmen und lässt sich nicht ohne Weiteres untersuchen.
5	hektisch und widersetzlich	Pferd wehrt sich durch Drohen, Beißen oder Flucht.

Die Altersstruktur der Patienten lag zwischen einem und 22 Jahren (im Mittel neun Jahre). Die Aufteilung der Tiere in Altersgruppen ist in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Altersverteilung in den beiden Sedationsprotokollen

Sedationsprotokoll	0-<5 Jahre	5-<10 Jahre	10-<15 Jahre	15-<20 Jahre	20-<25 Jahre	Gesamt
Xylazin+ Levomethadon	5	16	8	3	0	32
Xylazin+ Butorphanol	5	14	12	1	3	35
Gesamt	10	30	20	4	3	67

Auch wenn der Geschlechterverteilung bei der Einteilung in die beiden Sedationsgruppen keine weitere Beachtung zugemessen wurde, erwies sich die Verteilung im Nachhinein als sehr homogen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Geschlechtsverteilung in den beiden Sedationsprotokollen

Sedationsprotokoll	Stute	Hengst	Wallach	Gesamt
Xylazin+ Levomethadon	18	3	11	32
Xylazin+ Butorphanol	16	4	15	35
Gesamt	34	7	26	67

Neben Warmblütern, Vollblütern und Islandpferden wurden auch Ponys, Traber und Friesen in die Studie aufgenommen (Tabelle 10). Unter der Rubrik „Sonstige“ sind Knappstrupper (1), Noriker (1) und Lewitzer (2) zusammengefasst. Die Verteilung der Rassenzugehörigkeit innerhalb der jeweiligen Sedationsgruppen wird durch Tabelle 10 verdeutlicht.

Tabelle 10: Anteile der einzelnen Rassen in den Sedationsprotokollen (absolute Zahlen)

Sedationsprotokoll	Warmblut	Vollblut	Islandpferd	Friese	Pony	Traber	Sonstige	Gesamt
Xylazin+ Levomethadon	19	1	3	1	3	3	2	32
Xylazin+ Butorphanol	18	4	7	1	3	0	2	35
Gesamt	37	5	10	2	6	3	4	67

Patienten, die aufgrund vorberichtlicher Probleme im Bereich der Gliedmaßen (Spat mit klinischer Ausprägung, ehemalige Frakturen) sowie des Kreislaufs (diagnostizierte Herzfehler) eine über Seile assistierte Aufstehphase erhalten

mussten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenso wurden Tiere, die eine postanästhetische Sedation nach der Beendigung der Inhalationsnarkose erhielten, aus der Studie ausgeschlossen. Dies war notwendig, um in der Aufstehbox ausschließlich die Restwirkung der präanästhetischen Sedation sicherzustellen.

2. Einteilung des Patientenguts in Gruppen

Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 (Xyl+Lev) erhielt als präanästhetische Sedation Xylazin (Xylazin 2 %[®], CP-Pharma; 0.4-0.6 mg/kg KGW) und Levomethadon (L-Polamivet[®], Intervet; 0.05-0.075 mg/kg KGW) intravenam. Gruppe 2 (Xyl+But) bekam Xylazin (Xylazin 2 %[®], CP-Pharma; 0.5 mg/kg KGW) und nach fünf Minuten Butorphanol (Butomidol[®] 10 mg/ml, Vétoquinol; 0.05-0.1 mg/kg KGW) ebenfalls in eine Vena jugularis externa.

Die Einteilung der Patienten in die zwei Gruppen erfolgte als einfache Blindstudie. Dabei wählte der Anästhesist eine der beiden Sedationskombinationen durch blinde Entnahme eines Zettels aus einem undurchsichtigen Stoffsack, ohne ihn danach in diesen zurückzulegen. Der Zettel enthielt entweder die Beschriftung „Xylazin+ Butorphanol“ oder „Xylazin+ Levomethadon“ sowie die oben bereits genannten Dosierungen. Von beiden Sedationskombinationen waren zu Beginn je 20 Zettel in dem Stoffsack enthalten. So wurde bei jeder Narkose weiter verfahren, bis der Sack leer war. Nach dem Ziehen des letzten Zettels wurde der Stoffsack wiederum komplett aufgefüllt und von Neuem begonnen.

Unmittelbar nach dem Ziehen einer der Kombinationen wurden der Patientensowie Besitzernamen, das Datum, die durchzuführende Operation und die gezogene Sedationskombination durch den Anästhesisten in ein für die Untersucherin und Autorin nicht einzusehendes Protokoll notiert. Durch dieses Verfahren wurde sichergestellt, dass außer dem Anästhesisten niemand die gezogene Kombination kannte („einfach verblindet“). Die Niederlegephase und die spätere Auswertung der Videoaufnahmen der Aufstehphase konnte so unbeeinflusst beurteilt werden. Am Studienende betrug die Anzahl an Tieren in der Gruppe Xyl+Lev 32 und in der Gruppe Xyl+But 35 Tiere.

3. Dokumentation der Sedationsphase

Zur Sedation wurde den Patienten auf der Seite des zu operierenden Auges, nach Rasur und Desinfektion der betreffenden Stelle, ein Venenzugang (Vygonüle S, Ø2,6 mm, G: 12, L:75 mm, Vygon Deutschland) in eine Vena jugularis externa gelegt.

Die bereits aufgezogenen Spritzen mit den jeweiligen Sedativa wurden abgedeckt durch ein Tuch, und damit nicht einsehbar, zur Applikation bereitgelegt. Die Applikation der Sedationskombination erfolgte unter Ausschluss der Untersucherin und Autorin um sicher zu stellen, dass sie nicht anhand der Mengen in den Spritzen auf eines der beiden Sedationsprotokolle schließen konnte. Wie im Beipackzettel von Butomidol[®] 10mg/ml durch den Hersteller angegeben, wurde bei dessen Verabreichung zuerst Xylazin und erst fünf Minuten danach das Butorphanol verabreicht.

Die Beurteilung der folgenden Verhaltensweisen geschah anhand eines modifizierten Scores nach *Donaldson et al.* (2000) [2] (siehe Anhang 6: Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)). Beim Auftreten von zwei oder mehr Verhaltensweisen innerhalb eines Kriteriums wurde stets das schlechteste Verhalten (d.h. dasjenige mit der potenziell größten Verletzungsgefahr) ausgewählt. Dieses Vorgehen galt ebenso für die Ablege-, Narkose- und Aufstehphase.

Fünf Minuten nach der Gabe der Sedationskombination wurde der Sedationsgrad des Pferdes beurteilt. Eine „sehr gute“ Sedation lag vor, wenn der Kopf sich senkte, Reaktionen auf akustische Reize deutlich nachließen und das Anlegen der Fußschellen und der Wurfkette ohne Abwehr/Reaktion erfolgen konnte. Als „gut“ wurde der Sedationsgrad beurteilt, wenn das Bewusstsein gedämpft war, Reaktionen auf akustische Reize nachließen, Manipulationen aber noch wahrgenommen wurden (z.B. durch Zucken oder Heben des Kopfes). Waren die Manipulationen gerade noch durchführbar, das heißt, es bedurfte einer großen Ruhe und Vorsicht, wurde der Sedationsgrad als „genügend“ eingestuft. Die Einteilung in die Kategorie „ungenügend/Nachdosierung erforderlich“ erfolgte dann, wenn Manipulationen und das Ablegen nicht ohne Nachsedierung möglich waren. In diesem Fall wurde mit Xylazin nachsediert und die Menge notiert. Als „Nachdosierung ineffektiv“ wurden solche Fälle beschrieben, in denen es trotz

Nachsedierung nicht möglich war, die Pferde am Tisch abzulegen und dies deshalb in der Aufwachbox erfolgen musste.

Den Patienten wurde nach der Sedierung das Maul mit Wasser ausgespült und Fußschellen sowie ein Halsriemen angelegt, um dann an den in die Horizontale abklipbaren Operationstisch geführt zu werden. Dabei wurde der Grad der Ataxie nach der Sedation ebenfalls anhand eines Scoringsystems beurteilt. Die Ataxie wurde als „geringgradig“ eingestuft, wenn die Balance unter geringer Unterstützung an Kopf und Schweif gehalten werden konnte. „Mittelgradige“ Ataxie war dann gegeben, wenn trotz Unterstützung an Kopf und Schweif ein deutliches Schwanken des Pferdes vorlag. Die Kategorie „hochgradig“ wurde so definiert, dass es dem Pferd kaum möglich war, seine Beine koordiniert voreinander zu setzen und die Gefahr des Sturzes trotz Unterstützung gegeben war.

4. Dokumentation der Ablegephase

Nach dem Verbringen der Pferde an den Operationstisch wurden ihnen die Bauchgurte sowie das Wurfzeug (modifiziertes Berliner Modell) angelegt. Zur Narkoseeinleitung wurde eine Mischung aus Ketamin (Ursotamin 10 mg/ml[®], Serumwerk Bernburg AG, Bernburg; 2.2 mg/kg KGW) mit 350 ml Guaifenesin (Myolaxin 15 %[®], Vetoquinol), das mit physiologischer (0.9 %) Natriumchloridlösung auf 1200 ml aufgefüllt wurde, als Sturzinfusion über den zuvor gelegten Venenzugang gegeben. Das Verhalten der Tiere während der Ablegephase am Tisch wurde basierend auf einem von *Donaldson et al.* (2000) verwendeten Systems anhand eines fünf Punkte umfassenden Schemas beurteilt [2].

- Wenn das Pferd ohne Anzeichen von Hektik oder Angst mit den Gliedmaßen einknickte und schlaff in den Bauchgurten hing, wurde die Ablegephase als „ruhig, sanft“ bezeichnet. Das Tier konnte demnach ohne Vorfälle durch Abkippen des Operationstisches in Seitenlage verbracht werden.
- Wenn das Pferd durch angespannte Muskulatur, Ohrenspiel oder Bewegungen Angst zum Ausdruck brachte, wurde die Ablegephase als „ängstlich/ gespannt“ bezeichnet,
- Traten Exzitationen an Kopf und/oder Hals auf, wurde dieser Zustand als

„Exzitationen“ benannt.

- Wenn das Tier strampelte und angespannt wirkte, wurde die Ablegephase als „hektisch/ strampelt“ klassifiziert.
- Versuchte das Pferd zu fliehen und schlug wild um sich, wurde der Zustand als „panisch, galoppiert“ bezeichnet.

Während der Beurteilung der Ablegephasen der ersten in die Studie aufgenommenen Patienten konnten bei einer Reihe von Pferden nach dem Abkippen des Tisches starke Exzitationen an Kopf, Hals, bis hin zum ganzen Körper beobachtet werden. Aufgrund dieser Auffälligkeit, die es zum Teil schwierig bis unmöglich machte, die Tiere adäquat zu intubieren und zu lagern, wurde das Kriterium „Exzitationen an Kopf/Körper nach dem Ablegen“ neu in das Beurteilungsprotokoll aufgenommen. Somit konnte die Beurteilung dieses Kriteriums bei den jeweils ersten vier Tieren jeder Gruppe noch nicht festgehalten werden. Die Einteilung erfolgte hierbei in „Ja“ (Exzitationen an Kopf, Hals und Körper nach dem Ablegen vorhanden) oder „Nein“ (Keine Exzitationen; Pferd liegt ruhig).

Neben der Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Sedationskombinationen für jedes einzelne Kriterium, wurde ein „Gesamt-Induktionsindex“ (modifiziert nach *Donaldson et al. (2000) [2]*) berechnet (siehe V6. Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)). Dafür wurden zuerst die unterschiedlichen Skalenniveaus der Kriterien „präsedatives Temperament“ und die Kriterien der Ablegephase auf eine mit zehn Skalenpunkten festgelegte Skala angeglichen. Es folgte eine Gewichtung der Mittelwerte aus den beobachteten Scores des präsedativen Temperaments und der Kriterien der Ablegephase von jeder der beiden Sedationskombinationen mit einem zuvor ausgewählten Gewichtungsfaktor (siehe Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)). Aus den daraus entstandenen Produkten wurden wiederum die Summe und damit ein „Gesamt-induktionsindex“ berechnet. Je höher die Zahl dieses Indices lag, desto häufiger trat ein unerwünschtes Verhalten während der Ablegephase auf (hoher Scorepunkt), und desto schlechter schnitt die verwendete Sedationskombination insgesamt ab.

5. Dokumentation der Operationsphase

Nach der Intubation der Pferde und deren korrekter Lagerung in Seitenlage auf einer aufblasbaren Matratze, mithilfe eines Kransystems für Schwerlasten, wurde zur Narkoseüberwachung ein Elektrokardiogramm in der Standardableitung aufgezeichnet sowie eine nicht invasive Blutdruckmessung durchgeführt. Die Pulsoxymetrie wurde mit einer Sonde an der Zunge des Pferdes durchgeführt. Die Messung des CO₂-Gehalts der Ausatemluft erfolgte über eine kleine Sonde im Tubus. Die Pferde wurden, außer bei Aussetzen der spontanen Atmung, nicht mechanisch beatmet. Die dabei gewonnenen Messwerte gingen nicht weiter in die Studienaufzeichnungen ein, da sie nicht Gegenstand der Fragestellungen dieser Dissertation waren. Es genügte hierfür die Beschreibung von Narkosezwischenfällen, die sich als therapierbare Blutdruckabfälle (< 70 mmHg Gabe von Dobutamin) oder Atemaussetzern sowie Herzstillständen darstellen konnten. Die Beurteilung der Erhaltungsphase der Narkose, die mit einem Isofluran-Sauerstoffgemisch (je nach Narkosetiefe 2-4 mmHg Isofluran und 6 Liter/min. O₂; Narkosegerät von Eickemeyer[®]Tutling; Model-Nr.: LAVC-2000-D) erreicht wurde, erfolgte anhand folgender Kriterien [2]:

- „Routine, einfache Stabilisierung“ (ohne Zwischenfälle oder Komplikationen),
- „Auf und Ab, aber kontrolliert“ (Gabe von Dobutamin, Atropin, Adrenalin notwendig, danach aber kontrolliert),
- „unkontrollierbar“ (Zwischenfälle wie Herz- oder Atemstillstand, die nicht kontrolliert werden können; Tod des Tieres während Narkose).

Auf das Legen eines Harnröhrenkatheters zur Entlastung der Blase wurde aufgrund der durchschnittlich kurzen Operationsdauer verzichtet. Es war nicht zu erwarten, dass bei der Kürze der Operationen von weniger als einer Stunde, die Pferde aufgrund einer zu stark gespannten Blase frühzeitig versuchen würden aufzustehen. Neben der Gefahr des erneuten Sturzes, wäre dabei auch ein rutschiger Boden eine nicht zu unterschätzende Gefahr für das noch ataktische Pferd.

Die Menge des Isoflurangeses der Inhalationsnarkose wurde standardisiert fünf Minuten vor Beendigung der Operation langsam schrittweise heruntergefahren, um einen langen Nachschlaf der Tiere zu vermeiden und dem Tier die Möglichkeit zu geben, bereits mit der Abatmung des Narkosegases zu beginnen.

Nach Beendigung der Inhalationsnarkose durch Trennen des Tieres vom Narkoseinhalationsgerät wurde die Aufnahme gestartet, so dass bereits die Ablegephase mit aufgezeichnet werden konnte.

6. Aufbau der Aufwachbox

Die Wände der rechteckigen Aufwachbox waren mit 4,30 m x 3,00 m x 3,30 m hohen und 4 cm dicken Gummimatten ausgekleidet. Der Boden mit einer rutschfesten 3 cm Gummimatratze ausgelegt. Die gesamte Boxenhöhe betrug 3,30 m, so dass ein Anschlagen des Kopfes des Pferdes an der Decke unmöglich war. Über je zwei Zu- und Abluftsysteme konnte eine gute Luftzirkulation in der Aufwachbox gewährleistet werden. Ein elektrischer Einschienenzugkran für Schwerlasten von bis zu einer Tonne ermöglichte die Lagerung des Pferdes auf dem fahrbaren Wagen, falls das Ablegen in der Aufwachbox notwendig erschien. Fünf in den Wänden angebrachte Ringe ermöglichten prinzipiell ein assistiertes Aufstehen über Seile, die sowohl am Kopfschutz, als auch am Schweif des Pferdes befestigt werden konnten. In dieser Studie wurden keine assistierten Aufstehphasen beurteilt, da hierdurch eine deutliche Hilfestellung und damit keine Vergleichbarkeit zum nicht assistierten Aufstehen bestanden hätte.

Die Aufstehphase erfolgte unter Beleuchtung der Aufwachbox durch zwei dimmbare Neonröhrenlampen an der Decke. Die Umgebung der Aufwachbox wurde während der Aufstehphasen der Patienten so ruhig wie möglich gehalten.

7. Dokumentation der Aufstehphase

Durch einen Schwerlastenkran wurden die Pferde auf einen rollbaren, gepolsterten Wagen gehoben und mit diesem an die Aufwachbox geschoben. Die Ablage der Tiere in die Box erfolgte durch Zug an den Fußschellen, unter gleichzeitigem Schub am Rumpf des Tieres von der anderen Seite. Ein sanftes Herabgleiten ermöglichte ein vor den Wagen gelegter Schaumstoffkeil.

Direkt nach der Ablage in der Aufwachbox wurde der Lidreflex geprüft, um einen Eindruck vom Wachzustand der Tiere zu erlangen. Dabei gab es die Einteilung „kein Lidreflex“, „Lidreflex träge“ und „Lidreflex lebhaft, blinzeln“ [2]. Konnte keine Beurteilung des Lidreflexes aufgrund eines beide Augen bedeckenden Kopfverbandes durchgeführt werden, wurde dies als „nicht beurteilbar“ notiert. Gleichzeitig wurde auf das Vorhandensein eines Nystagmus geachtet, welcher mit

„ja“ oder „nein“ dokumentiert wurde.

Den Tieren wurde daraufhin ein lederner Kopfschutz aufgesetzt und es erfolgte die Gabe von reinem Sauerstoff (15 mmHg) über den Tubus. Dies geschah über einen Schlauch, der an ein extern der Box gelegenes Sauerstoffgerät angeschlossen war. Der Venenzugang wurde entfernt und die Vene mit einer Mullbinde komprimiert, um ein Nachbluten ins Gewebe zu verhindern. Die Extubation erfolgte beim ersten Schluckakt des Tieres. Dies war auch der Zeitpunkt, an dem der Anästhesist die Aufwachbox verließ.

Die Aufstehphase der Patienten konnte über eine in der Aufwachbox fest installierte Kamera, mit der die ganze Box überblickt werden konnte, dokumentiert und zeitgleich durch Übertragung auf einen im Stallbüro stehenden Monitor beobachtet werden. Zudem wurden die Aufnahmen der Aufstehphasen auf einem Festplattenrekorder (ellion-HMR-600H HD Media Rekorder) zur späteren Betrachtung aufgezeichnet. Die genaue Auswertung der Aufnahmen erfolgte danach am Computer. Durch die Benutzung des Programms VLC Media-Player 2.0.0 (VideoLAN-Organization) bestand die Möglichkeit wichtige Sequenzen auch in „Slowmotion“ erneut und differenziert zu betrachten. Ein weiterer Vorteil der computergestützten Betrachtung der Aufnahmen lag in dem sekundengenauen Festhalten der Zeiten der unterschiedlichen Aufstehphasen, wodurch eine lückenlose Dokumentation möglich wurde.

Zur Beurteilung der Aufstehphase wurde ein Scoringsystem in Anlehnung an bereits in der Praxis erprobte Systeme erstellt. So diente das von *Donaldson et al.* (2000) [2] (siehe Anhang 2 Recovery Scoring System nach Donaldson et al. 2000 [2]) zum Vergleich der Aufstehphase von Pferden nach Halothan- oder Isofluran-Inhalationsnarkose verwendete, zehn Punkte umfassende Scoring-System als Vorlage. Da einige Verhaltensmuster der Tiere nicht eindeutig in dieses System einzuordnen waren, wurden noch weitere Kriterien neu hinzugefügt sowie einige Modifikationen vorgenommen (siehe dazu V.1Methodendiskussion).

In die Beurteilung flossen neben den quantitativen Kriterien, wie den direkt messbaren Zeiten, die das Pferd zum Beispiel brauchte, um die Brustlage zu erreichen, der Anzahl von Versuchen die Brustlage oder den Stand zu erreichen, auch qualitativ beschreibbare Merkmale mit ein, wie das Verhalten des Patienten in den unterschiedlichen Phasen der Aufstehperiode. Da die Beschreibung des Verhaltens ein sehr subjektives Verfahren darstellt, sollen möglichst exakte Definitionen der möglichen Verhaltensmuster den beschreibenden Vorgang

objektivieren. An dieser Stelle sei auf das Kapitel V.1 Methodendiskussion verwiesen.

Die Tabelle 11 stellt die Beschreibung der festgehaltenen Zeiträume dar (modifiziert nach *Donaldson et al.* (2000) [2]).

Tabelle 11: Erfasste Zeiträume und ihre Definitionen

Zeitraum	Beschreibung
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zur Extubation	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zum Schluckakt
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zur ersten Bewegung	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zur ersten Bewegung
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zum ersten Versuch die Brustlage zu erreichen	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zum ersten erfolgreichen Versuch mit dem Sternum Kontakt zum Boden zu bekommen
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zum Erreichen der Brustlage	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zum Kontakt des Sternums zum Boden
Dauer der Brustlage	Summe aller einzelnen Brustlagephasen
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zum ersten Aufstehversuch	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zum ersten Versuch Last auf Vorder- oder Hintergliedmaßen aufzunehmen
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zum Stand	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zur Lastaufnahme auf die Gliedmaßen und Beendigung des Kontakts des Körpers zum Boden
Dauer vom Narkoseende ¹ bis zum Erlangen einer sicheren Koordination	Zeit von der Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas bis zum Erlangen einer Koordination, die es ermöglicht die Aufstehbox sicher zu verlassen

(¹ Dauer vom Narkoseende = Beendigung der Zufuhr an Isoflurangas)

Neben den Zeiten wurde die Anzahl an Phasen in Seitenlage sowie die Anzahl an Versuchen festgehalten, die Brustlage oder den Stand zu erreichen.

Als „Seitenlage“ wurde jede Phase verstanden, in der das Pferd keinen Kontakt mit dem Sternum zum Boden hatte und die hauptsächliche Lastverteilung auf eine der Körperseiten verteilt war. Der Kopf konnte dabei angehoben sein. Durch diese Definition der Seitenlage war es möglich, auch solche Seitenlagen mit in die Zählung aufzunehmen, die nach zuvor bereits erreichter Brustlage oder sogar dem Stand erfolgten. Das Endergebnis der Phasen in Seitenlage wurde durch Addition der Einzelphasen erreicht.

Als „Versuch die Brustlage zu erreichen“ wurde jeder erfolgreiche Versuch

definiert, aus der Seitenlage heraus mit dem Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten.

Die Brustlage war dann erreicht, wenn das Tier mit dem Sternum Kontakt zum Boden hatte. Für die „Dauer der Brustlage“ wurden alle einzelnen Brustlagephasen addiert.

Eine wertende Einteilung in „normale Dauer“, „Brustlage nicht existent“ und „Brustlage verlängert“ fand nach der Addition der einzelnen Brustlagephasen statt. Dies diente der Aufteilung der Patienten in Gruppen. Als „normale Dauer“ wurde dabei eine Dauer von größer oder gleich 5 Minuten bis kleiner oder gleich 20 Minuten definiert. Lagen die Pferde kürzer als 5 Minuten wurde die Brustlage als nicht existent bewertet, wohingegen eine Brustlage von über 20 Minuten als verlängert definiert wurde.

Ein Aufstehversuch lag dann vor, wenn der Kontakt des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden verloren ging, wenn also die Lastaufnahme auf die Vorder- oder Hintergliedmaßen gegeben war.

Der Stand wurde definiert als: „Alle vier Gliedmaßen haben Kontakt zum Boden“, wobei die Belastung dabei auch auf einige Gliedmaßen beschränkt sein konnte und ein Schildern des Pferdes oder Einknicken mit einer oder mehreren Gliedmaßen trotz des Standes getrennt beurteilt werden konnten.

Mit der getrennten Zählung der Standphasen war es möglich ein erneutes Hinfallen des Tieres, nachdem es den Stand bereits erreicht hatte, zu erfassen. Da dieses Verhalten hinsichtlich der Verletzungsgefahr als höchst gefährlich einzustufen ist, kommt diesem Kriterium eine besondere Bedeutung zu.

Zur Beurteilung des Verhaltens des Tieres, seiner Durchführung bestimmter Bewegungsmuster und der Verletzungsgefahr, die sich aus der gesamten Aufstehphase ergibt, wurden die möglichen zu vergebenden Scores mit aufsteigender Zahlenfolge nummeriert. Je höher dabei die erreichte Zahl, desto schlechter war das Aufstehverhalten hinsichtlich des beobachteten Kriteriums, da durch das gezeigte Verhalten eine potentiell größere Gefahr des Auftretens von Verletzungen gesehen wurde. Zeigte ein Pferd zwei unterschiedliche Verhaltensweisen, so wurde stets diejenige mit dem höheren Scorepunkt, also der größeren Gefahr für das Auftreten von Verletzungen gewählt.

Das „Verhalten in Seitenlage“ wurde anhand eines Scoringsystems beurteilt, das in Tabelle 12 genau beschrieben wird (modifiziert nach *Donaldson et al.* (2000) [2]).

Tabelle 12: Definition der möglichen Verhaltensweisen in Seitenlage

Score		Definition des Scores
1	ruhig, entspannt	Beine, Körper und Kopf liegen still und entspannt.
2	gespannt	Eine oder mehrere Gliedmaßen werden steif vom Körper gestreckt.
3	Exzitationen	Gliedmaßen und/ oder Kopf zittern/zucken.
4	Rudern	Gliedmaßen werden in kreisenden oder vorwärts/rückwärts Bewegungen bewegt.
5	Kopfschlagen	Kopf wird gehoben und wieder gegen den Boden geschleudert.

Die Beurteilung der „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“ wurde anhand der Koordination und Ausführung dieser Bewegung beurteilt (Tabelle 13). Auch hier ist ein höherer Scorepunkt wiederum als ein potentiell höheres Risiko für das Auftreten von Verletzungen zu verstehen.

Tabelle 13: Definition des Kriteriums „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“ (modifiziert nach Donaldson et al. (2000) [2])

Score		Definition des Scores
1	planmäßig, methodisch	Gliedmaßen werden angewinkelt und Körper durch Schwung in aufrechte Haltung gebracht.
2	matt, kämpfend, aber kontrolliert	(siehe planmäßig) Bewegung erscheint nur sehr schwerfällig.
3	ruhig, überrollend (Bauch)	Pferd bleibt nicht in der Brustlage liegen, sondern rollt ruhig über den Bauch auf andere Seite.
4	stürmisch, überrollend (Bauch)	Pferd bleibt nicht in der Brustlage liegen, sondern rollt stürmisch über den Bauch auf andere Seite.
5	stürmisch, überrollend (Rücken)	Pferd rollt über den Rücken und macht somit eine volle Umdrehung.

Die Beurteilungskriterien für das Kriterium „Verhalten in Brustlage“ sind in Tabelle 14 aufgeführt und definiert (modifiziert nach Donaldson et al. (2000) [2]).

Tabelle 14: Definition des Kriteriums „Verhalten in Brustlage“

Score		Definition des Scores
1	ruhige Pause	Ruhiges Liegen, ohne das Körper sich bewegt, Pferd schaut sich evtl. ruhig um
2	unruhig	bewegt Kopf hin und her, schwankt mit Körper
3	hektisch	bewegt Kopf und Körper hin und her, wiehert evtl., Körper droht umzukippen oder kippt erneut um

Zur Beurteilung der Aufstehbewegung diente die erste ausgeführte Aufstehbewegung, die das Pferd durchzuführen versuchte (Tabelle 15, modifiziert

nach *Donaldson et al.* (2000) [2]). Da mit zunehmendem Wiedererlangen der Koordination die darauffolgenden Aufstehbewegungen in der Regel als weniger verletzungsintensiv zu betrachten sind, wurden diese nicht gesondert betrachtet.

Tabelle 15: Definition des Kriteriums: „Beurteilung der Aufstehbewegung“

Score		Definition des Scores
1	kontrolliert, methodisch	Vorderbeine werden zuerst belastet, durch Schwung nach vorne wird Last auch auf Hinterbeine aufgenommen
2	hundesitzige Stellung oder kuhartige Stellung	Verharren in hundesitziger (Last auf Vorderbeinen) oder kuhartiger (Last auf Hinterbeinen) Stellung für > 2 Minuten
3	koordiniertes Krabbeln	Krabbeln oder Robben durch Box, bis geeignete Position und ausreichende Koordination vorhanden, um Last auf Gliedmaßen aufzunehmen
4	benützt Wände als Hilfe	drückt sich an Wand angelehnt hoch
5	unkoordiniert	kann noch keine Last aufnehmen, fällt nach vorne weg oder fällt wieder in Seitenlage
6	stürmisch, prallt von Wand ab	stürzt bei Aufstehbewegung und prallt gegen Wand
7	Überschlagen	stürzt bei Aufstehbewegung und überschlägt sich

Als weiteres Kriterium zur Beurteilung des Aufstehverhaltens wurde die „Koordination nach dem Aufstehen“ anhand der Fähigkeit zu stehen oder sogar zu gehen beurteilt (Tabelle 16, modifiziert nach *Donaldson et al.* (2000) [2]).

Tabelle 16: Definition des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“

Score		Definition des Scores
1	Bewegung koordiniert	Bewegung durch definiertes Setzen der Gliedmaßen und ohne Schwanken
2	Bewegung durch rettende Reflexe	Bewegung unter starkem Schwanken, Sturz wird durch schnelle Reflexe (schnelles Korrigieren durch Gliedmaßen) verhindert
3	Stand leicht schwankend, ohne Abstützung	Stand unter leichtem Schwanken, ohne dass Wände als Stütze verwendet werden
4	Stand mit Abstützung	Stand wird durch Abstützung an Wänden aufrecht erhalten
5	Stand mit starkem Schwanken	Stand ist Besorgnis erregend/ schwankt stark und fällt fast
6	fällt nochmals um	Nach Erreichen des Standes fällt Pferd erneut um

Das „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“ wurde anhand des Motilitätsdrangs, der Lautäußerungen und der Ausprägung von Verhaltensmustern

beurteilt, die potentiell zu Selbstverletzungen führen können (Tabelle 17).

Tabelle 17: Definition des Kriteriums „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“

Score		Definition des Scores
1	ruhig, gelassen	steht oder geht gelassen durch Box
2	unruhig, ängstlich, nervös	ängstliches Schnauben, Wiehern/Rufen, unruhiges Wandern durch Box
3	hektisch	Wiehern/Schreien, hektisches Auf- und Ablaufen
4	panisch, rasend	Rennen durch die Box, Kopf hin- und herschmeißen; großes Potential der Selbstverletzung

Mit der Beurteilung des Schweregrades des „Einknickens der Gliedmaßen“, nachdem der Stand erreicht wurde, konnte wiederum die dadurch entstehende Verletzungsgefahr in einem aufsteigenden Punkteschema festgehalten werden. Dabei wurde unter „Einknicken“ das Einknicken im Fesselbereich einer oder mehrerer Gliedmaßen verstanden, was wiederum zum Überköten an der/den betroffenen Gliedmaße/n führte. Die hiermit verbundene Gefahr des erneuten Niedersturzes oder der Fraktur an Strukturen wie der Fesselbeinlehne wurde somit in die Studie integriert (Tabelle 18, modifiziert nach *Donaldson et al. (2000) [2]*).

Tabelle 18: Definition des Kriteriums „Einknicken der Gliedmaßen“

Score		Definition des Scores
1	ohne	Alle vier Gliedmaßen haben sicheren Stand am Boden, ohne dass ein Bein in der Fessel einknickt.
2	Hintergliedmaße gering	Hintergliedmaßen zeigen geringes Einknicken in der Fessel, ohne dass es zum Überköten kommt.
3	Hintergliedmaße deutlich	Hintergliedmaßen zeigen starkes Einknicken in der Fessel, so dass es zum Überköten und zur kurzfristigen Lastaufnahme der dorsalen Zehe kommt.
4	alle Gliedmaßen gering	Alle Gliedmaßen zeigen geringes Einknicken in der Fessel, ohne dass es zum Überköten kommt
5	alle Gliedmaßen exzessiv	Alle Gliedmaßen zeigen starkes Einknicken in der Fessel, so dass es zum Überköten und zur kurzfristigen Lastaufnahme der dorsalen Zehe kommt.

Über das Kriterium „Verletzungen“ konnten mögliche, während der Aufstehphase aufgetretene Verletzungen und ihre Ausprägung erfasst werden (Tabelle 19).

Tabelle 19: Definition des Kriteriums „Verletzungen“

	Score	Definition des Scores
1	Keine	Aufstehphase ist ohne sichtbare Verletzungen abgelaufen
2	Erosion/ Exkoration der Haut	jegliche Form des Substanzverlustes der Haut
3	Blutungen	durch Verletzungen an Gliedmaßen und /oder Blutungen in die Augenkammer
4	Paralyse/Plegie	Unvermögen Hinter- und/oder Vordergliedmaßen aktiv zu bewegen
5	Bruch	von Gliedmaßenknochen oder anderen

8. Angaben zum verwendeten Scoringssystem

Neben der Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sedationskombinationen für jedes einzelne Kriterium, wurde sowohl für die Induktions-, als auch für die Aufstehphase ein „Totaler Induktionsindex“ bzw. „Totaler Aufstehindex“ (modifiziert nach *Donaldson et al.* (2000) [2]) berechnet (siehe Anhang 5: Recovery Scoring System modifiziert nach Donaldson et al. (2002) [2] und Anhang 6: Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)). Hierfür wurden zunächst die unterschiedlichen Skalenniveaus der einzelnen Kriterien auf eine einheitliche, zehn Punkte umfassende Skala normiert (siehe Abbildung 2). Daraufhin wurden die Mittelwerte aus den beobachteten Scores der Kriterien der Induktions-, und Aufstehphase von jeder der beiden Sedationskombinationen mit einem zuvor ausgewählten Gewichtungsfaktor multipliziert (siehe Anhang 5: Recovery Scoring System modifiziert nach Donaldson et al. (2002) [2] und Anhang 6: Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)). Aus den daraus entstandenen Produkten wurde wiederum die Summe und damit ein „Totaler Induktions-/Aufstehindex“ berechnet (siehe hierzu Rechenbeispiel und Erläuterung: Anhang 6: Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)). Je höher der Wert dieses Index lag, desto häufiger trat ein unerwünschtes Verhalten während der Induktions-/Aufstehphase auf (hoher Scorepunkt) und desto schlechter schnitt die verwendete Sedationskombination hinsichtlich dieser Phase ab. Durch die Berechnung des „totalen Induktions-/Aufstehindex“ konnte je ein Wert generiert werden, der die beiden

Sedationsprotokolle vergleichbar macht, und der die Gesamtgefahr für das Auftreten von Verletzungen widerspiegelt.

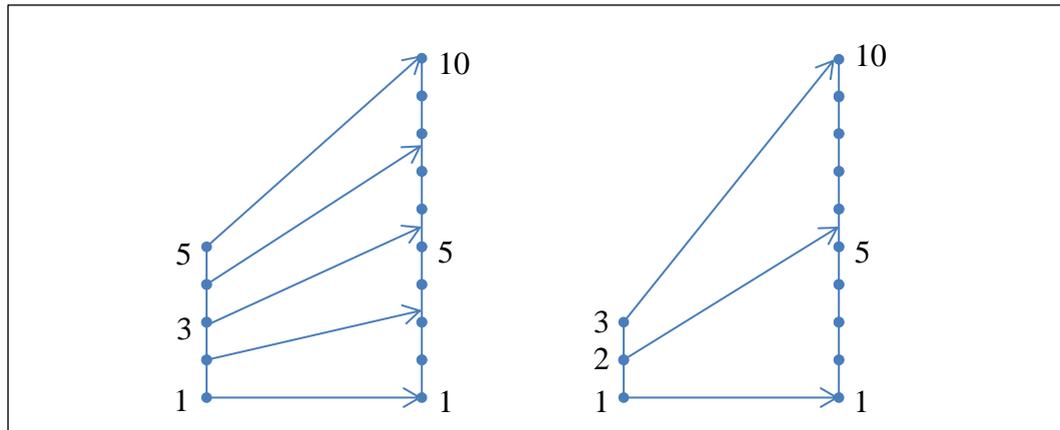


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Skalenangleichung anhand zweier Beispiele (linkes Beispiel: von fünf auf zehn Scorepunkte; rechtes Beispiel: von drei auf zehn Scorepunkte)

Ebenso wie im System D (siehe Anhang 2: Recovery Scoring System nach Donaldson et al. 2000 [2]) wurde eine unterschiedlich starke Gewichtung der einzelnen Kriterien vorgenommen. Dies ist deswegen notwendig, weil einige Kriterien eine höhere Gefahr für das Auftreten von Verletzungen darstellen als andere.

Bei der Verteilung der Gewichtungsfaktoren für die Induktionsphase wurden solche Kriterien stärker gewichtet, die eine große Verletzungsgefahr sowohl für das Pferd, als auch für den Menschen darstellten. Dies betraf vor allem die beiden Kriterien „Reaktion auf Sedation“ (Gewichtungsfaktor: 0,3) und die „Einleitungsphase“ (Gewichtungsfaktor: 0,35). Gerade während dieser beiden Zeiträume wurde die zuverlässige Wirkung der Sedation als besonders wichtig erachtet, um ein sicheres und komplikationsloses Ablegen der Pferde gewährleisten zu können. Wie auch beim System von *Donaldson et al.* (2000) sollte das präsedative Temperament der Tiere in den „totalen Induktionsindex“ einfließen, ohne diesem jedoch eine zu große Gewichtung beizumessen (Gewichtungsfaktor: 0,05). Aufgrund der beobachteten zum Teil starken Exzitationen nach dem Ablegen der Tiere und der damit verbundenen Beeinträchtigung der weiteren Operationsvorbereitung wurde dieses Kriterium mit in „Totalen Induktionsindex“ integriert. Ihm wurde eine Gewichtung von 15 % zugerechnet. Ebenso wurde mit dem Kriterium „Grad an Ataxie“ verfahren (Gewichtungsfaktor: 0,15).

Bei der Verteilung der Gewichtungsfaktoren zur Berechnung des „totalen Aufstehindex“ wurde solchen Kriterien, die eine Bewegung des Tieres oder aber die Anzahl an Bewegungsvorgängen (z.B. Aufstehversuche) beschrieben, mit einem höheren Gewichtungsfaktor versehen, als solche, bei denen das Tier ein bestimmtes statisches Verhalten zeigte. Der Grund für dieses Vorgehen liegt darin begründet, dass alle Tätigkeiten des Tieres, die mit einer Bewegung einhergehen, eine potenziell größere Verletzungsgefahr bedeuten. Da es nach Recherchen der Verfasserin aktuell keine vergleichbaren Studien darüber gibt, wie hoch die Gefahr für das Auftreten von Verletzungen aufgrund bestimmter Verhaltensweisen oder in bestimmten Phasen während der Aufstehphase (z.B. Seitenlage, Aufstehversuch) beim Pferd ist, war dieses Vorgehen eine rein subjektive Einschätzung. Dass sich ein Pferd eher bei einem dynamischen Verhalten (z.B. dem Versuch aufzustehen) verletzt als bei einer statischen Position (wie z.B. der Seitenlage), ist offensichtlich. Somit wurde dem Kriterium „Verhalten in Seitenlage“ ein Gewichtungsfaktor von 2,5 gegeben. Die „Anzahl der Phasen in Seitenlage“ beinhalten bereits eine durchgeführte Bewegung (aus der Seitenlage in z.B. Brustlage), weshalb dieses Kriterium mit einem Faktor von fünf gewichtet wurde. Die „Bewegung zur Brustlage“ erhielt den Faktor 10, da es durch ein zum Beispiel stürmisches Verhalten und ein Überrollen über den Rücken zur Entwicklung einer enormen Geschwindigkeit und damit nicht zuletzt leichter zu einer Verletzung kommen kann. Auch das Kriterium „Anzahl die Brustlage zu erreichen“ erhielt den Faktor 10. Da das „Verhalten in Brustlage“ nicht direkt einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Verletzung vermuten lässt, für die Gesamtbeurteilung einer Aufstehphase dennoch von Bedeutung ist, wurde diesem Kriterium ein Gewichtungsfaktor von 2,5 zugeordnet. Die Gewichtung der „Dauer der Brustlage“ war mit 5 % relativ niedrig, da es, wie bereits ausgeführt, über die Dauer einer optimalen Brustlagephase sehr unterschiedliche Einschätzungen gibt. Der „Beurteilung der Aufstehphase“ hingegen sollte mit der Gewichtung mit 20 % eine zentrale Rolle zukommen, da hierin die entscheidende Phase für das Auftreten potenzieller Verletzungen gesehen wurde. Neben der Art der Aufstehbewegung spielt hierbei natürlich ebenso die Häufigkeit der Aufstehversuche eine wesentliche Rolle. Eine stürmische Aufstehbewegung ist bereits mit einem höheren Verletzungsrisiko als eine ruhige Bewegung verbunden. Wird diese unerwünschte Aufstehbewegung zudem noch mehr als einmal gezeigt, steigt hierdurch das Verletzungsrisiko

wiederum, weshalb die „Anzahl der Aufstehversuche“ mit dem Gewichtungsfaktor 15 in die Wertung einfluss. Die „Anzahl der Phasen im Stand“ erhielt, ebenso wie die „Anzahl der Phasen in Brustlage“ eine Gewichtung von 5 %. Beim „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“ wurde ebenso wie beim „Verhalten in Seitenlage“ gewichtet (2,5 %). Durch die Möglichkeit des erneuten Umfallens der Tiere aufgrund einer mangelhaften Koordination nach dem Erreichen des Standes wurde das Kriterium „Koordination nach dem Aufstehen“ mit 10 % gewichtet. Das „Einknicken der Gliedmaßen“ beinhaltet zwar eine gewisse Gefahr für Verletzungen, diese wurde aber als relativ gering betrachtet, was in der Gewichtung von 2,5 % zum Ausdruck kommt. Mit dem Kriterium „Verletzungen“, welches eine Gewichtung von 10 % erhielt, wurde den aufgetretenen Verletzungen Rechnung getragen.

9. Angaben zur Statistik

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM® SPSS® Version 19 verwendet. Der U-Test nach Raatz (2010) [157] wird von der verwendeten SPSS-Version nicht unterstützt, weshalb der Test mit entsprechender Anleitung aus Bortz 2010 mit Hilfe von MS-Excel durchgeführt wurde.

Für nominal und ordinal skalierte Daten wurden Häufigkeitstabellen erstellt. Die grafische Darstellung erfolgte in Form von Säulendiagrammen.

Bei den metrischen Daten wurde vorab auf Normalverteilung getestet (Kolmogorow-Smirnow-Test nach Lilliefors). Da grundsätzlich eine rechtsschiefe Verteilung vorlag, wurde als Maß für die zentrale Verteilung der Median und zusätzlich das Minimum und Maximum berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte in Form von Box- und Whisker-Plots, welche mit der Software R erstellt wurden (Software-Paket für Statistical Computing [158]).

Konnten in den Häufigkeitsverteilungen bzw. in den Medianen klinisch relevante Unterschiede festgestellt werden, wurden diese Unterschiede auf statistische Signifikanz bei zweiseitiger Fragestellung überprüft. Es kam bei nominalen Daten der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Lag die erwartete Einzelhäufigkeit für ein Kriterium <6 wurde der *exakte Test nach Fisher* [159] verwendet.

Lagen ordinale Daten vor, wurde zusätzlich der U-Test zum Vergleich zweier Stichproben mit gruppierten Rangplätzen nach Raatz (2000) [157] durchgeführt.

Unterschiede in der Verteilung und den Medianen der metrischen Daten wurden

mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ ($\alpha = 5\%$) definiert.

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der präanästhetischen Allgemeinuntersuchung

Die präanästhetische Allgemeinuntersuchung diente dem Auffinden von Tieren, deren Allgemeinbefinden als gestört zu betrachten war und die aufgrund dessen keiner Operation unterzogen werden konnten. Bei vier Pferden musste die Operation um einen Tag verschoben werden, da die innere Körpertemperatur über 38,1° C lag. Diese Tiere waren ohne weitere Behandlung am darauffolgenden Tag wieder fieberfrei und konnten somit operiert werden.

Bei fünf Tieren fiel spontaner Husten auf, wovon bei vier Pferden eine vorberichtlich chronisch obstruktive Bronchitis bestand. Nach einer daraufhin eingeleiteten genaueren Untersuchung des Atemwegsystems (Auskultation und Perkussion der Lunge sowie Blutgaskontrolle), die keine weitere Beeinträchtigung dieser vier Pferde erkennen ließ, konnten diese Tiere in Narkose gelegt werden. Das fünfte Tier zeigte zu dem Husten beidseits geringgradig vergrößerte, verschiebbare, aber leicht schmerzhaft Mandibularlymphknoten und eine leichte Erhöhung der inneren Körpertemperatur. Die Operation dieses Pferdes wurde erst nach dem Wiedererlangen eines physiologischen Allgemeinbefindens durchgeführt.

2. Ergebnisse der Beobachtung des präsedativen Temperaments

Die Mehrheit der Pferde in beiden Sedationsgruppen zeigte ein gelassenes, ruhiges Temperament vor der Sedation. Tabelle 20 gibt die Häufigkeitsverteilung der fünf möglichen Verhaltensmuster in den beiden Sedationskombinationen an.

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des Temperaments in den beiden Sedationskombinationen

Sedations- kombi- nation	Präsedatives Temperament					Gesamt
	gelassen, ruhig, willig	ängstlich, aber willig	ängstlich, mit Abwehr- bewegung	Unko- operativ	hektisch und widersetz- lich	
Xyl+ Lev	22	5	3	1	1	32
Xyl+ But	29	3	1	1	1	35
Gesamt	51	8	4	2	2	67

Da bezüglich dieses Kriteriums aufgrund der homogenen Verteilung in den beiden Gruppen kein klinisch relevanter Unterschied bestand, wurde keine weitere Prüfung auf Signifikanz durchgeführt.

3. Ergebnisse der Beobachtungen in der Sedationsphase

Die Beurteilung des Kriteriums „Reaktion auf die Sedation“ erfolgte standardisiert fünf Minuten nach der Applikation der Sedativa. Die Häufigkeitsverteilungen der Reaktionen auf die jeweilige Sedationskombination ist in der Abbildung 3 dargestellt. Im U-Test nach *Raatz* [157] konnte mit $p < 0,01$ ein hoch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Pferde die mit der Xylazin-Butorphanolkombination sediert wurden, zeigten dabei am häufigsten eine sehr gute Reaktion auf die Sedation, während die Tiere aus der Levomethadongruppe vor allem negativ durch das unangenehme Verhalten auffielen, das eine Nachdosierung erforderlich machte.

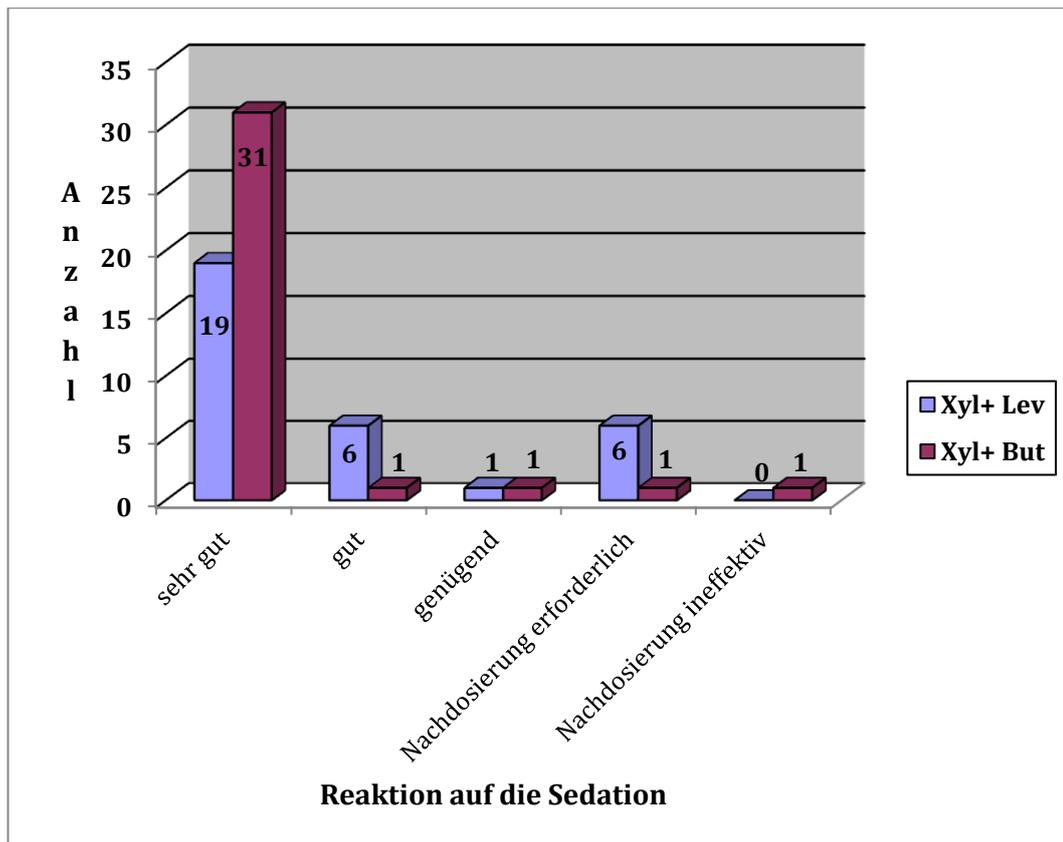


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reaktion auf Sedation“

Aufgrund der klinischen Relevanz wurde ein U-Test zum Vergleich zweier Stichproben mit ordinalen Daten und gruppierten Rangplätzen [157] durchgeführt, in dem ein $p=0,01$ und damit eine hohe Signifikanz festgestellt werden konnte. Demnach zeigten die Pferde der Xylazin- Butorphanol- Gruppe eine signifikant bessere Sedierungstiefe.

Die Häufigkeitsverteilung des „Grades der postsedativen Ataxie“ auf die beiden Sedationsgruppen wird in der Tabelle 21 dargestellt. Da eine geringgradige Ataxie nach einer Sedation als ein zu erwartender Effekt beschrieben werden kann, wurde ein besonderes Augenmerk vor allem auf die mittel- und hochgradigen Fälle gelegt. Sowohl in der Kategorie „mittelgradige Ataxie“, als auch in der Kategorie „hochgradige Ataxie“ konnte eine geringe kumulative Häufung von 19 (Xyl+ But) zu 11 (Xyl+ Lev) festgestellt werden (Tabelle 21). Dieser Unterschied erwies sich aber im Signifikanztest (U-Test nach Raatz (2010) [157]) als nicht signifikant. Eine geringgradige Ataxie konnte am häufigsten bei Pferden beobachtet werden, denen die Levomethadonkombination verabreicht (21:16) wurde.

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Grad der Ataxie nach der Sedation“

Sedations- kombination	Grad der Ataxie nach Sedierung			Gesamt
	geringgradig	mittelgradig	hochgradig	
Xyl+ Lev	21	8	3	32
Xyl+ But	16	14	5	35
Gesamt	37	22	8	67

4. Ergebnisse der Beobachtungen in der Ablegephase

Die Tabelle 22 zeigt die Häufigkeitsverteilung der fünf möglichen Scoringpunkte für das Kriterium „Verhalten des Tieres während der Ablegephase“ in den beiden Sedationsgruppen. Der U-Test nach Raatz (2010) [157] ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieses Kriteriums zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der Kategorie „Verhalten des Tieres während der Ablegephase“ in den beiden Sedationsgruppen

Sedations- kombination	Verhalten des Tieres während der Ablegephase					Gesamt
	ruhig, sanft	ängstlich/ gespannt	Exzita- tionen	hektisch (strampelt)	panisch (galoppiert)	
Xyl+ Lev	14	10	1	6	1	32
Xyl+ But	20	5	1	5	4	35
Gesamt	34	15	2	11	5	67

Durch die Beobachtung des Auftretens von zum Teil extremen Exzitationen am Kopf bis hin zum ganzen Körper nach dem Ablegen der Tiere wurde dieses Kriterium nachträglich mit in die Studie integriert. Somit fehlt diese Beurteilung bei jeweils vier Tieren beider Gruppen. Die Tabelle 23 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Exzitationen nach dem Ablegen“ in den beiden Gruppen.

Das auffällig häufigere Auftreten dieser unerwünschten Exzitationen in der Xylazin+Butorphanolgruppe wird durch die Abbildung 4 noch verdeutlicht. In Prozentangaben ausgedrückt zeigte sich dieses unerwünschte Verhalten in der Butorphanolgruppe in 91 % der Fälle, während in der Levomethadongruppe mit 2 Tieren nur 9 % erreicht wurden. Mit Hilfe des *exakten Tests nach Fisher* [159] konnte eine deutliche Signifikanz festgestellt werden ($p < 0,001$).

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Exzitationen nach dem Ablegen“ in den beiden Sedationsgruppen

Sedations- kombination	Exzitationen nach dem Ablegen			Gesamt
	Ja	Nein	Nicht erfasste Tiere	
Xyl+ Lev	2 (9%)	26 (70%)	4	32
Xyl+ But	20 (91%)	11 (30%)	4	35
Gesamt	22 (100%)	37 (100%)	8	67

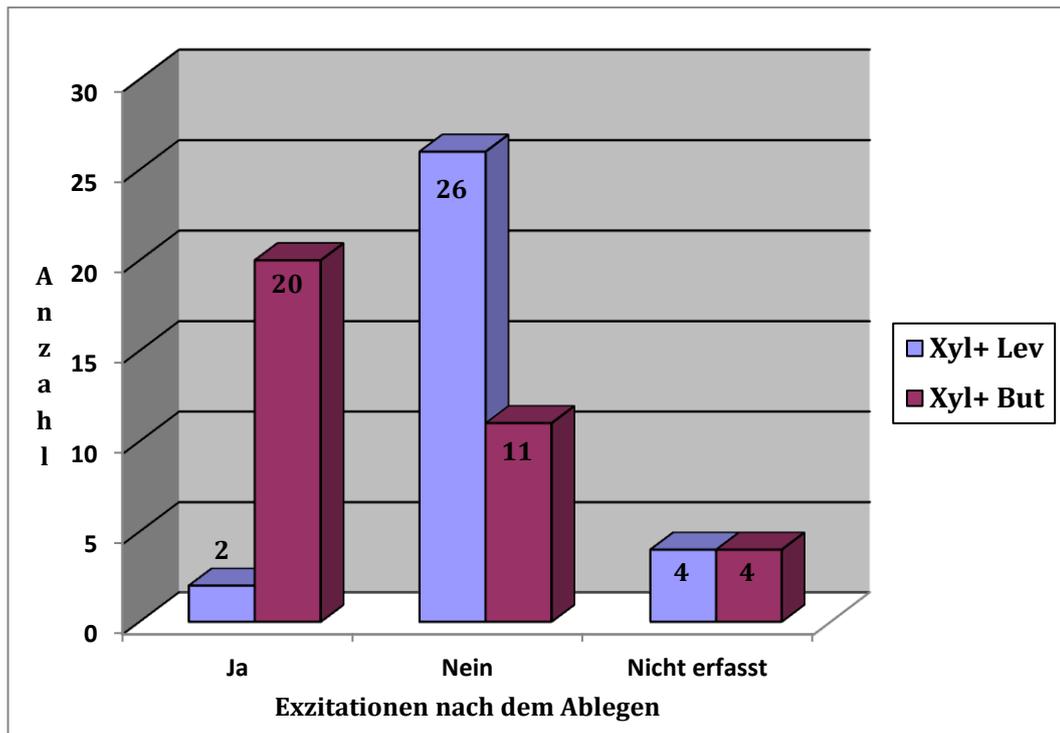


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Kriteriums „Exzitationen nach dem Ablegen“

Bezüglich der Ergebnisse des berechneten „Gesamt Induktionsindex“ konnte für die Kombination „Xylazin+Butorphanol“ ein Index von 3,00 und für die „Xylazin+Levomethadon“-Kombination ein Index von 2,96 berechnet werden.

5. Ergebnisse der Beobachtungen in der Narkosephase

Bei den 67 Operationen, die in die Studie aufgenommen wurden, war nur bei einem Fall die Gabe von Dobutamin (Dobutamin® (Hexal) 1 bis 5 µg/kg/min IV nach Wirkung) aufgrund eines Blutdruckabfalls, der nicht über eine verstärkte Infusionstherapie behoben werden konnte, notwendig. Der Rest der Operationen verlief ohne weitere Zwischenfälle (siehe Tabelle 24). Da bei diesem Kriterium

bereits keine klinische Relevanz vorlag, wurde nicht auf Signifikanz geprüft.

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Erhaltungsphase der Narkose“

Sedations- kombination	Erhaltungsphase der Narkose			Gesamt
	Routine, einfache Stabilisierung	Auf und ab, aber kontrolliert	unkontrollierbar	
Xyl+ Lev	31	1	0	32
Xyl+ But	35	0	0	35
Gesamt	66	1	0	67

6. Ergebnisse der Beobachtungen in der Aufstehphase

Das erste erfasste Kriterium zur Beurteilung des Wachheitsgrades der Tiere war der Test auf „Vorhandensein eines Lidreflexes“. Die Tabelle 25 zeigt die Verteilung des Auftretens in den beiden Gruppen.

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Lidreflex nach dem Verbringen in die Aufwachbox“

Sedations- kombination	Vorhandensein eines Lidreflexes nach dem Verbringen in die Aufwachbox				Gesamt
	Kein Lidreflex	Lidreflex träge	Lidreflex lebhaft, blinzeln	Nicht beurteilbar	
Xyl+ Lev	28	4	0	0	32
Xyl+ But	31	1	2	1	35
Gesamt	59	5	2	1	67

Aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz bei diesem offensichtlich gleich verteilten Kriterium wurde auf die Durchführung eines Signifikanztests verzichtet. Die Häufigkeiten des Auftretens der unterschiedlichen „Verhaltensweisen während der Seitenlage“ ist in Abbildung 5 dargestellt. Es fällt ein deutlich häufigeres Auftreten von „Ruderbewegungen“ in der Levomethadongruppe auf (13 Tiere). In dieser Gruppe war eine ruhige und entspannte Seitenlage deutlich seltener vorhanden (10 Tiere), als in der Butorphanolgruppe (18 Tiere). Das Kriterium „Kopfschlagen“ trat in keiner Gruppe auf.

Unter Zusammenfassung der Scores „gespannt“, „Exzitationen“ und „Rudern“, als nicht erwünschte Verhaltensweisen und ihrer Gegenüberstellung zum Score „ruhig, entspannt“ (gewünschtes Verhalten) konnte im *exakten Test nach Fisher* [159] kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch mit Hilfe des U-Test nach *Raatz* (2000) [157] lag $p > 0,05$.

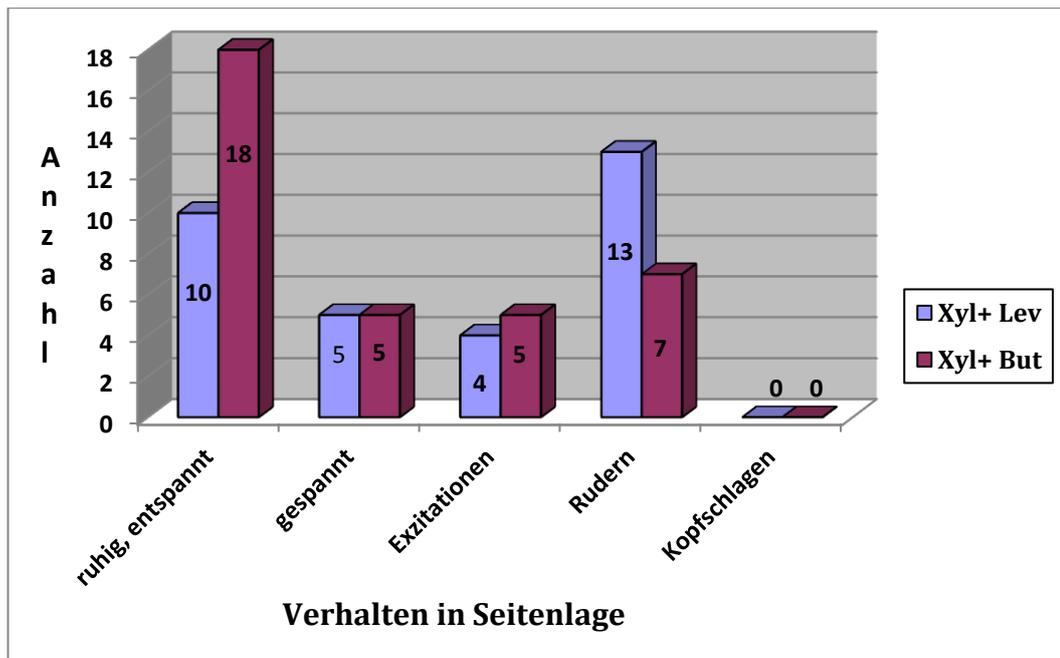


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Verteilung des Kriteriums „Verhalten in Seitenlage“

Die „Anzahl der Phasen in Seitenlage“ zeigte keine relevanten Unterschiede. Der größte Teil der Tiere (46) benötigten nur eine Seitenlage, aus der sie sich dann direkt in die Brustlage drehen konnten (Tabelle 26).

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Phasen in Seitenlage“

Sedations- kombination	Anzahl der Phasen in Seitenlage				Gesamt
	1 Seitenlage	2 Seitenlagen	3 Seitenlagen	≥4 Seitenlagen	
Xyl+ Lev	23	6	2	1	32
Xyl+ But	23	7	5	0	35
Gesamt	46	13	7	1	67

Die Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“ wird in Tabelle 27 dargestellt. Auch bei diesem Kriterium wurde keine Prüfung auf Signifikanz durchgeführt, da keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennbar waren.

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“

Sedations- kombi- nation	Bewegung zum Erreichen der Brustlage					Gesamt
	Planmäßig metho- disch	matt, kämpfend, aber kontrol- liert	ruhig, über- rollend (Bauch)	stürmisch, über- rollend (Bauch)	stürmisch, über- rollend (Rücken)	
Xyl+ Lev	22	3	2	5	0	32
Xyl+ But	24	6	0	5	0	35
Gesamt	46	9	2	10	0	67

Die Anzahl der benötigten „Versuche die Brustlage“ zu erreichen wird in Tabelle 28 für die beiden Sedationsgruppen getrennt dargestellt. Die klinische Bedeutung der Bewegung zum Erreichen der Brustlage liegt dabei vor allem in der potenziellen Gefahr des Auftretens von Verletzungen. Wird dabei jedem durchgeführten Versuch die gleich hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Verletzung zugesprochen, ist zu vermuten, dass eine steigende Anzahl an Versuchen auch die Verletzungsgefahr steigen lässt. Aus diesem Grund wurde die Grenze für die Anzahl der noch zu akzeptierenden Versuche bei ≤ 4 Versuchen gezogen und anhand dieses Wertes Untergruppen gebildet (Tabelle 28). Die Abbildung 6 zeigt, dass Tiere in der Butorphanolgruppe seltener in der Untergruppe 1 vertreten sind und somit häufiger in der Untergruppe 2 vorkommen. Daraus ergibt sich hinsichtlich dieses Kriteriums ein Nachteil der Xylazin-Butorphanolgruppe gegenüber der Xylazin-Levomethadongruppe. Dies ließ sich auch statistisch durch den X^2 - Test ($p < 0,05$) belegen.

Tabelle 28: Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen

Sedations- kombination	Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen					Gesamt
	1-2	3-4	5-6	7-8	≥ 9	
Xyl+Lev	12	10	4	5	1	32
	Untergruppe 1		Untergruppe 2			
	22		10			
Xyl+But	15	5	10	4	1	35
	Untergruppe 1		Untergruppe 2			
	20		15			
Gesamt	27	15	14	9	2	67

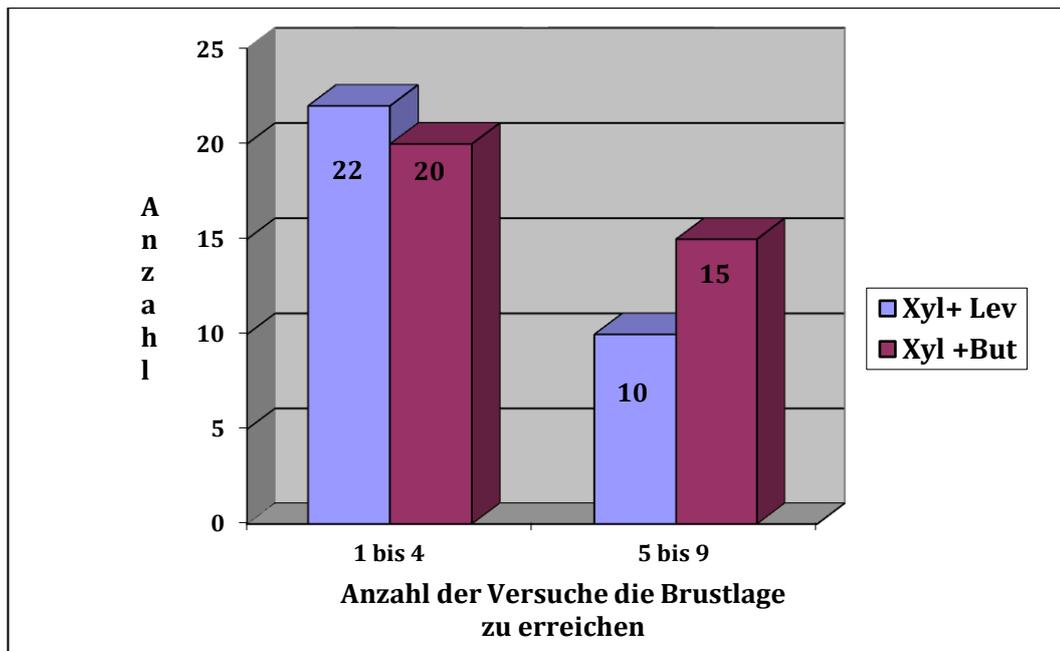


Abbildung 6: Grafische Darstellung der „Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen“

Die Häufigkeitsverteilungen der drei unterschiedlichen Scores, die das mögliche „Verhalten in Brustlage“ beschreiben, sind in der Tabelle 29 dargestellt. Aufgrund der homogenen Verteilung zwischen den beiden Gruppen konnte statistisch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

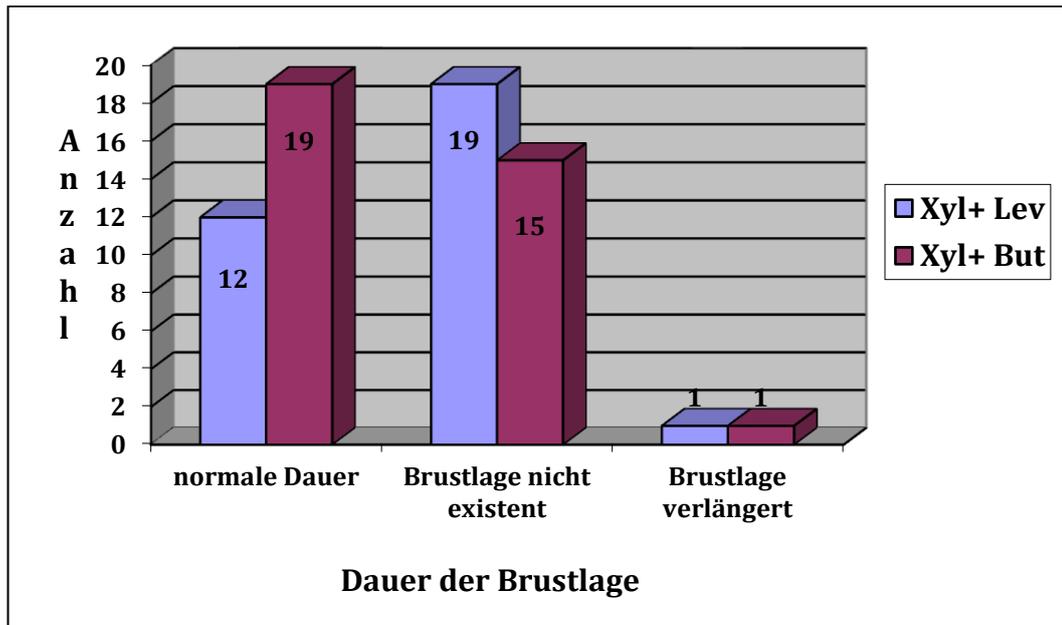
Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verhalten in Brustlage“

Sedationskombination	Verhalten in Brustlage			Gesamt
	ruhige Pause	unruhig	hektisch	
Xyl+Lev	15	10	7	32
Xyl+But	16	8	11	35
Gesamt	31	18	18	67

Mit der Einteilung der Tiere in unterschiedliche Gruppen bezüglich der „Dauer der Brustlage“ gelang die Bildung von Untergruppen im Patientengut. Über die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Dauer der Brustlage in den beiden Sedationsgruppen gibt die Tabelle 30 Auskunft. Die Abbildung 7 zeigt deutlich, dass in der Butorphanolgruppe eine „normale Dauer“ der Brustlage häufiger auftrat, als in der Levomethadongruppe. Zudem trat eine „nicht existente Brustlage“ in der Levomethadongruppe häufiger auf (Abbildung 7). Statistisch konnte hierfür ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0,05$).

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Dauer der Brustlage“

Sedations- kombination	Dauer der Brustlage			Gesamt
	normale Dauer (>oder = 5Min. bis < oder = 20 Min.)	Brustlage nicht existent (<5 Min.)	Brustlage verlängert (>20 Min.)	
Xyl+Lev	12	19	1	32
Xyl+But	19	15	1	35
Gesamt	31	34	2	67

**Abbildung 7: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Dauer der Brustlage“**

Die Art der Aufstehbewegung wurde anhand eines sechs Scores umfassenden Schemas analysiert (Tabelle 31). Da die beiden Scores „stürmisch, prallt von Wand ab“ und „überschlagen“ beide mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Verletzungen verbunden sind, wurden sie in der Abbildung 8 zusammengefasst.

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Art der Aufstehbewegung“

Sedationskombination	Art der Aufstehbewegung							Gesamt
	kontrolliert, methodisch	hundesitzige oder kuhartige Stellung	koordiniertes Krabbeln	benützt Wände als Hilfe	unkoordiniert	stürmisch, prallt von Wand ab	Überschlagen	
Xyl+ Lev	10	2	8	0	6	4	2	32
Xyl+ But	2	6	4	1	10	1	11	35
Gesamt	12	8	12	1	16	5	13	67

Die Art der Aufstehbewegung stellte sich im U-Test nach *Raatz* (2000) [157] in der Butorphanolgruppe als signifikant schlechter dar ($p < 0,05$) (Abbildung 8). Somit wurden unerwünschte und mit höchstem Risiko für das Auftreten von Verletzungen verbundene Verhaltensweisen, wie zum Beispiel „von der Wand abprallen und sich überschlagen“, in der Butorphanolgruppe deutlich häufiger gezeigt.

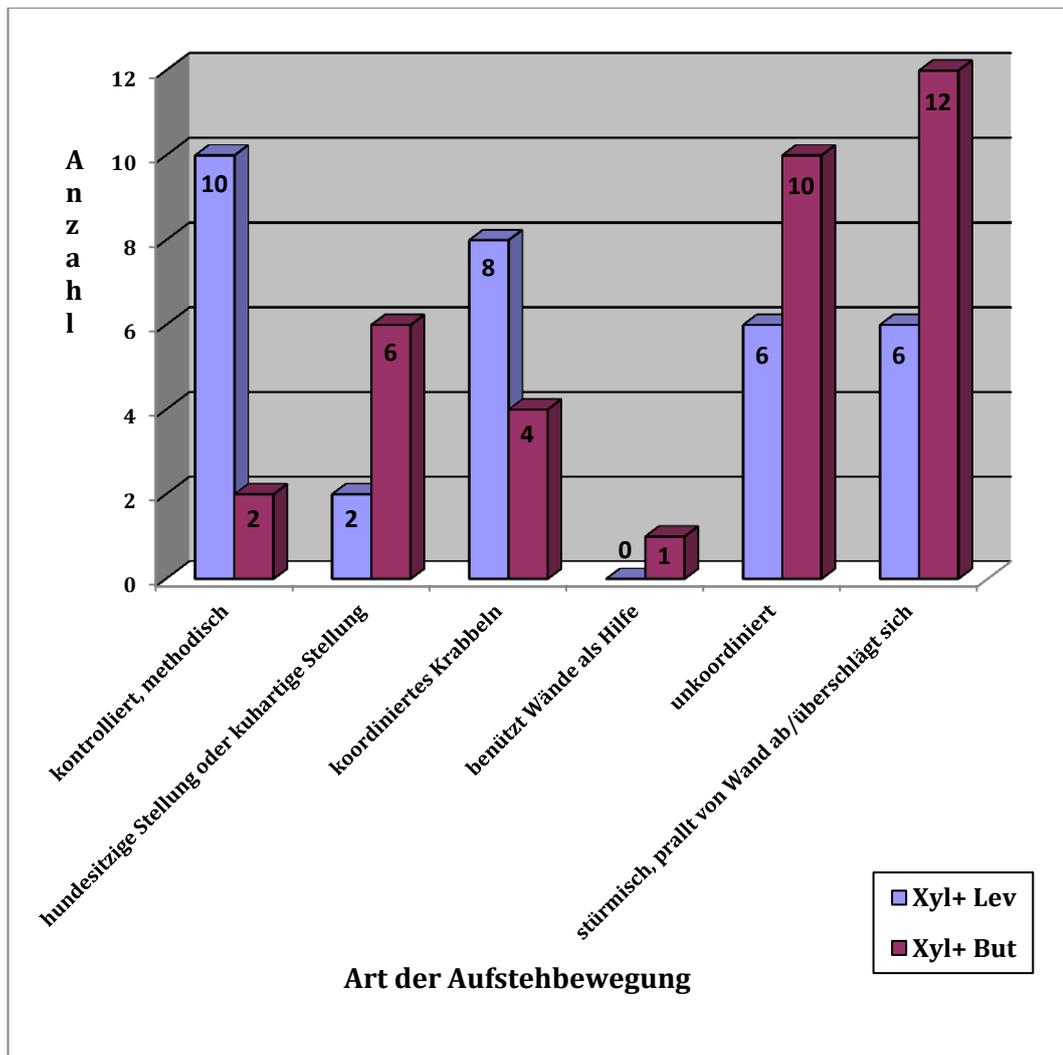


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Art der Aufstehbewegung“

Die Anzahl der Aufstehversuche ist in der Tabelle 32 für die beiden Sedationsprotokolle getrennt dargestellt.

Tabelle 32: Anzahl der Aufstehversuche

Sedationskombination	Anzahl der Aufstehversuche								Gesamt
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Xyl+ Lev	5	8	9	4	4	1	1	0	32
Xyl+ But	5	6	8	8	2	2	2	2	35
Gesamt	10	14	17	12	6	3	3	2	67

Durch die Abbildung 9 wird deutlich, dass vor allem solche Tiere, die mehr Aufstehversuche benötigten, häufiger die Sedationskombination mit Butorphanol erhalten hatten. Im U-Test nach Raatz (2000) [157] konnte hierfür ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,05$).

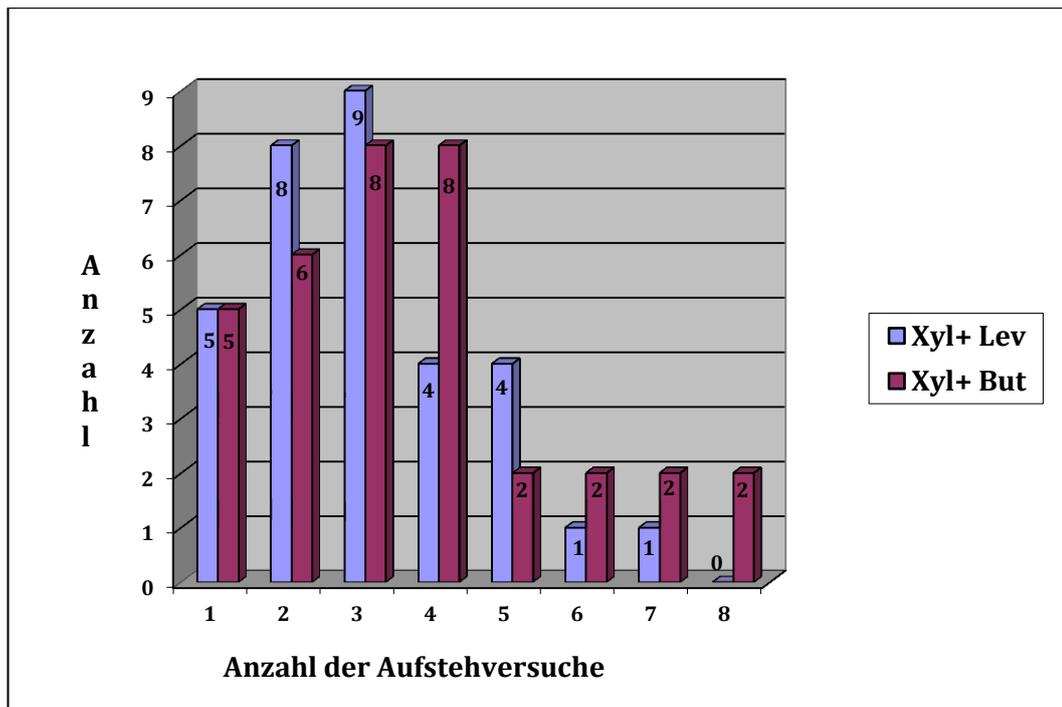


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Aufstehversuche“

Verdeutlicht man sich wiederum die klinische Relevanz einer hohen Anzahl von Aufstehversuchen bietet sich die Aufteilung in Untergruppen an, wobei hier die Grenze zu „noch akzeptabel“ bis zu drei Aufstehversuchen gezogen wurde. Auch hier besteht in jedem Aufstehversuch ein hohes Potenzial für das Auftreten von Verletzungen. Die Abbildung 10 zeigt deutlich, dass die Pferde, die mit der Xylazin-Butorphanolkombination sediert wurden, weitaus häufiger mehr als drei Aufstehversuche benötigten als die Tiere in der Levomethadongruppe.

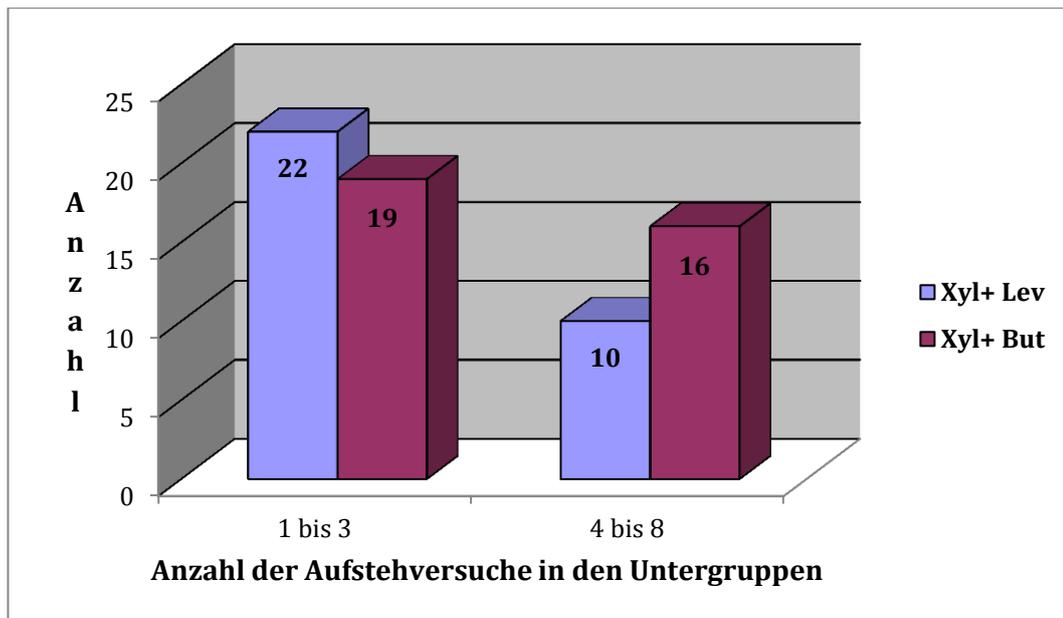


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Aufstehversuche“ nach Bildung von Untergruppen

Durch die „Anzahl der Phasen im Stand“ wurde es möglich, ein erneutes Hinfallen des Tieres, nach bereits erfolgreichem Aufstehversuch, getrennt von den Aufstehversuchen an sich zu erfassen. Dadurch wurde der Gefahr für damit einhergehende potentielle Verletzungen Rechnung getragen.

Tabelle 33 zeigt die Verteilung für das Kriterium „Anzahlen der Phasen im Stand“ getrennt für die beiden Sedationsgruppen.

Tabelle 33: Anzahl der Phasen im Stand

Sedationskombination	Anzahl der Phasen im Stand				Gesamt
	1	2	3	4	
Xyl+Lev	23	7	2	0	32
Xyl+But	23	5	5	2	35
Gesamt	46	12	7	2	67

Wie durch die Abbildung 11 verdeutlicht wird, besteht ein leichter Trend hin zu mehr Phasen im Stand in der Butorphanolgruppe. Dies bedeutet, dass die Pferde in dieser Gruppe häufiger nach dem Erreichen des Standes erneut umfielen. Dieser geringe Unterschied konnte statistisch jedoch nicht nachgewiesen werden.

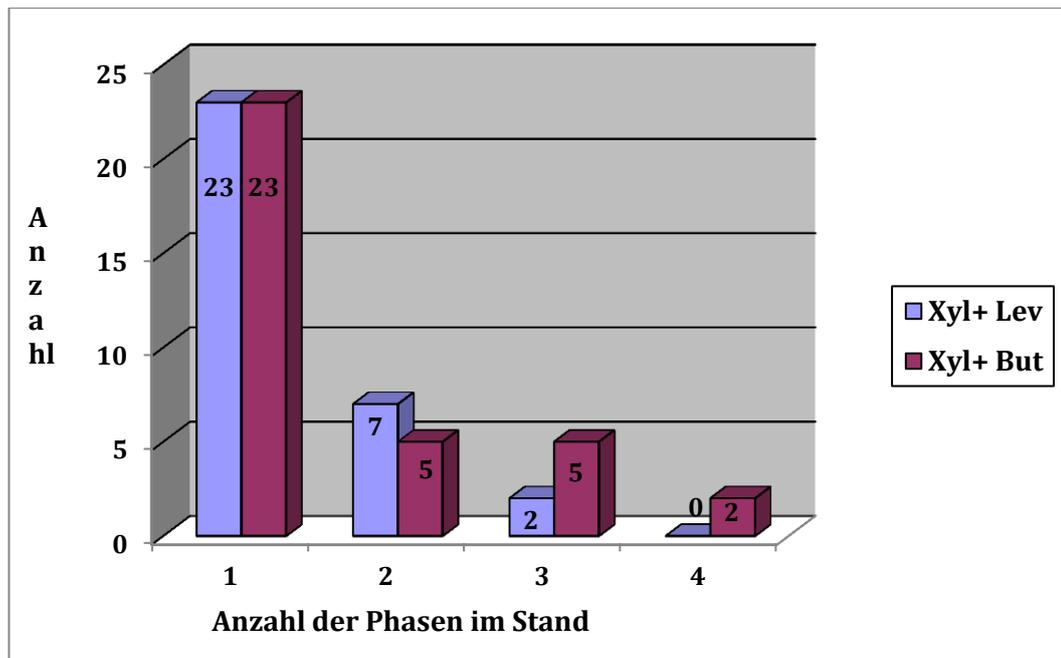


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Phasen im Stand“

Im „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“ konnte zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Sowohl in der Butorphanol-, als auch in der Levomethadongruppe konnten vergleichsweise häufig die beiden unerwünschten Scores „hektisch“ und „panisch, rasend“ beobachtet werden. Die Häufigkeitsverteilungen der vier unterschiedlichen Verhaltensweisen in den beiden Sedationskombinationen gibt die Tabelle 34 wieder.

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“

Sedationskombination	Allgemeines Verhalten nach der Narkose				Gesamt
	ruhig, gelassen	unruhig, ängstlich, nervös	hektisch	panisch, rasend	
Xyl+ Lev	13	9	8	2	32
Xyl+ But	12	10	9	4	35
Gesamt	25	19	17	6	67

Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der Beobachtungen für das Kriterium „Koordination nach dem Aufstehen“. Durch die Abbildung 12 wird ergänzend die weitestgehend homogene Verteilung der Tiere auf die unterschiedlichen Scores dargestellt. Es lag kein signifikanter Unterschied vor. Da es für die Klinik vor

allem von Bedeutung ist, die Gefahr einer Verletzung richtig abzuschätzen zu können, nachdem das Tier den Stand bereits erreicht hat, wurden die Tiere jeder Gruppe in drei Untergruppen eingeteilt. Die erste Untergruppe umfasste solche Tiere, deren Koordination bereits die relativ sicheren Bewegungen des Pferdes zuließen. Die Tiere der Untergruppe zwei konnten im Stand ein erneutes Hinfallen vermeiden, während die Untergruppe drei nochmals hinfiel (Tabelle 35). Anhand der Abbildung 13 wird deutlich, dass es trotz dieser Bildung von Untergruppen hinsichtlich dieses Kriteriums keinen klinisch signifikanten Unterschied gab. Durch den U-Test nach *Raatz* (2000) [157] konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“

Sedations- kombination	Koordination nach dem Aufstehen						Gesamt
	Bewegung koordiniert	Bewegung durch rettende Reflexe	Stand leicht schwankend, ohne Abstützung	Stand mit Abstützung	Stand mit starkem Schwanken	fällt nochmals um	
Xyl+ Lev	1	6	10	2	4	9	32
Unter- gruppen	7		16		9		
Xyl+ But	1	5	13	0	4	12	35
Unter- gruppen	6		17		12		
Gesamt	2	11	23	2	8	21	67

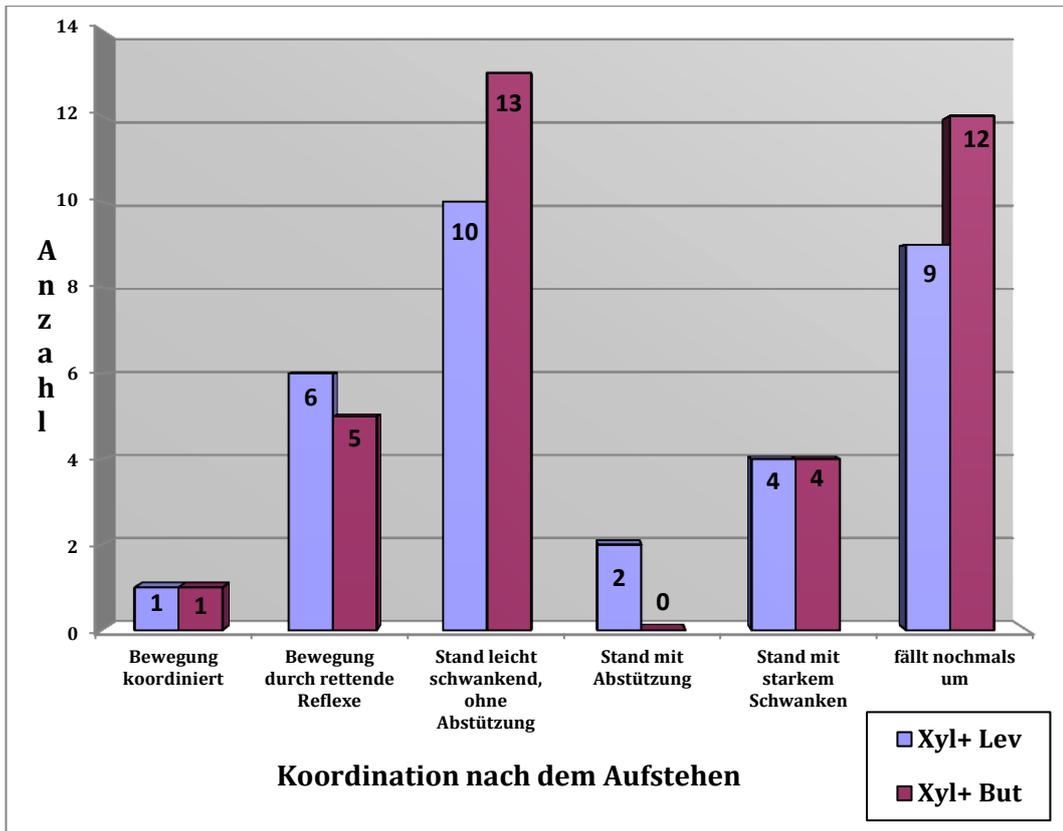


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“

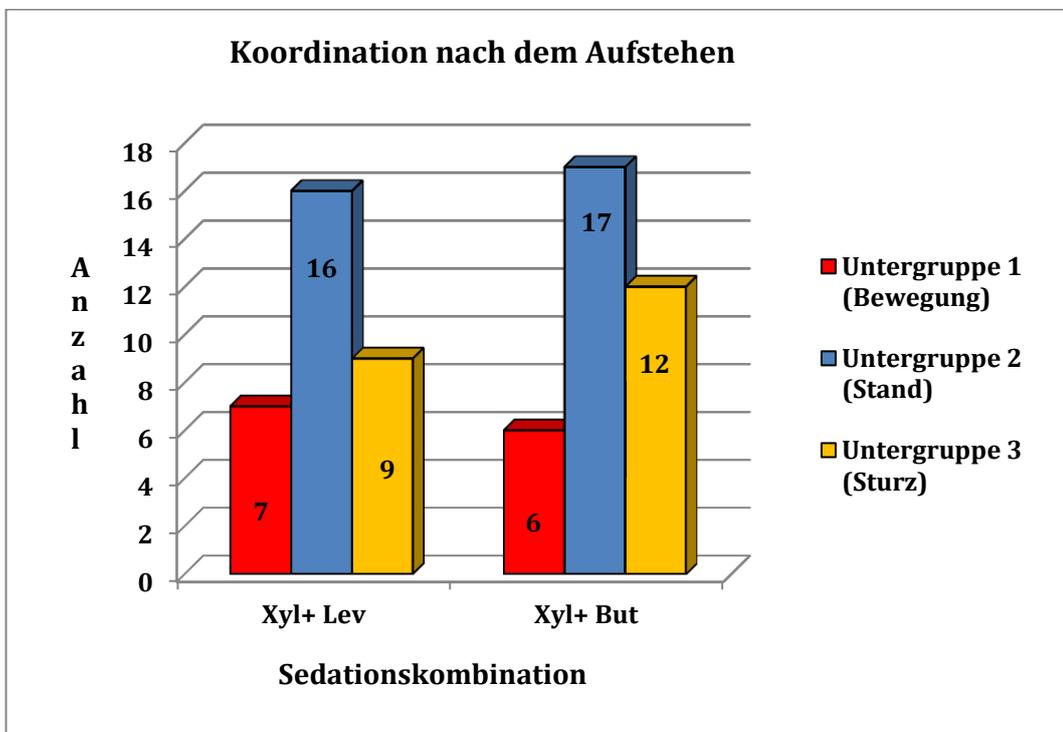


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der drei Untergruppen des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“

Die Häufigkeiten sowie die Stärke des „Einknickens“ einer oder mehrerer Gliedmaßen im Bereich des Fesselgelenks stellt die Tabelle 36 dar. Eine statistisch nachweisbare Signifikanz für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Einknicken der Gliedmaßen“

Sedations- kombination	Einknicken der Gliedmaßen					Gesamt
	ohne	Hinter- gliedmaße gering	Hinter- gliedmaße deutlich	alle Glied- maßen gering	alle Glied- maßen exzessiv	
Xyl+ Lev	12	5	6	3	6	32
Xyl+ But	14	5	13	1	2	35
Gesamt	26	10	19	4	8	67

Zur Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verletzungen“ gibt die Tabelle 37 Auskunft. Statistisch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen dargestellt werden.

Tabelle 37: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verletzungen“ auf die beiden Sedationskombinationen

Sedations- kombination	Verletzungen					Gesamt
	Keine	Erosion/ Exkoration der Haut	Blutungen	Paralyse/ Plegie	Bruch	
Xyl+ Lev	29	2	1	0	0	32
Xyl+ But	32	0	3	0	0	35
Gesamt	61	2	4	0	0	67

Eine Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse für die erfassten Kriterien der Aufstehphase gibt die Tabelle 38.

Tabelle 38: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse für die erfassten Kriterien der Aufstehphase

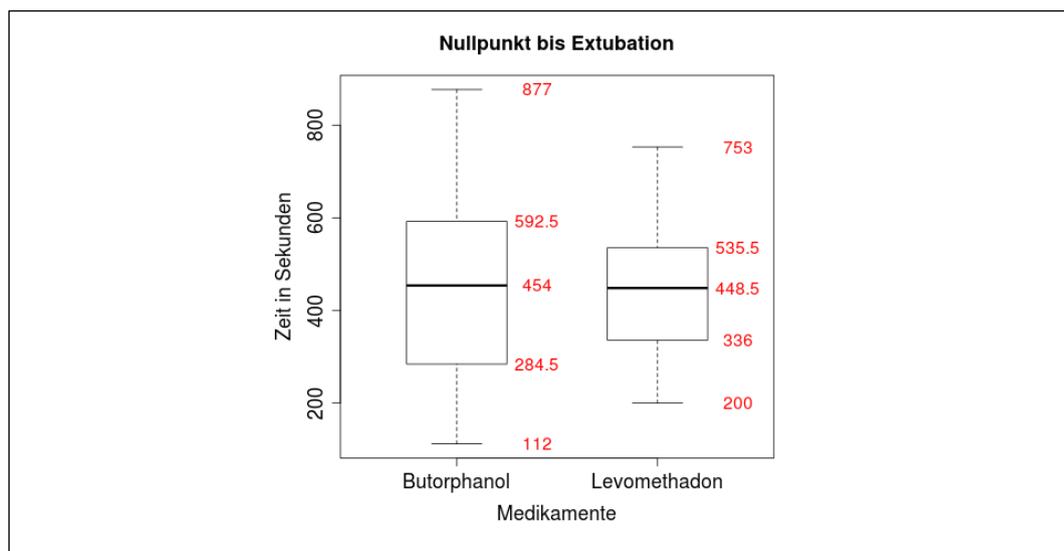
Kriterium	Signifikanzniveau	Angewendeter Test
Verhalten in Seitenlage	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Anzahl der Phasen in Seitenlage	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Bewegung zum Erreichen der Brustlage	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen	$p < 0,05$	χ^2 - Test
Verhalten in Brustlage	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Dauer der Brustlage	$p < 0,05$	
Beurteilung der Aufstehbewegung	$p < 0,05$	
Anzahl der Aufstehversuche	$p = 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Anzahl der Phasen im Stand	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Verhalten nach dem Erreichen des Standes	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Koordination nach dem Aufstehen	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Einknicken der Gliedmaßen	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]
Verletzungen	$p > 0,05$	U-Test nach <i>Raatz</i> (2000) [157]

Neben der Beobachtung des Verhaltens der Pferde wurden Zeiten festgehalten, über die ein objektiver Vergleich der beiden Sedationsprotokolle möglich wurde. Im Folgenden werden die Ergebnisse der festgehaltenen Zeiten dargestellt. Dafür wird durch die Tabelle 39 neben dem Medianwert auch der Maximal- und Minimalwert (Ausreißer) der Zeiten dargestellt.

Tabelle 39: Mediane und Mittelwerte der gemessenen Zeiten

		Sedationskombination					
		Xyl + But (n= 35)			Xyl + Lev (n= 32)		
		Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.
Zeit (von – bis) und Dauer in hh:mm:ss	Nullpunkt–Extubation	00:07:34 454 Sek.	00:14:37	00:01:52	00:07:28 448,5 Sek.	00:12:33	00:03:20
	Nullpunkt – erste Bewegung	00:09:17 557 Sek.	00:16:12	00:01:38	00:07:53 473 Sek.	00:18:26	00:03:14
	Dauer der Seitenlage	00:09:37 577 Sek.	00:28:44	00:03:32	00:09:51 591 Sek.	00:20:16	00:04:59
	Nullpunkt – erster Versuch Brustlage zu erreichen	00:09:44 584 Sek.	00:28:45	00:03:32	00:09:35 575 Sek.	00:18:26	00:05:00
	Nullpunkt – Erreichen der Brustlage	00:09:50 590 Sek.	00:28:47	00:03:33	00:09:55 595 Sek.	00:18:28	00:05:01
	Dauer der Brustlage	00:05:51 351 Sek.	00:21:01	00:00:01	00:04:21 260,5 Sek.	00:22:26	00:00:10
	Nullpunkt – erster Aufstehversuch	00:12:57 777 Sek.	00:29:40	00:04:17	00:12:16 736,5 Sek.	00:37:40	00:05:48
	Nullpunkt – Stand	00:17:38 1058 Sek.	00:29:41	00:07:20	00:16:11 971 Sek.	00:37:42	00:08:06
	Nullpunkt – sichere Koordination	00:30:35 1835 Sek.	00:54:02	00:13:55	00:29:25 1765 Sek.	00:51:03	00:16:08

Die grafische Darstellung der Median-, Maximal- und Minimalwerte wird durch die Boxplots 1 bis 9 (Abbildung 14 bis Abbildung 22) gezeigt.

**Abbildung 14: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis Extubation“**

Die Zeitdauer zwischen dem Narkoseende (Nullpunkt) und der Extubation diente als ein Indikator für die Geschwindigkeit, in der das Pferd einen Teil des Bewusstseins wieder erlangte. Wie durch Abbildung 14 ersichtlich wird, gab es hierbei zwischen den beiden Gruppen keinen klinisch relevanten Unterschied.

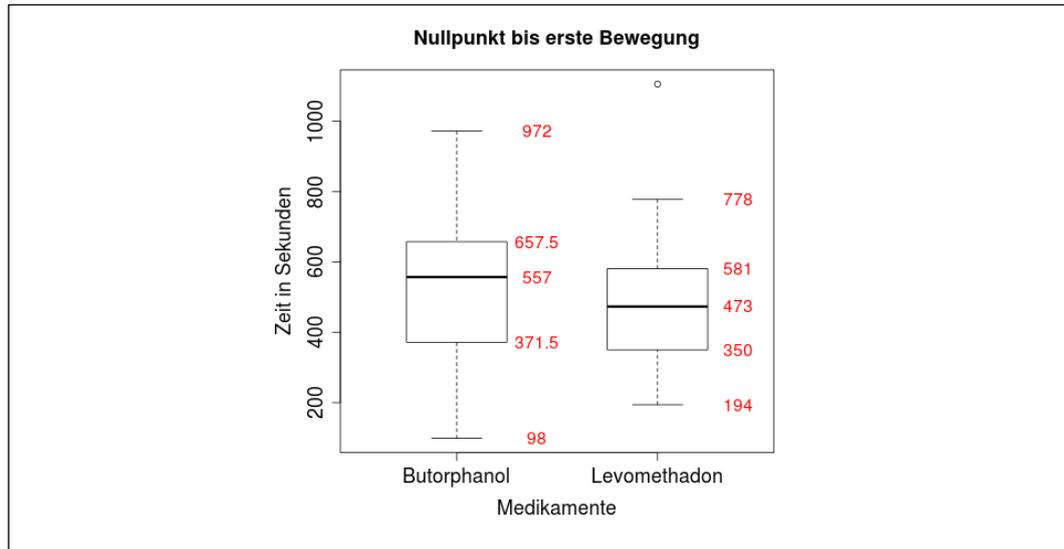


Abbildung 15: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis erste Bewegung“

Als weiterer Faktor zur Beurteilung der Rückerlangung des Bewusstseins diente die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Bewegung des Tieres. Auch hier konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Dauer bis zum Auftreten der Bewegung festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Tiere in der Butorphanolgruppe geringfügig länger lagen, bis sie eine erste Bewegung durchführten (im Mittel 1,45 Minuten länger). Eine klinische Relevanz liegt hier nicht vor.

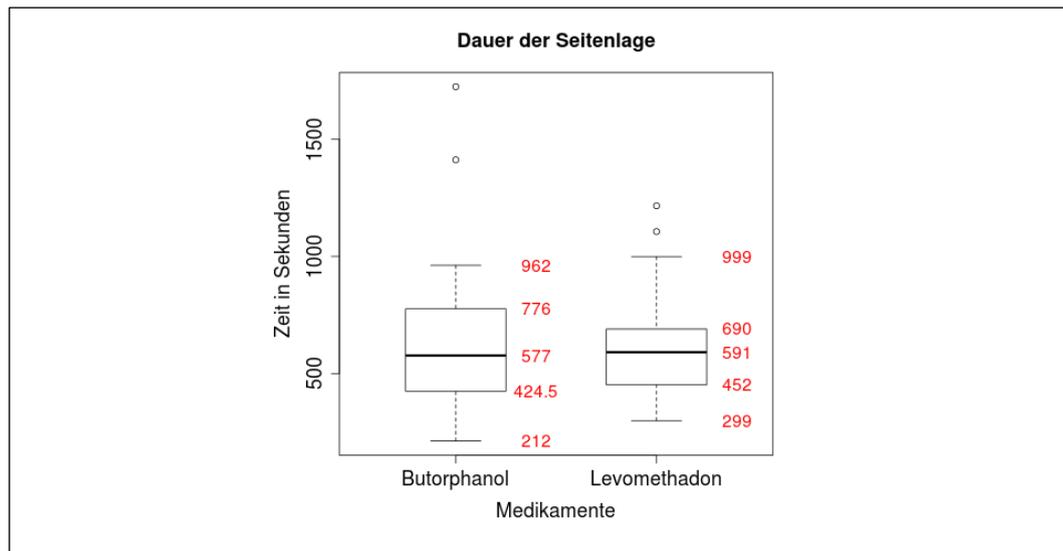


Abbildung 16: Boxplot zur Darstellung der „Dauer der Seitenlage“

Die Dauer der Seitenlage war zum einen für die Beeinflussung der Kreislaufsituation des Tieres ein bedeutender Faktor, zum anderen aber auch für die Gefahr des Auftretens von Nerven- oder Muskelschädigungen. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

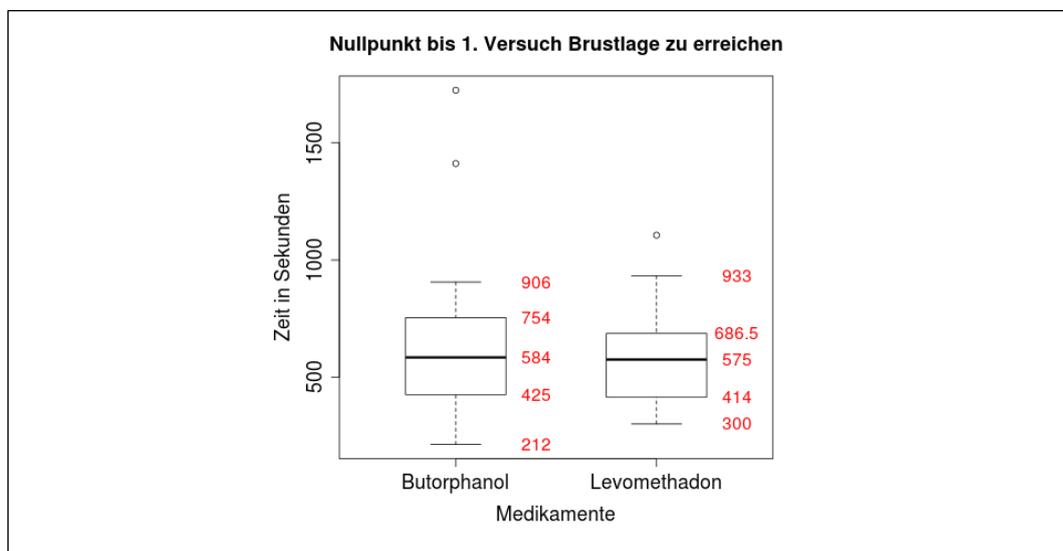


Abbildung 17: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis 1. Versuch Brustlage zu erreichen“

Mit dem ersten Versuch die Brustlage zu erreichen zeigte das Pferd einen Grad an Bewusstsein, der es ihm ermöglichte den Körper bewusst in eine aufrechtere Position zu bringen. Da diese Phase noch durch eine extreme Inkoordination des Tieres geprägt ist, besteht gerade in Bewegungen jeglicher Art ein hohes Risiko für Verletzungen. Gerade beim Umherkippen und erneutem Umfallen, begleitet

vom Anstoßen des Kopfes an den Wänden der Aufstehbox, kann es leicht zu Abschürfungen, Prellungen, bis hin zu Beinbrüchen kommen. Auch hinsichtlich des Vergleichs dieses Zeitraums konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sedationsgruppen beobachtet werden.

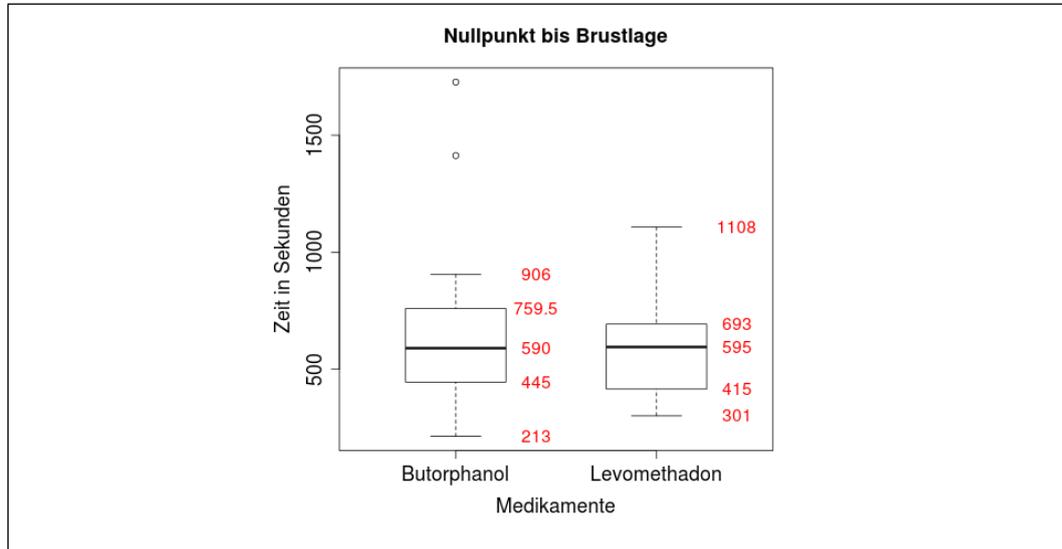


Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis Brustlage“

Die Zeit bis zum „Erreichen der Brustlage“ stellte einen weiteren fix definierbaren Punkt in der Aufstehphase dar, der zum Vergleich der beiden Gruppen herangezogen wurde. Auch hier lagen die Zeiten der beiden Gruppen sehr eng beieinander, so dass es keinen signifikanten Unterschied gab.

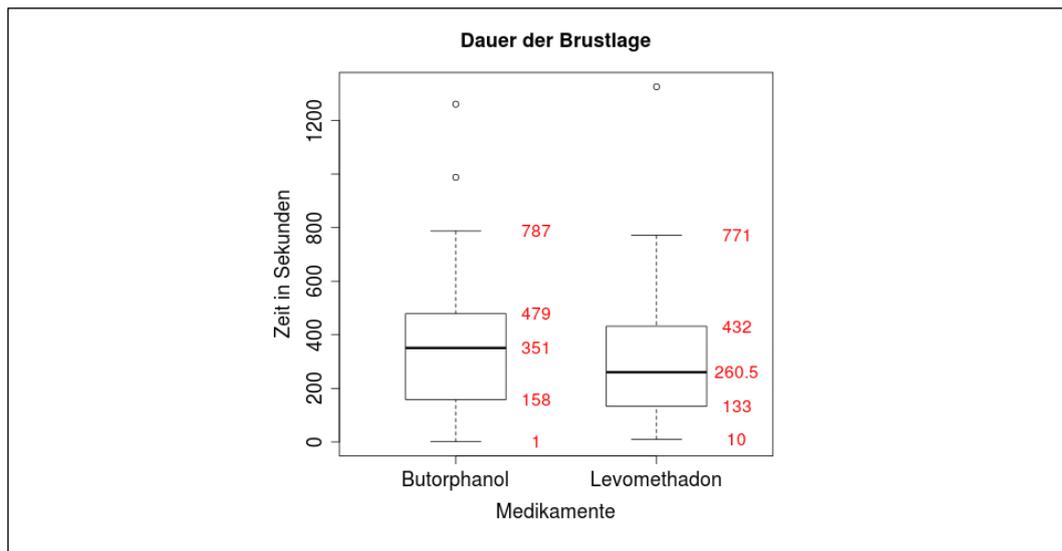


Abbildung 19: Boxplot zur Darstellung der „Dauer der Brustlage“

Die Dauer der Brustlage unterschied sich im Median zwischen den beiden

Gruppen kaum (1,30 Minuten). Erst durch die Einteilung der Pferde in drei Gruppen (Brustlage normal, verlängert, nicht existent) gelang es einen signifikanten Unterschied festzustellen (siehe Kriterium „Dauer der Brustlage“).

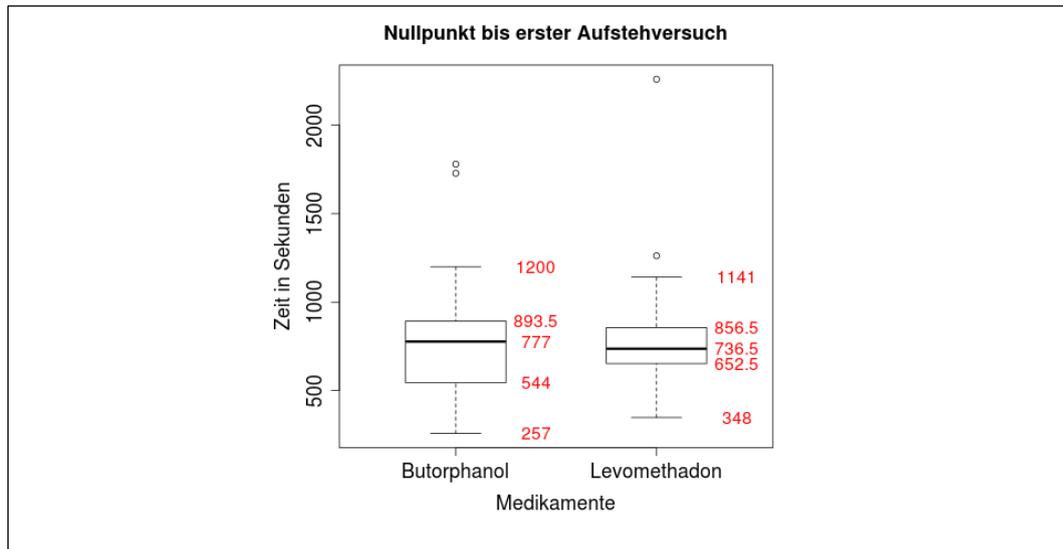


Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis erster Aufstehversuch“

Der Medianwert der Dauer zwischen dem Narkoseende und dem ersten Aufstehversuch war zwischen den beiden Gruppen nahezu gleich, so dass hierfür kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

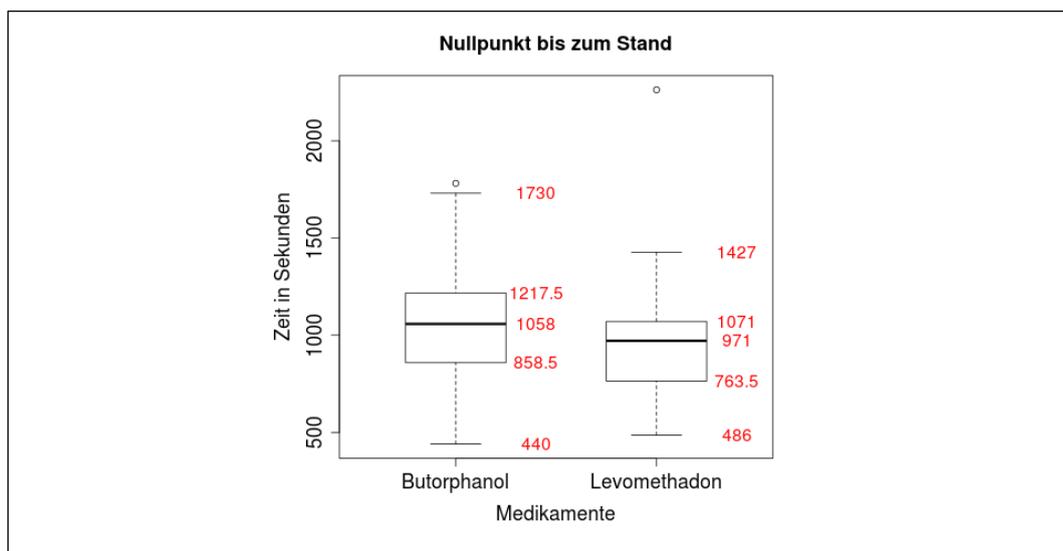


Abbildung 21: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis zum Stand“

Der Stand wurde in der Levomethadongruppe im Durchschnitt circa eine Minute früher erreicht. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

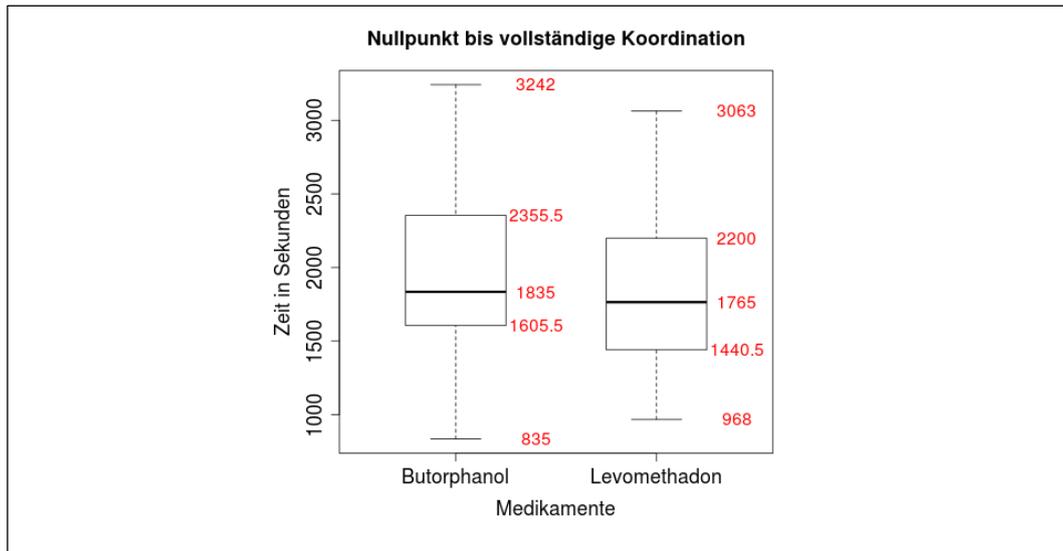


Abbildung 22: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis vollständige Koordination“

Das Erlangen einer Koordination, die ein sicheres Verlassen der Aufwachbox ermöglichte, wurde in der Levomethadongruppe im Durchschnitt ebenfalls ungefähr eine Minute früher erreicht. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant.

Bezüglich der Ergebnisse des berechneten „Gesamt-Aufstehindex“ konnte für die Kombination „Xylazin+ Butorphanol“ ein Index von 4,42 und für die „Xylazin+Levomethadon“ - Kombination ein Index von 3,72 berechnet werden (Beispiel zur Berechnung siehe Anhang 5: Recovery Scoring System modifiziert nach Donaldson et al. (2002) [2]).

V. DISKUSSION

1. Methodendiskussion

Aufgrund der in bisherigen Studien festgestellten 25-50 %-igen Todesrate (Euthanasie), die direkt mit einer Verletzung während der Aufstehphase in Verbindung gebracht werden konnte [2, 3, 11, 17], wurden eine Reihe von Beurteilungssystemen für die Aufstehphase (Recovery quality scoring systems = RQSSs) entwickelt, um die Risikofaktoren für das Auftreten einer Verletzung während der Aufstehphase genauer zu beleuchten. Unglücklicherweise lässt sich die „Qualität“ einer Aufstehphase nur sehr schwer präzise definieren.

Während der Suche nach einem umfassenden, präzisen und leicht praktikablen Verfahren zur Beurteilung des Aufstehverhaltens von Pferden für diese Studie wurde schnell klar, dass sich keines der schon vorhandenen Verfahren ohne Einschränkung für diese Studie anwenden lässt. Zudem fehlt eine internationale oder auch nur nationale Übereinkunft zur Verwendung eines ausgewählten Systems, nach dem man seine Wahl vereinfachen könnte. Dies macht nicht nur die Vergleichbarkeit von Studien, die sich mit dem Aufstehverhalten von Pferden befassen, extrem schwer, es wird ebenso deutlich, dass es auf diesem Gebiet der Pferdemedizin noch fehlende Übereinkünfte und stark voneinander abweichende Meinungen gibt. Ein Grund hierfür liegt in der Schwierigkeit der Objektivierung von Beobachtungen. Gerade das subjektive Empfinden bezüglich durchgeführter Verhaltensweisen des Pferdes hängt stark von den Erfahrungen (Pferdeanästhesist, erfahrener Tierarzt oder Laie) jedes einzelnen Beobachters ab. Im Folgenden werden die vier, in anderen Studien bisher am meisten verwendeten, Scoringsysteme zur Beurteilung der Aufstehphase beim Pferd kurz vorgestellt und auf ihre Vor- und Nachteile eingegangen.

Die subjektive Skala (VAS = visual analogue scale) von *Hubbell* (1999) [160] (siehe Anhang 1), die von 0 mm (= schlechteste mögliche Erholungsphase) bis 100 mm (= best mögliche Erholungsphase) reicht, ermöglicht es dem Beobachter, ohne feste vorgegebene Grenzen, die Einordnung der Qualität der Aufstehphase vorzunehmen. Bei dieser Form der Einordnung besteht allerdings das Problem der Ungenauigkeit der Festsetzung der Skalen-Endpunkte. So ist die Beurteilung einer perfekten bis hin zur schlechtesten Aufstehphase eine rein subjektive Einordnung.

Demnach müssen die Beobachter die Endpunkte basierend auf ihrer eigenen Erfahrung oder sogar ihrer persönlichen Empfindung und Vorstellung setzen. Die Verwendung einer subjektiven Skala bringt somit eine starke „inter-observer variability“ (starke Unterschiede zwischen verschiedenen Beobachtern) mit sich, wird aber als sensitiver als eine einfach beschreibende Skala eingeschätzt, da hierbei die Verwendung fest definierter Kategorien vermieden wird [161] und sich der Beobachter in uneindeutigen Fällen demnach nicht zwischen zwei Kategorien entscheiden muss. Ein weiterer Vorteil dieses Systems liegt in seiner extrem leichten Anwendung und Verständlichkeit.

Das System von *Young und Taylor* (1993) (System YT) (siehe Anhang 3) beinhaltet eine Skala mit Scores von null bis fünf, durch die die Aufstehphase in ihrer Gesamtheit beurteilt werden kann. Dabei wird durch die Zuordnung einiger deskriptiver Faktoren zu jedem Score ein Ranking erstellt. Hohe Werte (Score 5) implizieren dabei eine gute Aufstehphase, niedrige wiederum eine schlechte [3].

Das System von *Donaldson et al.* (2000) (System D, siehe Anhang 2), welches bereits vielfach (modifiziert) Anwendung fand, beschreibt anhand von insgesamt zehn unterschiedlichen Beobachtungskriterien, wie zum Beispiel dem Gesamtverhalten des Pferdes („Overall attitude“), der Aktivität während der Seitenlage („activity in recumbency“) und weiteren Faktoren, das Aufstehverhalten des Pferdes. Dabei enthält jedes Beobachtungskriterium eine Reihe von Deskriptiven zur Auswahl, denen wiederum ein Scorepunkt von eins bis maximal zehn zugeteilt ist. Liegt das Verhalten zwischen zwei Scorepunkten (z.B. 1- calm und 3-calm/determined) wird dem Tier für dieses Verhalten ein Scorepunkt von zwei gegeben. Am Ende wird durch Addition ein „Total Score“ berechnet, wobei hohe Werte eine schlechte Aufstehphase anzeigen [2].

Beide Systeme beinhalten, im Gegensatz zum „Edinburgh Scoring System“ (System E, siehe „Edinburgh Scoring System“ nach *R.E. Clutton* 2005 (nicht publiziert)) „ästhetische Faktoren“, z.B. das Vorhandensein oder Fehlen von Schwitzen, Zittern. Obwohl diese Faktoren mit einer schlechten Aufstehphase verbunden sein können, sind sie dennoch nicht direkt mit einer potentiellen Verletzung assoziiert. Das „Edinburgh Scoring System“ wurde mit dem Hintergrund der Minimierung solcher „ästhetischer Faktoren“ und der dafür größeren Gewichtung von Faktoren erstellt, die leichter quantifizierbar und ohne weiteres mit dem Auftreten von Weichteiltraumata oder orthopädischen Traumata in Verbindung zu bringen sind [162].

Dieses von *R.E. Clutton* (2005) erstellte, aber bisher unpublizierte Scoringsystem wird an der Royal (Dick) School of Veterinary Studies (University of Edinburgh) bereits seit 12 Jahren verwendet [1]. Es generiert einen Score von null (= schlechteste Qualität der Aufstehphase) bis 100 (= beste Qualität der Aufstehphase) und limitiert die subjektive Einschätzung auf die Differenzierung zwischen „mild“ oder „hart“ bei der Beschreibung von Stürzen oder dem Zusammenstoß mit Wänden. Zudem bringt es sogenannte „kritische Events“ mit in den Beurteilungsvorgang ein. Als „kritische Events“ werden Aktionen verstanden, die unter Umständen bei einigen Pferden in einer tödlichen orthopädischen Verletzung oder einem tödlichen Weichteiltrauma enden können. Das System erkennt des Weiteren „funktionelle Events“, die eine gute Aufstehphase beeinträchtigen und mit Verletzungen enden können, wie zum Beispiel das Einklemmen von Beinen (leg entrapment). Die bereits erwähnten „ästhetischen Faktoren“, die während einer schlechten Aufstehphase vorkommen können, diese aber nicht per se auslösen oder bedingen, werden bei diesem System komplett ausgeschlossen [1]. Die Beurteiler zählen die Anzahl an aufgetretenen „funktionellen und kritischen Events“. Jedes wird dann in Proportion zu seiner potentiellen Verbindung zum Auftreten einer Verletzung gewichtet (durch Multiplikation mit einem Gewichtungsfaktor, der von zwei bis zehn reicht). Die Summe der Scores (T) wird dann von 100 subtrahiert und das Ergebnis durch S, einer Zahl, die mit der Anzahl an Aufstehversuchen verbunden ist, geteilt (siehe Anhang 4: „Edinburgh Scoring System“ nach *R.E. Clutton* 2005 (nicht publiziert) S. 167). Durch das Einbringen von S kann das System der Tatsache Rechnung tragen, dass die meisten Katastrophen in der Aufstehphase während erfolglosen Versuchen den Stand zu erreichen geschehen [1]. Die Komplexität dieses Systems lässt sich bereits aus dieser Beschreibung deutlich erkennen.

Ein ideales Scoringsystem sollte zuverlässig und valide sein, das heißt, es sollte das, was es messen soll, präzise messen [163]. Die Zuverlässigkeit ist dabei ein Maß an intra- und interobserver-variability. Letzteres stellt die Nähe der Übereinstimmungen zwischen Scores dar, die bei gleichem Scoringsystem und gleichen beobachteten Tieren durch unterschiedliche Beobachter gegeben werden. Dahingegen ist die Wiederholbarkeit ein Maß für die intraobserver-variability. Sie stellt die Nähe der Übereinstimmung zwischen zwei voneinander unabhängigen Score-Ergebnissen, die von einem Beobachter bei gleichem Scoringsystem und

den gleichen beobachteten Tieren innerhalb eines kurzen Zeitintervalls wiederholt gegeben werden dar. Hohe Werte an einer intra- und interobserver-variability sind wünschenswert, da sie Beobachtern erlauben, Ergebnisse unter anderen Gegebenheiten zu vergleichen [164].

Ein Vergleich der vier bereits vorgestellten Scoringsysteme wurde durch *Vettorato et al.* (2010) in ihrer Studie: "A comparison of four systems for scoring recovery quality after general anaesthesia in horses." durchgeführt [1]. Sie ließen 117 Studenten im letzten Studienjahr und 12 erfahrene Anästhesisten je neun Aufstehphasen anhand eines der folgenden vier Scoringsysteme beurteilen. Neben dem subjektiven visual analogue Scale-System (VAS) von *Hubbell* (1999) [160] (siehe Anhang 1) wurde das Ratingsystem von *Donaldson et al.* (2000) [2] (siehe Anhang 2) und die rein deskriptive Skala von *Young und Taylor* (1993) [3] (siehe Anhang 3) sowie das „Edinburgh Scoring System“ (siehe Anhang 4) verwendet. Das Ergebnis der Vergleichsstudie war eine gleiche Verlässlichkeit der vier Systeme mit einer niedrigen (>4 %) interobserver-variability. Zudem konnte eine starke Korrelation zwischen den Rankings der Studenten und denen der erfahrenen Anästhesisten festgestellt werden, so dass sie zu dem Schluss kamen, dass sich alle vier Systeme vergleichbar gut zur Beurteilung der Aufstehphase eignen [1].

In einer weiteren ähnlich aufgebauten Studie von *Suthers et al.* (2011) wurden die drei Scoringsysteme von *Donaldson et al.* (2000) [2], *Young und Taylor* (1993) [3] und das „Edinburgh-System“ [1] hinsichtlich qualitativer und quantitativer Merkmale an insgesamt zehn Aufstehphasen verglichen, die auf vorausgewählten Videobändern gespeichert waren [162]. Als quantitative Daten dienten zum einen die erhobenen interobserver-variabilities (12 erfahrene Pferdeanästhesisten), zum anderen die intraobserver-variabilities (erneute Auswertung der Daten nach sechs Monaten durch jeden einzelnen Beobachter). Zur Erhebung der qualitativen Daten wurden die Anästhesisten gebeten die Vor- und Nachteile der drei Scoringsysteme zu notieren. Die Ergebnisse zeigten für alle drei Systeme eine minimale Variation von 0,3-4,4 % zwischen den Beobachtern (geringe interobserver-variability) und generell eine konstante Beurteilung der Aufstehphasen [165]. Sie kamen zu dem Schluss, dass alle drei Systeme eine mehr oder weniger gute Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit aufwiesen, obwohl für jedes System von jedem Beobachter deutliche Vor- und Nachteile aufgezeigt werden konnten. Zum Zeitpunkt Null (das heißt bei der ersten Beurteilung der Aufstehphasen) zeigte sich für das

System E die größte Reproduzierbarkeit, während es beim System D am häufigsten zu inkonstanter Scoreverteilung kam [162]. Die Erklärung hierfür könnte an der Tatsache liegen, dass das System E am wenigsten auf subjektive Daten eingeht und die Anzahl an potentiell verletzungintensiven Aktivitäten gewichtet einbezieht. System YT hingegen zwingt den Beobachter dazu, sich zwischen einem der sechs Scores zu entscheiden. Im Kontrast dazu steht wiederum System D, das dem Beobachter 35 subjektive Abschätzungen aus acht Kategorien abverlangt. Die Möglichkeit der Unbeständigkeit in der Beurteilung liegt gerade aufgrund der zum Teil ungenau definierten und sehr subjektiven Deskriptoren dieses Systems auf der Hand. So war der am häufigsten genannte Nachteil des Systems D die unpassenden Beschreibungen der Deskriptoren, die sich nicht auf die beobachteten Verhaltensweisen der Tiere anwenden ließen [162]. Zudem wurde in diesem Zusammenhang auch die Verwendung von zum Teil starken Anthropomorphismen („angry“ oder „dizzy“) zur Beschreibung des allgemeinen Verhaltens der Tiere als unpassend und nicht anwendbar bezeichnet. Die Hauptvorteile des Systems YT wurden in seiner Einfachheit und in der Möglichkeit, einen schnellen Überblick zu bekommen, gesehen. Alle Beobachter beklagten jedoch die Insensitivität und die Misslage, dass viele Aufstehphasen nicht akkurat und mit Zuversicht in einer der Kategorien einsortiert werden konnten, es demnach also nicht genügend Kategorien gab, um alle Aufstehverläufe genau einzuordnen. Des Weiteren wurden auch hier die Formulierungen „wenige“ („few“) im Gegensatz zu „einige“ („several“) als zu vage definiert, wodurch wiederum eine Ungenauigkeit hervorgerufen wird [162]. Das System E wiederum fiel negativ durch seine Komplexität auf, so dass es für alle Beobachter im Klinikalltag als nicht praktikabel eingestuft wurde. Viele bemerkten aber eine Verbesserung in der Anwendung nach einer gewissen Eingewöhnungszeit. Als vorteilhaft wurde die Aufnahme der „critical Events“ in dieses System angesehen.

Bei der Vorbereitung eines geeigneten Scoringsystems zur Beurteilung der Aufstehphasen in dieser Dissertationsschrift fiel die Wahl als erstes auf das System D.

Das System YT erschien aufgrund der Erkenntnisse aus der Studie von *Suthers et al.* (2011) durch das beobachtete Unvermögen viele Aufstehphasen nicht zweifelsfrei einer Kategorie zuzuordnen zu können, als zu undifferenziert. Verhaltensweisen während der Aufstehphase sind in der Regel extrem komplex

und benötigen demnach, um richtig erfasst werden zu können, eine breite Spanne an Deskriptoren. Bei der Verwendung eines simplen Systems, wie einer einfachen numerischen Skala (siehe System YT) mit wenig Auswahlmöglichkeiten, ist es fast nicht vermeidbar, dass es zur gehäuften Auswahl einiger Deskriptoren kommt, was wiederum zu nicht repräsentativen Ergebnissen führt. Das bedeutet, dass einige Aufstehphasen durch keine der möglichen Optionen repräsentiert wird, auf der anderen Seite aber einige zu mehr als einer Option passen.

Das System E erschien bereits auf den ersten Blick für den alltäglichen klinischen Gebrauch als zu komplex in der Durchführung, was sich durch die Studie von *Suthers et al.* (2011) bestätigen ließ. Zudem wurde in dem kompletten Verzicht auf die sogenannten „ästhetischen Faktoren“, wie zum Beispiel dem Verhalten der Tiere, ein Mangel hinsichtlich dieses Scoringsystems gesehen.

Bereits bei den ersten Vorversuchen unter der Anwendung des Systems von *Donaldson et al.* (2000) stellten sich jedoch einige Schwierigkeiten in seiner komplikationslosen Anwendung dar, weshalb bei einigen Punkten eine Modifikation und Ergänzung vorgenommen werden musste. Wie bereits von den Anästhesisten der Studie von *Suthers et al.* (2011) bemängelt wurde, erschien es oftmals nicht möglich, das beobachtete Verhalten der Tiere einer der vorgegebenen Kategorien eindeutig zuordnen zu können. Das lag zum Einen an der Wahl der Terminologie einiger Begriffe, wie „schwindelig“ oder „böse“ bei der Beschreibung des Verhaltens, zum Anderen aber auch in der fehlenden konkreten Definition wichtiger Verhaltensweisen. Es wurde somit nicht deutlich, wann für die Verfasser der Studie die Brustlagephase („sternal phase“) als erreicht galt oder was sie unter dem Begriff „Bewegung zur Brustlage“ („move to sternal“) exakt verstanden. Jedem Beurteiler blieb hier ein breiter Spielraum für die eigene Einschätzung, woraus sich als Folge eine hohe Inkonstanz in der inter-observer-variability ergab. Aus dem Grund der mangelnden Genauigkeit einiger verwendeter Deskriptoren, welche sich in allen drei Systemen (D, YT, E) zeigte, wurde bei der Definition der einzelnen Scores in dieser Studie großer Wert auf eine explizite Beschreibung gelegt, die möglichst wenig Spielraum für unterschiedliche Interpretationen zuließ (siehe Anhang 5). So wurde zum Beispiel unter dem Deskriptor „Versuch die Brustlage zu erreichen“ jeder erfolgreiche Versuch definiert, aus der Seitenlage heraus mit dem Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten. Die Brustlage war dann erreicht, wenn das Tier mit dem Sternum Kontakt zum Boden hatte. Zudem wurden im Gegensatz zum System D

die Verhaltensweisen des Tieres getrennt für die Seitenlage, die Brustlage und die Phase nach dem Stand betrachtet. Dadurch konnte geprüft werden, ob man aus einer zu Beginn ruhigen Seitenlage auf eine ebenso ruhige weitere Aufstehphase schließen kann. Zudem wurde mit der Ergänzung des Kriteriums der aufgetretenen „Verletzungen“ ein Kriterium integriert, das von großer Bedeutung für die Beurteilung der gesamten Aufstehphase ist. Liegt doch in der Erfassung eben solcher Verletzungen der eigentliche Sinn der genauen Beobachtung der Aufstehphase. Diesem Faktor wird in dem System D gar keine Beachtung geschenkt. Eine weitere Modifikation des Systems D wurde hinsichtlich des Kriteriums „Strength“ („Stärke“) notwendig. Es stellte sich während der Vorversuchsphase heraus, dass das Fehlen einer genauen Definition der Deskriptoren „nahezu vollständig“ („near full“) und „ein bisschen gummiartig“ („mildly rubbery“) und damit die Vorstellung, was genau damit gemeint sein könnte, die Beobachterin daran hinderte diese Scores bei der Beurteilung auszuwählen. Somit entstand hierdurch eine unfreiwillige Häufung der übrigen Deskriptoren, ohne dass diese in jedem Fall den Beobachtungen entsprachen. Eine Modifikation dieses Kriteriums musste demnach erfolgen. Dies geschah in der Weise, dass einige der Deskriptoren, die in der Kategorie „Stärke“ („Strength“) vertreten waren, in die Kategorie „Aufstehbewegung“ integriert wurden und die Kategorie „Stärke“ an sich gestrichen wurde. Dieses Vorgehen ist insofern naheliegend, als das einige Anzeichen für eine noch fehlende Stärke des Tieres, wie zum Beispiel die hundesitzige Stellung, ohnehin während der Aufstehphase dem Beobachter am ehesten auffällt.

Ebenso wie im System D wurde eine unterschiedlich starke Gewichtung der einzelnen Kriterien vorgenommen. Dies war aufgrund der Tatsache notwendig, dass einige Kriterien eine höhere Gefahr für das Auftreten von Verletzungen bereithalten als andere.

Die vorgenommene Gewichtung der Kriterien unterlag, wie auch beim System D, einer subjektiven Einschätzung der Wichtigkeit der einzelnen Faktoren. Hierbei kann natürlich bemängelt werden, dass die Einteilung der Gewichtungsfaktoren von anderen Beobachtern durchaus als falsch betrachtet werden könnte. Aufgrund der Tatsache, dass es nach bisherigem Kenntnisstand der Verfasserin dieser Dissertation, jedoch keine Studien gibt, die sich mit dem Gefahrenpotenzial der unterschiedlichen Phasen einer Erholungszeit von Pferden nach einer Allgemeinanästhesie befasst haben und diese auch mit Zahlen (Prozenten)

gedeutet haben, ist nur diese subjektive Einschätzung möglich. Eine Objektivierung dieser Gewichtung sollte durch Studien genauer analysiert werden, die sich mit der Identifikation der jeweiligen tatsächlichen Risiken der unterschiedlichen Phasen einer Aufstehphase befassen. Dies müsste, um eine genügend große Patientenzahl für verlässliche Aussagen zu bekommen, eine groß angelegte, retrospektive Studie sein.

Des Weiteren kann auch das hier verwendete System als für den klinischen Alltag zu komplex kritisiert werden. Die Möglichkeit der nachträglichen videogestützten Auswertung der Aufstehphasen, wie es in dieser Studie der Fall war, ist für den Praxisalltag kaum anwendbar. Die Tauglichkeit und Anwendbarkeit des Systems für wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit dem Thema der Aufstehbeurteilung von Pferden beschäftigen, sollte gerade auch hinsichtlich einer geringen „interobserver-variability“ in der Zukunft in weiteren Studien getestet werden. So hätte mehr als ein Beurteiler die Ergebnisse dieser Studie eventuell verändern oder aber bestärken können. Interessant könnte ebenso der Vergleich dieses Systems mit den zuvor vorgestellten, bisher verwendeten Scoringsystemen sein.

Zur objektiven Beurteilung der Aufstehphase von Pferden, die zweifelsohne die entscheidende Nahtstelle der Pferdenarkose darstellt, sind noch weitere Studien und Kenntnisgewinne nötig, um sich vielleicht einmal auf ein einheitlich anerkanntes Scoringssystem einigen zu können. Dies wäre gerade für die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien von großem Vorteil.

1. Diskussion der Ergebnisse des präsedativen Temperaments

Mit der Beurteilung des präsedativen Temperaments der Tiere sollte der allgemeine Charakter und das Temperament eines jeden Pferdes beurteilt werden. Dies diene vor allem dazu, von Natur aus unruhige Tiere zu erfassen und den Einfluss dieser Charaktereigenschaft auf die Ablegephase und auch die später folgende Aufstehphase zu beurteilen. Bei Pferden mit unruhigem Charakter muss die Dosierung eines Sedationsmittels eher an der oberen Grenze gewählt werden, um eine vergleichbar tiefe Sedierung zu erreichen. Die Beurteilung des präsedativen Temperaments diene vor allem dazu, solche Pferde zu identifizieren, die unter Umständen nicht aufgrund einer unzureichenden Sedationswirkung, sondern aufgrund einer ihrem Temperament entsprechend zu niedrig gewählten Dosierung des Sedationsmittels, ein unruhiges Verhalten während der Ablege- oder Aufstehphase zeigten.

Die zwei Fälle, in denen sich die Pferde als „hektisch und widersetzlich“ präsentierten, konnten auf eine wahrscheinlich mangelnde Sozialisierung der Tiere zurückgeführt werden, da bereits die Besitzer über Dominanz- und Ungehorsamkeitsprobleme bei ihren Jungpferden (fünf und sechs Jahre) berichtet hatten. Das „unkooperative“ oder „ängstliche mit Abwehrbewegungen“ aufgetretene Verhalten konnte nur in einem Fall auf das noch junge Alter (drei Jahre) und die damit fehlende Gewöhnung an den menschlichen Kontakt zurückgeführt werden. So muss in den übrigen Fällen davon ausgegangen werden, dass die Pferde der Kombination aus ungewohnter Umgebung und der ebenso ungewohnten Durchführung einer Allgemeinuntersuchung mit Skepsis, Abwehr und unkooperativem Verhalten begegneten oder sie vom Typ her einen unruhigen Charakter besaßen.

2. Diskussion der Ergebnisse der Sedationsphase

Mit der Beurteilung der „Reaktion auf die Sedation“ erfolgte eine skalierte Darstellung der Wirkung des Sedationsmittels auf jedes Tier. Anhand der vom Hersteller der Medikamente festgelegten Dosierungen konnte eine auf der Basis des Gewichts der Tiere vergleichbare Menge an Sedationsmitteln verabreicht werden. Dies geschah, um eine unterschiedliche Wirkstärke der einen oder anderen Sedationskombination nur aufgrund eines unruhigeren Temperaments des

Patienten auszuschließen. Durch die präsedative Erfassung des Temperaments der Pferde konnte ein direkter Zusammenhang zwischen einer möglichen ungenügenden Sedierungstiefe aufgrund eines unruhigen Grundcharakters gezogen werden. Mit 31 Tieren in der Butorphanolgruppe, die eine sehr gute Reaktion auf die Sedation zeigten, im Gegensatz zu 19 Tieren in der Levomethadongruppe, konnte für dieses Kriterium bereits ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ebenso in dem Score „Sedierung ungenügend, Nachsedierung erforderlich“ waren in der Levomethadongruppe deutlich mehr Tiere vertreten (sechs Tiere der Levomethadongruppe zu einem Tier in der Butorphanolgruppe). Dieser Trend wird durch die Tatsache, dass in der Levomethadongruppe insgesamt drei Tiere weniger vorhanden waren, noch verstärkt.

In den insgesamt sieben Fällen, in denen die Sedierung als „ungenügend“ erachtet wurde, ließen sich die Tiere nicht in der Weise an den abkippbaren Operationstisch heranführen, dass es möglich erschien, ihnen die Bauchgurte umzulegen. In diesen Fällen wurde jeweils mit der Hälfte der zuvor verwendeten Xylazindosis nachsediert. Daraufhin vertiefte sich die Sedation der Tiere soweit, dass alle sieben Pferde am Tisch abgelegt werden konnten. Bei einem Pferd aus der Butorphanolgruppe (20 Jahre, ruhiges Temperament) war selbst nach der Nachdosierung das Ablegen am Tisch nicht möglich, da es sich nicht nah genug an den Tisch führen ließ und das Anlegen der Bauchgurte nicht akzeptierte. Das Tier musste unter Unterstützung mit Seilen am Kopf in der Aufwachbox abgelegt werden. Da dieses Pferd in der präsedativen Beobachtung des Temperaments als „ruhig“ eingestuft wurde, muss hier von einer ungenügenden Sedierung des Tieres ausgegangen werden. Die Singularität dieses Falls lässt jedoch keinen Schluss auf eine allgemein schlechtere Sedierung durch Butorphanol zu. Sie muss als individuelle Reaktion auf die Sedationskombination gedeutet werden.

Insgesamt lässt sich für das Kriterium „Reaktion auf die Sedation“ anhand der durchgeführten Studie die These aufstellen, dass die Pferde mit der Xylazin-Butorphanolsedation eine bessere Reaktion auf die Sedation aufweisen.

Unter dem Aspekt einer sicheren und wirkungsvollen Sedation als Voraussetzung für eine ruhige und gefahrenminimierte Ablegephase schneidet die Kombination von Xylazin mit Butorphanol besser ab als die mit Xylazin und Levomethadon.

Der „Grad der postsedativen Ataxie“ kann als weiteres Kriterium für die erreichte

Sedationstiefe gesehen werden. Es ist bekannt, dass die muskelrelaxierende Wirkung, ein Effekt der Sedierung, beim Pferd zu unterschiedlich starken Ataxien führen kann [27]. Der Grad der Ataxie konnte für Alpha₂-Agonisten als proportional zur Tiefe der Sedierung dargestellt werden [27]. Zudem konnte bei der Opioidanwendung in anderen Studien, speziell auch beim Butorphanol, beim Pferd eine erhöhte Motilität und Ataxieausprägung beobachtet werden [142, 143]. Somit kann in der tendenziell stärkeren Ataxie, die nach der Gabe der Xylazin-Butorphanolkombination festgestellt werden konnte, zum einen wiederum der Schluss einer tieferen Sedierung der Tiere durch diese Kombination gezogen werden, zum anderen wird hier aber auch die bereits bekannte Ataxieausprägung durch das Butorphanol bestätigt. Da für dieses Kriterium anhand der durchgeführten Untersuchungen statistisch noch kein Unterschied festgestellt werden konnte, bedarf es der weiteren Beobachtung dieser Sachlage in zukünftigen Sedationen.

3. Diskussion der Ergebnisse der Ablegephase

Mit dem Kriterium „Verhalten des Tieres während der Ablegephase“ wurde ein Vorgang der Ablegephase mit in die Studie integriert, der für alle Beteiligten ein hohes Verletzungsrisiko trägt. Die Verlässlichkeit der ausgewählten präoperativen Sedation spielt gerade in diesem Vorgang eine sehr große, wenn nicht sogar die entscheidendste Rolle. Nicht nur das Pferd kann sich durch plötzlich entstehende Panikreaktionen verletzen, auch für das beteiligte Personal besteht hierbei ein nicht zu unterschätzendes Risiko für schwere Verletzungen durch das Tier. Versucht das Pferd sich plötzlich durch panisches Galoppieren oder Strampeln aus den Bauchgurten zu befreien, ist es oft sehr schwer sich dem Tier überhaupt noch zu nähern, ohne dabei verletzt zu werden. Somit muss für ein ruhiges und verletzungsreduziertes Ablegen die Sedation des Tieres sicher und stabil sein.

Von den vier Fällen, in denen die Kategorie „panisch, galoppiert“ in der Gruppe mit Butorphanol auftrat, war ein Pferd dabei, das zuvor bereits eine ungenügende Sedierung aufwies und damit eine Nachsedierung benötigte. Hier wurde unter Umständen die daraufhin vermeintlich bessere Sedierung des Tieres falsch eingeschätzt, da sich sein Verhalten im weiteren Verlauf des Ablegens als panisch erwies. Bei den anderen Fällen wiederum konnte zuvor eine gute Sedation (Score 2) verzeichnet werden. Ebenso verhielt es sich mit dem einen Tier in der

Levomethadongruppe.

Das geringfügig häufigere Auftreten des unerwünschten Verhaltens „panisch galoppiert“ in der Butorphanolgruppe (keine statistische Signifikanz) steht im Gegensatz zu dem zuvor statistisch signifikant tieferen Sedierungsgrad, der in dieser Gruppe beobachtet werden konnte. Trotz dieser vier Ausreißer in der Butorphanolgruppe zeigten in dieser Gruppe auch bei diesem Kriterium mehr Tiere ein „ruhiges und sanftes Verhalten“, was sich wiederum mit der zuvor besseren Sedierung durch diese Sedationskombination bestätigen lässt.

Vermutlich war das panische Verhalten der vier Tiere Zufall. Diese Vermutung müsste in folgenden Studien weitergehend beobachtet werden, um eine sichere und statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Insgesamt betrachtet ist die Anzahl der Tiere mit einem „hektisch, strampelnden“ oder „panisch, galoppierenden“ Verhalten mit 16 von 67 Tieren (23,8 %) sehr hoch, bedenkt man die große potentielle Gefahr, die von solch einem Verhalten ausgeht. Es stellt sich die Frage, ob die Tiere durch die vom Hersteller empfohlene Dosierung der Sedativa oft nicht tief genug sediert waren oder, ob der ruhige und besonnene Umgang mit den Tieren während der Ablegephase nicht zu jeder Zeit gegeben war. Da es sich sowohl bei den Tierärzten, als auch bei den Pflegern im Operationsraum um erfahrenes Personal handelt, dürfte dem letztgenannten Grund eine untergeordnete Rolle zukommen. Die Tatsache, dass durch die Kombination von Alpha₂-Agonisten mit einem Opioid der plötzliche Durchbruch der Alpha₂-Sedierung eigentlich verhindert werden soll, lässt die Vermutung zu, dass diese Sedationsvertiefung nicht in jedem Fall zuverlässig bestand.

Durch die Beobachtung des Auftretens von zum Teil extremen Exzitationen am Kopf bis hin zum ganzen Körper nach dem Ablegen der Tiere, wurde dieses Kriterium nachträglich mit in die Studie integriert. Somit fehlt diese Beurteilung bei jeweils vier Tieren beider Gruppen.

Die Exzitationen zeigten sich durchweg am Kopf, wobei es Fälle gab, bei denen mit der Intubation und der korrekten Lagerung des Tieres gewartet werden musste, bis das Guaifenesin seine volle Wirkung entfalten konnte und die Pferde ruhiger lagen. Diese, den Ablauf der Operationsvorbereitung behindernden Exzitationen wurden als extrem unangenehm von den beteiligten Tierärzten empfunden, weshalb diesem Kriterium bei der Berechnung des „Gesamt-Induktionsindex“ auch mit 15 % eine relativ starke Gewichtung zukam. Nicht nur,

dass dadurch die Narkoseaufrechterhaltung durch das Inhalationsgas verzögert fortgeführt werden konnte, auch das Anbringen der Instrumente zur Narkoseüberwachung konnte in manchen Fällen erst später erfolgen. Hierdurch wiederum konnte der Patient während dieser Zeit nicht optimal überwacht werden.

Für dieses Kriterium konnte sowohl klinisch, als auch in der später folgenden statistischen Auswertung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Butorphanolgruppe trat dieses Verhalten bei 91 % der erfassten Tiere auf, während es bei der Levomethadongruppe nur 9 % waren.

Dieser deutliche Unterschied erscheint bei erster Betrachtung gerade hinsichtlich der zuvor festgestellten besseren Sedierung der Patienten durch die Butorphanolgruppe als nicht schlüssig. Würde man doch durch eine tiefere Sedierung auch eine ruhige Seitenlage nach der Narkoseeinleitung erwarten.

Das Auftreten von Ataxien und Muskelzuckungen wurde hingegen bereits von *Clarke et al.* (1988) nach der Sedierung von Pferden mit Detomidin (10 µg/kg KGW) und Butorphanol [166] sowie von *Kalpravidh et al.* (1984) bei der Gabe von unterschiedlich hohen Dosen an Butorphanol beobachtet [143]. Auch *Robertson et al.* (1981) konnten diese Nebenwirkungen des Butorphanols bei ihrer Studie zu kardiopulmonären Effekten des Butorphanols beim Pferd feststellen [142]. Bei Ponys führte die Gabe von 50 µg/kg zu den gleichen Effekten (*Nolan et al.* (1994)). Sie vermuteten, dass die Ursache hierfür in der Aktivierung der µ-Opioidrezeptoren liegt [167].

Kalpravidh et al. (1984) hingegen sehen die Ursache für die gestiegene motorische Aktivität Dopamin induziert [143]. In einer Studie an Katzen, in der die Rolle von zentral dopaminergen Rezeptoren genauer untersucht wurde, konnte nach einer Morphingabe das Auftreten eines manischen Verhaltens festgestellt werden. Dies konnte durch die vorherige Gabe von Substanzen, die Dopamin im ZNS abbauen (z.B. Reserpin, Tetrabenazin), oder solchen Stoffen, die zentral dopaminerge Rezeptoren blockieren (Haloperidol, Chlorpromazin), antagonisiert werden [168]. Dopamin ist der unmittelbare Vorläufer von Norepinephrin. In bestimmten Teilen des Gehirns stoppt die Katecholaminsynthese beim Dopamin und dieses Amin wird dann als synaptischer Transmitter sekretiert [143]. Viele dopaminerge Neurone haben ihre Zellkörper im Mittelhirn (Mesencephalon). Sie sind im nigrostriatalen System lokalisiert, welches als neurale Leitungsbahn die Substantia nigra mit dem Striatum verbindet [169]. Es ist eines der vier

Hauptleitungsbahnen für Dopamin im Gehirn und speziell für die motorische Funktion zuständig [169]. Somit könnte die Verbindung zwischen einer Butorphanol induzierten Dopaminwirkung im Gehirn und der damit verbundenen motorischen Aktivierung eine mögliche Erklärung für das gesteigerte Auftreten von Muskelzuckungen sein.

Es bedarf weiterer Untersuchungen auf diesem Gebiet, um die vollständige Klärung des Auftretens dieser Exzitationen nach Butorphanolgabe komplett verstehen zu können.

Bezüglich des errechneten „Gesamt-Induktionsindex“ konnte eine insgesamt schlechtere Induktionsphase für die Butorphanolgruppe festgestellt werden. Dies ist durch die extrem negative Beeinflussung des Gesamtergebnisses durch das Kriterium „Exzitationen“ nach dem Ablegen begründet. Da dieses Verhalten bei 91 % der Tiere der Butorphanolgruppe auftrat, bewirkt dies, trotz der signifikant besseren Reaktion der Tiere auf die Sedation, den höheren Gesamtindex dieser Gruppe. Bei geringfügiger Gewichtung des Kriteriums „Exzitationen“ würde sich das Ergebnis zu Gunsten der Butorphanolgruppe verschieben. Da dieses Verhalten aber von allen Beteiligten als extrem unangenehm empfunden wurde und es das Weiterführen der Operationsvorbereitung zum Teil stark beeinträchtigte, wird die Gewichtung mit 15 % als angemessen empfunden.

4. Diskussion der Ergebnisse der Narkosephase

Obwohl die Narkosephase an sich nicht Gegenstand dieser Studie sein sollte, wurden doch mögliche Zwischenfälle wie Blutdruckabfälle, Atemaussetzer, Herzkreislaufprobleme sowie ihre medikamentelle Therapie notiert. Zudem gelang es, die Narkosezeiten exakt zu erfassen. Beides war notwendig, da hinreichend bekannt ist, dass gerade Sauerstoffunterversorgung des Gewebes, die bereits während der Narkose bestehen, negative Auswirkungen auf die Aufstehphase haben können [48-53] und eine verlängerte Narkosedauer negativ mit dem Ausgang der Aufstehphase korreliert ist [39] (siehe 3.3. Probleme während der Erholungsphase, Myopathien, Schock).

Da nur bei einem Tier der medikamentelle Eingriff zur Behandlung eines zu niedrigen Blutdrucks notwendig war, scheinen die beiden Sedationskombinationen keinen weiteren direkt bemerkbaren Einfluss auf den Verlauf der Aufrechterhaltung der Narkose zu haben. Abweichende gemessene

Blutgaswerte oder sonstige Verschiebungen in den Blutwerten während der Narkose können durch diese Studie allerdings nicht ausgeschlossen werden. Eine retrospektive Studie von *Hofmeister et al.* (2008) konnte keinen Einfluss des Butorphanols auf die Herzrate und den arteriellen Blutdruck während einer Isoflurannarkose feststellen [170]. Es wurde aber deutlich, dass die Sedation und Analgesie durch die Butorphanoladministration erhöht werden kann [170]. In einer Studie von *Hopster et al.* (2008) konnte ein tendenziell höherer mittlerer Blutdruck bei Pferden, denen neben der Detomidinsedierung noch Butorphanol gegeben wurde, im Vergleich zu Tieren, die ausschließlich Detomidin erhalten hatten, festgestellt werden. Hinsichtlich der Herzfrequenz, Atemfrequenz und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Zudem zeigte sich ein isofluraneinsparender Effekt in der Detomidin- Butorphanolgruppe [171].

5. Diskussion der Ergebnisse der Aufstehphase

Ein Unterschied in der Geschwindigkeit, mit der die Pferde der beiden Gruppen ihr Bewusstsein direkt nach Beendigung der Narkose wieder erlangten, konnte nicht festgestellt werden. In beiden Gruppen war das Auftreten eines Lidreflexes bei der deutlichen Mehrheit der Tiere nicht vorhanden, als sie in der Aufwachbox abgelegt wurden. Dies lässt darauf schließen, dass die Aufrechterhaltung der Narkose mit dem Isofluran-Sauerstoff-Gemisch lange genug fortgeführt wurde, um ein vorzeitiges Erwachen der Pferde (z.B. auf dem Wagen) zu verhindern.

Im Vergleich des „Verhaltens in Seitenlage“ konnte ein deutlich vermehrtes Vorkommen des „Ruderns“ in der Levomethadongruppe, bei gleichzeitig weniger Tieren in dieser Gruppe, die „entspannt und ruhig“ lagen, festgestellt werden. Dies war statistisch jedoch nicht signifikant. Durch eine größere Anzahl an Tieren könnte dieser Unterschied eventuell auch statistisch nachweisbar gemacht werden. Eine Ursache für das unruhigere Verhalten in Seitenlage der Tiere mit der Levomethadonkombination kann bisher nicht erkannt werden.

Die klinische Relevanz liegt bei diesem Kriterium eindeutig in der Möglichkeit des Auftretens von Verletzungen, die sich das Pferd bei exzessivem Rudern zuziehen könnte. Neben Verletzungen an den Beinen durch starkes Treten gegen die Boxenwände, besteht auch in der Selbstverletzung des Tieres durch die

unkoordiniert rudernden Beine eine nicht zu unterschätzende Gefahr. Zudem kann es zu Erschöpfungszuständen des Pferdes kommen, wenn es aufgrund der hohen Muskelarbeit bereits zu Beginn der Aufstehphase viel Energie verbraucht. Diese könnte ihm im weiteren Verlauf der Erholungsphase von der Narkose fehlen, wodurch sich wiederum die Gefahr des Festliegens erhöht. Eine ruhige und entspannte Seitenlage ist demnach immer als optimal zu betrachten.

Die „Anzahl der Phasen in Seitenlage“ ist ein weiteres Kriterium, das zur Beurteilung der Seitenlage diene. Durch das Erfassen der Anzahl dieser Phasen konnte sich ein Überblick darüber verschafft werden, wie oft das Tier sich aus der Seitenlage heraus in eine andere Körperposition (Brustlage oder sogar Stand) begab, in dieser aber nicht verblieb. Mit jeder Bewegung aus der Seitenlage in eine andere Körperhaltung, ohne dass diese dann auch beibehalten werden kann, steigt die Gefahr für das Auftreten von Verletzungen. Demnach kann der folgende Grundsatz aufgestellt werden: „Je weniger Phasen in Seitenlage, desto weniger erfolglose Versuche werden unternommen, um sich aus dieser Lage herauszubehalten und desto geringer ist auch die Chance für das Auftreten von Verletzungen.“ Da die Mehrzahl der Tiere beider Gruppen nur ein bis zwei Phasen in Seitenlage aufwies, konnte für dieses Kriterium kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Demnach unterscheiden sich die Aufstehphasen zwischen den beiden Sedationskombinationen hinsichtlich der Gefahr, dass sich die Pferde während des Versuchs die Seitenlage zu verlassen, verletzen, nicht signifikant.

Diese Aussage wird auch durch die Ergebnisse zusätzlich gestützt, die sich aus dem Kriterium „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“ ergeben haben. Auch hier konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die weitaus meisten Tiere der beiden Gruppen zeigten das erwünschte Verhalten „planmäßig, methodisch“. In jeweils fünf Fällen erreichten die Pferde die Brustlage durch „stürmisches Überrollen über den Bauch“. Da hierbei ein hohes Verletzungsrisiko sowohl für die Gliedmaßen, als auch für den Kopf des Tieres, der nach dem Überrollen leicht gegen den Boden geschleudert werden kann, besteht, ist dieses Verhalten als unerwünscht zu betrachten. Vier von den fünf Tieren, die dieses Verhalten in der Butorphanolgruppe zeigten, verhielten sich in der darauffolgenden Brustlage ebenfalls hektisch, benötigten mehrfache, unkoordinierte Versuche, um die Brustlage zu erreichen und überschlugen sich in dem Versuch den Stand zu erreichen. In der

Levomethadongruppe zeigten zwei der fünf Tiere ein hektisches Verhalten in Brustlage, drei von ihnen benötigten mehrfache unkoordinierte Versuche die Brustlage zu erreichen und zwei Tiere überschlugen sich beim Aufstehversuch. Daraus lässt sich ableiten, dass eine stürmische Bewegung zum Erreichen der Brustlage ein erster Hinweis für eine spätere ebenfalls schlechte Aufstehphase sein kann.

Mit dem Kriterium „Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen“ wurde eine wichtige Beurteilungsmöglichkeit zur Gefahr des Auftretens von Verletzungen geschaffen. Wie bereits erwähnt, kann dabei jedem durchgeführten Versuch die gleich hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Verletzung zugesprochen werden, woraus sich die These ergibt, dass eine steigende Anzahl an Versuchen auch die Verletzungsgefahr steigen lässt. Somit ist in dem häufigeren Auftreten von >4 Versuchen die Brustlage zu erreichen in der Butorphanolgruppe ein auch statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sedationskombinationen nachweisbar gewesen. Der Kombination mit Butorphanol ist hinsichtlich dieses Kriteriums aufgrund der potenziell höheren Gefahr des Auftretens von Verletzungen eine negative Beeinflussung der Aufstehphase zuzuschreiben. Der Grund für wiederholte Versuche, die Brustlage zu erreichen kann als Anzeichen einer noch fehlenden Koordination gesehen werden. Die Tiere schaffen es zwar sich mit Schwung in die Brustlage zu drehen, können dann aber diesen Schwung nicht abfangen und kugeln über den Bauch auf die andere Seite. Es liegt die Vermutung nahe, dass auch hier die gesteigerte motorische Aktivität, die durch das Butorphanol ausgelöst wird, das Pferd bei noch fehlender Koordination dazu veranlasst, einen Versuch zu unternehmen die Brustlage zu erreichen. Die Beine werden demnach ohne die zugehörige Kontrolle des Bewusstseins bewegt, was zu vermehrtem „wieder Umfallen“ und somit zu einer hohen Anzahl an Versuchen, die Brustlage zu erreichen führt.

Im „Verhalten in Brustlage“ konnte zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, das unerwünscht „hektische“ Verhalten wurde hier aber, wie bereits erwähnt, vor allem durch Tiere der Butorphanolgruppe gezeigt. Um einen statistisch ebenfalls signifikanten Unterschied feststellen zu können, müssten hier weitere Tiere in die Untersuchung einbezogen werden. Die entstehende Hektik der Tiere lässt sich durch Unsicherheit erklären, der sich das Fluchttier Pferd bei wiederholten erfolglosen Versuchen sich aufzurichten ausgesetzt fühlen muss.

Für die „Dauer der Brustlage“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Tiere der Butorphanolgruppe zeigten deutlich häufiger eine „normale Dauer“, während es in der Levomethadongruppe zu einer Häufung der „nicht existenten“ Brustlage kam.

Es gibt in der Fachwelt der Pferdeanästhesie nach bisherigem Kenntnisstand keine allgemeine Übereinkunft darüber, wie lang eine optimale Brustlagephase dauern sollte. Nicht zuletzt wird dies auch durch zahlreiche Faktoren wie Narkosedauer, Art des Narkosegases und durchgeführter Operation beeinflusst und erschwert somit die Festlegung von allgemein gültigen Werten. *Donaldson et al.* (2000) beschrieben in ihrer Studie zum Vergleich der Aufstehphasen nach Halothan- oder Isoflurannarkosen die Beobachtung, dass viele Pferde leicht von der Seitenlage zum Stand kamen, ohne dabei eine weiter erwähnenswerte Pause in Brustlage einlegen zu müssen. Aus diesem Grund bewerteten sie in ihrer Studie eine nicht existente Brustlagenphase mit einem positiveren Score als eine verlängerte von >20 Minuten [2]. Diese Ansicht kann nach den in dieser Studie gemachten Beobachtungen nicht geteilt werden. Sowohl von den 19 Tieren der Levomethadongruppe, die keine existente Brustlage aufwiesen, als auch von den 15 Pferden in der Butorphanolgruppe, zeigten neun bzw. acht nach dem Erreichen des Standes starkes Schwanken oder fielen sogar erneut wieder um. Dies zeigt deutlich, dass eine gewisse Phase in Brustlage dem Tier die Möglichkeit verschafft die inhalativen Narkosegase abzuatmen und somit in einer relativ sichereren Position die Koordination wiederzuerlangen, die es zum Aufstehen benötigt. *Bettschart-Wolfensberger* (2006) postuliert eine Dauer von 10 bis 20 Minuten in Brustlage als optimal, bevor das Tier einen Aufstehversuch starten sollte [28]. Aufgrund dieser sehr stark voneinander abweichenden Angaben zur optimalen Dauer der Brustlage wurde in dieser Studie eine „normale Dauer“ mit fünf bis 20 Minuten festgelegt. Die Erlangung der Brustlage ist mit der Wiederherstellung eines normalen Atmungsbildes verbunden, was wiederum zu einer steigenden Oxygenierung des Gewebes führt [31]. Zudem reduziert es die Gefahr von Ventilations- und Perfusionsstörungen in den Lungen.

Diese Untersuchung zeigt, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Dauer der Brustlage zwischen den beiden Gruppen gab. Während in der Butorphanolgruppe mehr Tiere eine normale Dauer (5 bis 20 Minuten) in der Brustlage verblieben, zeigten in der Levomethadongruppe mehr Tiere eine verkürzte Brustlagephase von <5 Minuten. Wie bereits ausgeführt, bedeutete eine

verkürzte Dauer der Brustlage sehr häufig auch eine schlechte Koordination im darauffolgenden Stand, die nicht selten mit dem erneuten Niedersturz des Tieres verbunden war.

Es stellt sich die Frage, warum die Tiere mit der Butorphanolsedierung im Schnitt eine längere Brustlagephase aufwiesen als die Tiere in der Levomethadongruppe. Die naheliegende Erklärung hierfür wäre eine länger anhaltende Sedierung durch das Butorphanol. Die Angaben der Halbwertszeiten von Butorphanol im Pferd sind sehr unterschiedlich. *Löscher et al.* (2010) geben für das Pferd eine „terminale Halbwertszeit von unter einer Stunde“ an, wobei „99 % der i.v. verabreichten Dosis durchschnittlich in weniger als 5 Stunden eliminiert“ werden [172]. *Sellon et al.* (2001) hingegen gaben in einer Studie eine durch Chromatografie (high-performance liquid chromatography) bestimmte Eliminationshalbwertszeit von 44,37 Minuten an [173]. Diese Zeit korrigierten sie 2008 unter der Verwendung einer noch sensibleren Chromatographiemethode mit 7,8 Stunden deutlich nach oben, wobei eine relevante Plasmakonzentration von 10 ng/ml nur für ca. drei Stunden nachgewiesen werden konnte [141]. Bei Fohlen konnten *Arguedas et al.* (2008) eine terminale Halbwertszeit von 2,1 Stunden nach einer IV-Injektion bestimmen [174]. Bereits durch diese Aufstellung der stark unterschiedlichen Halbwertszeiten wird deutlich, wie breit gefächert die bisherigen Erkenntnisse und Ergebnisse liegen. Dennoch kann mit Sicherheit festgehalten werden, dass zum Zeitpunkt des ersten Aufstehversuchs, der im Mittel 12 Minuten nach der Ablage in der Aufwachbox erfolgte, eine ausreichend hohe Konzentration an Butorphanol im Tier vorhanden gewesen sein musste. Addiert man nämlich diese 12 Minuten auf die durchschnittliche Narkosedauer von 41 Minuten auf, so kommt man auf 53 Minuten, zuzüglich ca. fünf Minuten, die benötigt wurden, um das Tier nach der präsedativen Butorphanolgabe abgelegt zu haben, ergibt dies eine Gesamtzeit von 58 Minuten. Somit wurde die minimalste Angabe der Halbwertszeit von Butorphanol von einer Stunde in der Regel nicht überschritten. Das bedeutet, dass bei allen Tieren, die sich in Brustlage befanden, sicher noch die Hälfte der ursprünglichen Plasmakonzentration an Butorphanol vorhanden gewesen sein musste, so dass zumindest mit einer Restwirkung während der Brustlagephase gerechnet werden kann. Hinzu kommt noch die sedierende Wirkung des Xylazins, welches eine Halbwertszeit von 50 Minuten beim Pferd hat [175].

Für Levomethadon hingegen wird für den Hund eine Halbwertszeit von im Mittel

fünf Stunden angegeben [176]. Bei Menschen beträgt die Halbwertszeit nach oraler Aufnahme sogar 10 bis 75 Stunden, wobei für eine gleichmäßige Analgesiestärke eine Aufnahme alle 4 bis 8 Stunden angegeben wird [177]. Beim Pferd ist nach 12 Stunden kein Levomethadon mehr im Organismus nachweisbar [155].

Demnach muss von beiden Opioiden während der Brustlagephase noch eine Restwirksamkeit vorhanden gewesen sein. Die verlängerte Brustlagephase der Butorphanolgruppe lässt sich somit nur über eine stärker sedierende Wirkung des Butorphanols im Gegensatz zum Levomethadon erklären. Dies würde sich mit den Erkenntnissen aus der Phase der Präanästhesie decken. Auch hier wiesen die Tiere aus der Butorphanolgruppe eine bessere Reaktion auf die Sedation auf.

Eine andere Erklärung für die längere Brustlagephase in der Butorphanolgruppe könnte eine stärkere Inkoordination und Schwäche sein [2], die es dem Pferd erst später ermöglicht sich aus der Brustlage in den Stand zu bewegen. Diese Vermutung lässt sich auch durch die bei der Aufstehbewegung häufig beobachtete hundesitzige Stellung der Tiere in der Butorphanolgruppe weiter stützen (siehe Diskussion der „Qualität der Aufstehbewegung“).

Durch die Beurteilung der „Qualität der Aufstehbewegung“ wurde einer Phase Rechnung getragen, die hinsichtlich des zu erwartenden Verletzungsrisikos eine große Bedeutung trägt. Durch das hohe Gewicht der Tiere, welches durch unkoordinierte Bewegungen in unphysiologischer Weise auf die Gliedmaßen einwirkt, kommt es leicht zu schwerwiegenden Verletzungen wie Frakturen [11, 17]. Gerade durch das Schleudern des Körpers gegen die Wände der Aufstehbox oder ein sich Überschlagen erhöht sich diese Gefahr stark. Gewünscht wäre deshalb eine Aufstehbewegung, in der das Pferd zuerst Last auf die Vorderbeine aufnimmt, um dann mit Schwung nach vorne ebenfalls die Hinterbeine zu belasten. Diese Abfolge an Bewegungsmustern setzt ein hohes Maß an bereits wiedererlangter Koordination voraus, stellen sie doch den normalen Aufstehvorgang eines Pferdes mit vollem Bewusstsein dar. In dieser Studie konnte dieses Bewegungsmuster deutlich häufiger in der Levomethadongruppe als in der Butorphanolgruppe beobachtet werden. Dies lässt den Schluss zu, dass ein Großteil der Tiere in der Levomethadongruppe zum Zeitpunkt ihres ersten Aufstehversuches bereits eine sehr gute Koordination besaß.

Eine verlängerte Phase in der das Pferd eine hundesitzige (Vorderbeine gestreckt und Last aufnehmend, Vorderkörper in aufrechter Position, Hinterhand jedoch

weiterhin in sitzender Position) oder eine kuhartige Stellung (Hinterbeine gestreckt und Last aufnehmend, Hinterhand in aufrechter Position, Vorderhand jedoch weiterhin in sitzender Position) einnahm, kann als ein Hinweis auf noch bestehende Schwäche gedeutet werden [2]. Solange die Pferde in dieser Position verweilen ohne erfolglose Aufstehversuche zu unternehmen, kann dieses Verhalten als erwünscht bezeichnet werden. In dieser aufrechten Körperposition wird der Kreislauf bereits wieder angeregt und auch die Lunge kann sich freier entfalten. Es konnte ein leichter Trend beobachtet werden, der in der Butorphanolgruppe ein geringfügig häufigeres Auftreten dieser Verhaltensweise zeigte. Statistisch konnte dieser Unterschied nicht nachgewiesen werden.

Das koordinierte Krabbeln kann ebenso als ein Anzeichen für noch vorhandene Schwäche des Tieres gedeutet werden. Würde man demnach die beiden Kriterien „hundesitzige Stellung“ oder „kuhartige Stellung“ und „koordiniertes Krabbeln“ als Anzeichen für noch vorhandene Schwäche zusammenfassen, ergäben sich exakt gleich große Tierzahlen in den beiden Gruppen. Somit lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Dass ein Pferd, welches sich gerade von einer Allgemeinnarkose erholt, noch eine gewisse Schwäche zeigt, ist wie auch bei anderen Tieren oder dem Menschen als normal zu bezeichnen. Der Tatsache, dass es bei sonst gleichem Narkoseprotokoll bei sehr vielen Tieren der Butorphanolgruppe aber auch zum Auftreten von unkoordinierten und panischen Verhaltensweisen gekommen ist, bei denen sich das Pferd überschlug und sich somit einem extrem hohen Verletzungsrisiko aussetzte, ist besonderer Beachtung zu schenken. Die Abbildung 8 zeigt sehr deutlich eine prägnante Häufung der Fallzahlen hinsichtlich der schlechtesten beiden Scorepunkte in der Butorphanolgruppe. Die statistische Signifikanz dieses Unterschieds zur Levomethadongruppe schließt den reinen Zufall somit aus. Die Frage nach dem Grund für dieses unkoordinierte und panische Verhalten in Bezug auf das Butorphanol lässt sich nicht schlüssig und mit letzter Sicherheit erklären. Bisherige Untersuchungen konnten als Nebenwirkungen der Opioide die steigernde zentrale Stimulation feststellen, die sich beim Pferd in Vorwärtsdrang äußern kann [142], [143], [166]. Für das Butorphanol sind diese Effekte ebenso beschrieben worden. *Jaffe und Martin* (1985) machten für diese Nebenwirkungen die Effekte des Butorphanols am Sigma-Opioidrezeptor verantwortlich [178]. Es wird vermutet, dass durch die Ausschüttung von endogenen Mediatoren, vor allem den Katecholaminen, der Bewegungsdrang bedingt ist [179]. Die bereits

erwähnte dopamininduzierte Motilitätssteigerung wäre ein anderer Erklärungsansatz. In beiden Fällen könnte der vermehrte Bewegungsdrang, gepaart mit einer noch fehlenden Koordination, die Erklärung für das unkoordinierte Aufstehverhalten der Tiere sein. Es ist durchaus möglich, dass die Tiere durch die unkoordinierten Bewegungen und die daraus resultierenden erneuten Stürze in Panik verfallen. Diese These wird durch die Beobachtungen dieser Studie gestützt. Viele Pferde, die bereits zwei oder drei erfolglose Aufstehversuche mit Sturz hinter sich hatten, entwickelten im weiteren Verlauf der Aufstehphase ein hektisches oder sogar panisches Verhalten. Das Fluchttier Pferd muss sich in dieser Phase der körperlichen Inkoordination bei gleichzeitigem Fluchtwillen vor der ungewohnten Situation leicht in eine panische Lage versetzten lassen können. Genau in der Prävention dieser potentiellen Gefahr liegt die Applikation einer postanästhetischen Sedierung begründet. Sie soll dem physisch noch inkoordinierten Pferd, welches aber bereits das Bewusstsein zurückerlangt und seinem Naturell entsprechend mit Flucht auf die unangenehme Situation oder auch auf postoperative Schmerzen reagieren würde, erneut dämpfen und beruhigen [40]. Dabei wird vor allem die Gruppe der Alpha₂-Agonisten gerne zur postanästhetischen Sedierung verwendet. *Santos et al.* (2003) konnten feststellen, dass Pferde, denen in der Aufwachbox Xylazin, Romifidin oder Detomidin gegeben wurde, signifikant weniger Aufstehversuche benötigten, als solche, die nur Kochsalzlösung bekamen [40]. Dies konnte durch eine Studie von *Wagner et al.* (2008) bestätigt werden, die den Pferden nach der Isoflurannarkose für eine halbe Stunde Xylazin (20 µg/kg/Minute) und Ketamin (60 µg/kg/Minute) intravenös verabreichten und somit eine längere Dauer bis zur ersten Bewegung, bis zum ersten Aufstehversuch und bis zum erfolgreichen Stand beobachten konnten [43]. Während dieser Studie konnten jedoch, neben der Verlängerung der Aufstehphase insgesamt, keine weiteren Vorteile hinsichtlich der postsedativen Wirkung der Xylazin-Ketamin-Gabe festgestellt werden, so dass die Autoren durch diese Studie keinen Rat zum routinemäßigen Einsatz dieser Kombination geben konnten [43].

Ebenso dürfen die möglichen Nebenwirkungen der Alpha₂-Agonisten nicht außer Acht gelassen werden. *Matthews et al.* (1998) stellten bei ihrer Studie zum Vergleich der Aufstehphasen nach Sevoflurananästhesie und Isoflurananästhesie jeweils gefolgt von einer postanästhetischen Sedierung durch Xylazin bei letzterer Kombination eine gesteigerte Ataxie nach dem Erreichen des Standes fest [44].

Neben dieser Ataxie, die als eine allgemeine Nebenwirkung der Alpha₂-Agonisten zu sehen ist, können sie ebenso zu einer Kardiodepression führen. Dies kann bei einem Pferd, das sich ohnehin gerade von einer Allgemeinanästhesie erholen muss und sich noch in Seitenlage befindet, ein nicht zu unterschätzendes Risiko für das Auftreten von Zwischenfällen darstellen. *Johnston et al.* (2002) stellten in ihrer Studie zu perioperativen Todesfällen beim Pferd fest, dass mit 33 % der Herzstillstand (unter Einbeziehung des postoperativen Herzversagens) die Todesursache Nummer eins darstellte [11]. Zudem ist hinreichend bekannt, dass eine Hypotension die Entstehung von postoperativen Myopathien fördert [39], [54], [51]. *Richey et al.* (1990) führten den Hypotensions-Index ein, der sowohl die Stärke, als auch die Dauer der Hypotension beinhaltet, und zeigten, dass er signifikant mit dem Auftreten von postanästhetischen Lahmheiten korrelierte [39]. Ebenso kann eine durch Nachsedierung verlängerte Seitenlage zu schwerwiegenden postoperativen Komplikationen führen. Neben der längeren Belastung der unten liegenden Muskulatur durch das hohe Körpergewicht und der damit verbundenen Gefahr für Myopathien, ist ebenso die Entstehung einer Neuropathie und daraus hervorgehende Lähmungserscheinungen eine ernst zu nehmende Gefahr.

Um sicher nur die alleinige (Rest)wirkung des Butorphanols beziehungsweise des Levomethadons während der Aufstehphase zu beurteilen, wurde bei dieser Studie auf eine postanästhetische Sedation verzichtet. Aufgrund der ambivalenten Ergebnisse bezüglich der Vor- und Nachteile dieser postsedativen Sedierung wurde das Risiko bei dem Verzicht dieser Sedierung als angemessen bewertet.

Die statistisch signifikant höhere Anzahl an Aufstehversuchen in der Butorphanolgruppe wäre eventuell durch eine Nachsedierung der Tiere und einer dadurch bedingten längeren Seitenlage zu reduzieren gewesen. Dies sollte in weiteren Studien, in denen beiden Gruppen nach der Narkose eine gleiche Nachsedierung gegeben wird, überprüft werden.

In dieser Studie jedoch muss für die Butorphanolgruppe durch die hohe Anzahl an Aufstehversuchen eine potenziell höhere Gefahr für die Entwicklung von Verletzungen festgehalten werden. Gerade die Anzahl ≥ 4 Versuche, die in der Praxis als nicht mehr akzeptabel definiert wurde, trat in der Butorphanolgruppe deutlich häufiger auf. Hohe Zahlen an Aufstehversuchen sind direkt mit einem höheren Risiko für Verletzungen verbunden und somit für die Qualität der Aufstehphase als schlecht zu bezeichnen. Die Sedation mit der

Butorphanolkombination ist hinsichtlich dieses Kriteriums demnach im Hinblick auf die Sicherheit der Aufstehphase als schlechter zu beurteilen. Diese Beobachtung deckt sich mit der zuvor beschriebenen schlechteren Aufstehbewegung der Tiere in der Butorphanolgruppe. Es lässt sich zwischen diesen beiden Beobachtungen leicht ein Zusammenhang herstellen. Je unkoordinierter ein Pferd während seiner Aufstehversuche ist, desto mehr Versuche wird es benötigen, um endlich den sicheren Stand zu erreichen und desto höher ist sein Verletzungsrisiko.

Auch durch die tendenziell höhere Anzahl der Phasen im Stand, die sich in der Butorphanolgruppe beobachten ließen, lässt sich die gehäufte Anzahl an Aufstehversuchen der Tiere in dieser Gruppe belegen. Der Aspekt, dass diese Tiere nach bereits erfolgreichem Erlangen des Standes und dem Aufrechterhalten dieser Position für einige Minuten, wiederum hinfielen, zeigt die deutliche Inkoordination, in der sich die Tiere noch befanden. Auch hierfür könnte die durch das Butorphanol gesteigerte Motoraktivität, die sich in einem erhöhten Vorwärtsdrang der noch unkoordinierten Tiere äußert, verantwortlich gemacht werden. Dies führt bei noch fehlender Koordination zu Aufstehversuchen, bei denen die Beine ohne die dazu nötige Kontrolle durch das Bewusstsein bewegt werden.

Im „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“ konnte in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auffällig war aber, dass in beiden Gruppen sehr viele Tiere ein hektisches oder panisch/rasendes Verhalten zeigten (insgesamt 23 Tiere). Dies lässt die Vermutung zu, dass ein fluchtgetriebenes Verhalten aufgrund der unbekanntes Situation ausgelöst wird. Zudem begannen viele der sich hektisch präsentierenden Pferde mit exzessivem Wiehern und warteten auf Antwort von Pferden außerhalb der Aufwachbox. Vielleicht ein Zeichen für die Suche nach dem Schutz in der Herde.

Ein Zusammenhang zwischen Tieren mit einem hektischen oder unkooperativen Temperament vor der Narkose und einem panischen Verhalten nach der Narkose konnte weder in der Levomethadon-, noch in der Butorphanolgruppe gestellt werden. In beiden Gruppen zeigte sich jeweils nur ein Pferd sowohl vor, als auch nach der Narkose als hektisch.

Die Beurteilung der „Koordination nach dem Aufstehen“ verfolgte vor allem das Ziel, solche Tiere, die eine ungenügende Koordination und damit ein hohes Risiko für einen erneuten Sturz mit eventuell daraus resultierender Verletzung aufwiesen,

zu identifizieren. Hinsichtlich der Koordination nach dem Aufstehen konnte kein Unterschied zur Levomethadongruppe festgestellt werden. In beiden Gruppen kam jedoch die Untergruppe „Sturz“ insgesamt häufiger vor als die Untergruppe „Bewegung“. Dies deutet auf ein insgesamt schlechtes Koordinationsvermögen der Tiere nach der Allgemeinnarkose hin, ohne dass dabei ein Zusammenhang zur präanästhetischen Sedierung gestellt werden kann. Auch hier stellt sich die Frage, ob eine insgesamt bessere Koordination durch die Gabe eines postanästhetischen Sedativums hätte verbessert werden können. Die durch *Matthews et al.* (1998) [44] bemerkte gesteigerte Ataxie durch Xylazin spräche gegen diese Annahme. Eine Überprüfung durch zukünftige Studien könnte Klarheit über diesen Sachverhalt bringen.

Hinsichtlich des Kriteriums „Einknicken“ im Fesselgelenk konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieses Kriterium diene neben der Beurteilung der Koordination auch als Anzeichen für Schwäche der Tiere direkt nach dem Erlangen des Standes.

Die aufgetretenen „Verletzungen“ beschränkten sich auf kleine Hautabschürfungen durch Entlangziehen an den Wänden der Aufstehbox, die zum Teil auch bluteten, sowie kleinen Einblutungen in die Augenkammer. Das während der gesamten Untersuchungsdauer kein schwerwiegender Verletzungsfall (Paralyse, Bruch) zu verzeichnen war, liegt nicht zuletzt daran, dass das Patientengut vor der Narkose hinsichtlich möglicher postnarkotischer Probleme wegen schwerwiegender Grunderkrankungen bereits von vornherein aussortiert wurde. So wurden Tiere mit einem stark beeinträchtigten Allgemeinbefinden (Kolik oder Frakturen), deren Risiko für das Auftreten perioperativer Zwischenfälle sowieso bereits höher liegt [3] und dem mit einer assistierten Aufstehphase zu begegnen gewesen wäre, aussortiert. Zudem wurden in diese Studie keine Patienten mit hoch risikobehafteten Operationen, wie zum Beispiel Frakturversorgungen, integriert, bei denen das Risiko für eine Refrakturierung während der Aufstehphase bestanden hätte. Die ursprünglich geplante Integration von Kastrationen als eine gut standardisierte Operation wurde aus dem Grund der unterschiedlichen Lagerung der Tiere (Rückenlage) nicht mit in die Studie aufgenommen. *Johnston et al.* (1995) konnten durch ihre groß angelegten Erhebungen über perioperative Todesfälle beim Pferd ein reduziertes Risiko für perioperative Probleme feststellen, wenn die Tiere nicht in Rückenlage operiert wurden [10]. Zudem gibt es einige Fallberichte, die eine

postanästhetische hämorrhagische Myelopathie mit der Rückenlagerung von vor allem großen schweren Rassen in Verbindung bringen [180], [181]. Allen Tieren dieser Studien war gemein, dass sie jung, schnell wachsend und in Rückenlage gelagert operiert wurden, woraufhin sie eine Paralyse der Beckengliedmaße aufgrund starker Blutungen in das Rückenmark, meistens im Thoraxbereich, aufwiesen. *Schatzmann et al.* (1979) spekulierten, dass es durch eine geänderte Hämodynamik aufgrund der Rückenlage und die zusätzliche Abnahme des Blutdrucks aufgrund einer Halothananästhesie zu einer venösen Stauung im Bereich des paravertebralen- und des venösen Sinussystems kommt, welche in einem hypoxischen Venenschaden endet [181]. Mit der Rückverlagerung des Pferdes in die Seitenlage nach der Operation und den damit verbundenen Änderungen der Durchblutung kommt es zu massiven Hämorrhagien im Rückenmark und den Leptomeningen. *Schatzman et al.* (1979) spekulierten weiterhin, dass die Vaskularisation des Rückenmarks bei den jungen Tieren eventuell noch nicht in der Lage ist, die steigenden hämodynamischen Anforderungen, die mit einer Anästhesie und der Rückenlagerung einhergehen, zu verkraften [181]. Auch wenn es bisher nur wenige Berichte über eine gesicherte Diagnose „postanästhetischer Myelopathie“ beim Pferd gibt, ist sie dennoch eine nicht zu unterschätzende Komplikation. Tritt sie doch vor allem bei jungen gesunden Pferden auf, die häufig nur wegen Routineeingriffen wie einer Kastration, Arthroskopie, Laparotomie oder Umbilikalhernienversorgung in Narkose gelegt werden. Viele Besitzer reagieren deshalb mit großem Unverständnis, wenn sie nach einem Routineeingriff mit dem Tod ihres jungen, vitalen Tieres konfrontiert werden müssen.

Somit wurde von vorneherein dem potentiellen Auftreten von schwerwiegenden Verletzungen oder Todesfällen mit dem Ausschluss prädisponierter Patientengruppen vorgebeugt.

Bezüglich der festgehaltenen Zeiten konnten außer bei der „Dauer der Brustlage“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Sedationsgruppen festgestellt werden.

Fasst man solche Kriterien zusammen, in denen Tiere der Butorphanolgruppe statistisch signifikant schlechter (Nachteil) und besser (Vorteil) abschlossen, als solche in der Levomethadongruppe, ergibt sich folgende Synopse (Tabelle 40).

Tabelle 40: Vor- und Nachteile der Butorphanolkombination und Kriterien, in denen kein Unterschied zur Levomethadongruppe bestand

	Sedationskombination Xylazin+ Butorphanol
Vorteile gegenüber Levomethadongruppe	<ul style="list-style-type: none"> - Bessere Reaktion auf Sedation - „Normale“ Dauer der Brustlage
Nachteile gegenüber Levomethadongruppe	<ul style="list-style-type: none"> - Exzitationen nach dem Ablegen - Mehr Versuche die Brustlage zu erreichen - Art der Aufstehbewegung - Mehr Aufstehversuche - tendenziell mehr Phasen im Stand - Höhere Verletzungsgefahr (berechneter „Totaler- Aufstehindex“ größer)
Kein Unterschied zur Levomethadongruppe	<ul style="list-style-type: none"> - Grad der Ataxie nach Sedierung - Verhalten des Tieres während der Ablegephase - Erhaltungsphase der Narkose - Verhalten in Seitenlage - Anzahl der Phasen in Seitenlage - Bewegung zum Erreichen der Brustlage - Verhalten in Brustlage - allgemeines Verhalten nach der Narkose - Koordination nach dem Aufstehen - Einknicken der Gliedmaßen - Verletzungen

Aus der Tabelle 40 geht hervor, dass nicht nur die Anzahl der Nachteile, die in der Butorphanolgruppe festgestellt werden konnten, die Vorteile überwiegen, sondern auch die Bedeutung der negativen Punkte bezüglich der Gefahr des Auftretens einer Verletzung eine größere ist als die der Vorteile. So waren die zum Teil starken Exzitationen der Tiere nach dem Ablegen in der Butorphanolgruppe ein den Ablauf der Operationsvorbereitung des Patienten in höchstem Maße störender und verzögernder Faktor. Durch die durchschnittlich höhere Anzahl an Versuchen die Brustlage zu erreichen und der dabei häufig stürmischen Art der Tiere, sowie den häufigeren Versuchen den Stand zu erreichen, ergibt sich für die Tiere der Butorphanolgruppe eine insgesamt höhere Gefahr sich während dieser Versuche zu verletzen.

Bei den Vorteilen, die durch diese Studie für die Butorphanolgruppe gezeigt werden konnten, sollte vor allem die bessere Reaktion auf die Sedation erneut erwähnt werden. Die Tiere zeigten sich ohne Manipulation deutlich tiefer sediert. Dass sich dadurch ein Vorteil in der Ablegephase ergeben hat, konnte diese Studie allerdings nicht zeigen. Der berechnete „Gesamt-Induktionsindex“ zeigte aufgrund der starken Ausprägung der störenden Exzitationen für die Butorphanolgruppe ebenfalls ein schlechteres Ergebnis. Die „normale“ Dauer der

Brustlage, die in der Butorphanolgruppe deutlich häufiger zu verzeichnen war, muss mit Vorsicht als „Vorteil“ interpretiert werden. Wie bereits in der Diskussion dieses Kriteriums erörtert wurde, handelt es sich bei der gewählten Definition für die „normale“ Dauer der Brustlage um Zeitangaben, die aus bisher veröffentlichter Literatur stammen, ohne dass es zum bisherigen Zeitpunkt eine Einigung auf eine optimale Dauer in Brustlage überhaupt gibt.

Dass es in einem großen Teil der erfassten Kriterien keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass es sich bei diesen Faktoren vor allem um solche handelt, die nicht unmittelbar die Gefahr des Auftretens von Verletzungen widerspiegeln. So kann eine hochgradige Ataxie nach der Sedierung zwar mit einem potentiell höheren Risiko für einen Sturz verbunden sein, kann aber ebenso auch als eine tiefere Sedation des Tieres verstanden werden. Ebenso ist eine ruhige Seitenlage zwar wünschenswerter als eine, in der Exzitationen auftreten, die Gefahr für eine Verletzung während dieser Phase ist aber, im Vergleich zu zum Beispiel mehr Aufstehversuchen, als geringer einzuschätzen.

Der berechnete „Totale Aufstehindex“ ergab für die Butorphanolgruppe ein deutlich schlechteres Ergebnis und spiegelt somit eine größere insgesamt zu erwartende Verletzungsgefahr für Tiere, die diese Sedationskombination erhielten, wider. Somit konnte sowohl durch die Prüfung signifikanter Unterschiede für jedes einzelne Kriterium, als auch durch die Berechnung eines „Gesamt-Aufstehindex“ das schlechtere Abschneiden der Xylazin- Butorphanolsedation bezüglich der Gefahr des Auftretens von Verletzungen festgestellt werden.

Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass unter den hier verwendeten klinischen Gegebenheiten eine präanästhetische Sedierung mit Xylazin und Butorphanol in einigen Beobachtungskriterien, die mit einem hohen Verletzungsrisiko verbunden sind, schlechter (das heißt mit einem höheren Verletzungsrisiko) abschnitt als die Xylazin-Levomethadonsedierung. Das fehlende Auftreten von schwerwiegenden Verletzungen während dieser Studienzeit darf nicht als positive Tatsache missverstanden werden. Wie bereits ausgeführt wurde, bestand die ausgewählte Patientengruppe ausschließlich aus Patienten mit einem geringen präanästhetischen Risiko (nur ASA 1 und ASA 2). Überträgt man die Erkenntnisse aus der Aufstehphase nach einer präanästhetischen Xylazin-Butorphanolsedierung jedoch auf Patienten mit einem

hohen präanästhetischen Risiko (Frakturversorgung, Kolik), liegt die Vermutung nahe, dass solche Pferde während der Aufstehphase deutlich größere Probleme bekommen könnten. Gerade frisch versorgte Frakturen halten den massiven Kräfteeinwirkungen, die bei jedem Aufstehversuch auf die Gliedmaße lastet, oftmals nicht stand. Häufig bedeutet eine Refrakturierung das Todesurteil des Patienten. Ebenso ist nach einer Abdomenoperation die Gefahr für eine Nahtdehiszenz umso größer, je mehr sich das Tier während der Aufstehphase unkontrolliert hin- und herbewegt.

Somit sollte die Verwendung der Xylazin-Butorphanolsedierung, wie sie in dieser Studie erfolgte, speziell für Risikopatienten nur mit größter Vorsicht verwendet werden. Die Bandbreite des klinischen Einsatzes dieser Sedationskombination ist hierdurch bereits stark eingeschränkt.

In der Frage der Sicherheit (geringes Verletzungsrisiko) einer Xylazin-Butorphanolkombination während der Ablege- und Aufstehphase muss aufgrund der vorgestellten Ergebnisse ein höheres Verletzungsrisiko für Tiere, die diese Kombination erhielten, festgehalten werden (sowohl höherer „Totaler-Induktionsindex“, als auch höherer „Totaler- Aufstehindex“). Es konnte für diese Sedationskombination sowohl hinsichtlich der Ablegephase (starke Exzitationen), als auch der Aufstehphase (mehr Versuche Brustlage zu erreichen; stürmische Aufstehbewegung; mehr Aufstehversuche; tendenziell mehr Phasen im Stand; höhere Verletzungsgefahr) Verhaltensweisen beobachtet werden, die zum einen den ungestörten Ablauf einer Operationsvorbereitung, zum anderen aber auch die Verletzungsgefahr des Pferdes während der Aufstehphase deutlich erhöhten. Somit kann zu der unvoreingenommenen Verwendung des Butorphanols als eine präanästhetische Sedationskombination, wofür es seit 2010 eine Neuzulassung besitzt, unter den hier verwendeten klinischen Bedingungen nicht geraten werden.

Wie sich eine postanästhetische Nachsedierung, zum Beispiel mit Xylazin, auf die Aufstehphase auswirken könnte, sollte in der Zukunft in weiteren Studien getestet werden. Möglicherweise können hierdurch die beobachteten negativen Verhaltensweisen der Tiere abgeschwächt oder verhindert werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel

Das Niederlegen eines Pferdes in Narkose und die Aufstehphase nach einer Narkose sind für Personal und Patient nicht ungefährlich. Die Suche nach Verbesserung dieser Anästhesiephasen durch neue Medikamente und optimale Medikamentenkombinationen ist seit jeher ein Anliegen der Pferdeanästhesie. Vor dem Hintergrund der Neuzulassung von Butorphanol für die Indikation „Präsedation vor einer Anästhesie“ beim Pferd in Kombination mit einem Alpha₂-Agonisten in Deutschland Ende 2010 sollte die Auswirkung zweier präanästhetischer Sedationsmethoden (Xylazin + Levomethadon und Xylazin + Butorphanol) auf die Ablege- sowie Aufstehphase bei Pferden, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, verglichen werden.

Studiendesign

Durch ein einfach verblindetes Studiendesign wurde aus einem Pool an Zetteln eine der beiden folgenden Sedationskombinationen blind gewählt: Butorphanol (0,05-0,1 mg/kg KGW) + Xylazin (0,5 mg/kg KGW) oder Levomethadon (0,05-0,075 mg/kg KGW) + Xylazin (0,4-0,6 mg/kg KGW), so dass der Beobachterin dieser Studie die gewählte Kombination nicht bekannt war. Um die Wirkung des Butorphanols bzw. Levomethadons nicht zu überdecken, wurde auf eine postanästhetische Sedation verzichtet.

Tiere

67 Tiere, allgemein gesunde Pferde (ASA 1, ASA 2), wurden an der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Juni 2011 bis Dezember 2011 in die Studie integriert. Bei 10 Tieren wurde eine einseitige Bulbusexstirpation und bei 57 Pferden eine einseitige Vitrektomie durchgeführt, so dass eine sehr homogene Patientengruppe hinsichtlich des zu erwartenden postoperativen Schmerzes, der Operationsdauer (Mittel: 18 Minuten) und der Narkosedauer (Mittel: 41 Minuten) vorlag.

Methode

Die Pferde wurden für die Operation entsprechend chirurgisch vorbereitet. Bereits vor und während der Sedation, des Ablegevorgangs und während der Narkose wurde das Verhalten der Tiere anhand einer Reihe von Kriterien beurteilt. Die Aufstehphase wurde über eine in der Aufstehbox installierte Kamera beobachtet

und auf einem Festplattenrekorder zur späteren genauen Auswertung aufgezeichnet. Anhand eines detaillierten Protokolls wurden neben Zeiten (Nullpunkt bis Extubation; Nullpunkt bis erste Bewegung; Dauer der Seitenlage; Nullpunkt bis erster Versuch die Brustlage zu erreichen; Nullpunkt bis Brustlage; Dauer der Brustlage; Nullpunkt bis erster Aufstehversuch; Nullpunkt bis Stand; Nullpunkt bis vollständige Koordination) auch das Verhalten der Pferde in den unterschiedlichen Phasen der Aufstehzeit anhand eines 13 Punkte umfassendes Scoringsystems, welches in Anlehnung an das von *Donaldson et al.* (2000) [2] veröffentlichte System erstellt wurde (Verhalten in Seitenlage; Anzahl der Phasen in Seitenlage; Bewegung zum Erreichen der Brustlage; Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen; Verhalten in Brustlage; Dauer der Brustlage; Beurteilung der Aufstehbewegung; Anzahl der Aufstehversuche; Anzahl der Phasen im Stand; Verhalten nach dem Erreichen des Standes; Koordination nach Erreichen des Standes; Einknicken der Gliedmaße; Verletzungen), beurteilt. Bei der Auswertung wurde neben der Berechnung eines „Totalen Induktionsindex“ sowie eines „Totalen Aufstehindex“ auch auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich jedes einzelnen betrachteten Kriteriums getestet. Die statistische Analyse erfolgte anhand des *Mann-Whitney U Tests*, des *Chi²-Tests* und des *exakten Tests nach Fisher* [159].

Ergebnisse

Die Pferde der Butorphanolgruppe zeigten für die folgenden Kriterien ein signifikant schlechteres Verhalten (höhere Verletzungsgefahr) gegenüber der Levomethadongruppe: stärkere Exzitationen nach dem Ablegen, mehr Versuche die Brustlage zu erreichen, häufiger unerwünschte Aufstehbewegungen, mehr Aufstehversuche und eine daraus resultierende insgesamt höhere Verletzungsgefahr (größerer „Totaler- Aufstehindex“). Dahingegen waren die positiven Eigenschaften der Butorphanolkombination gegenüber der Levomethadonkombination eine signifikant bessere Reaktion auf die Sedation und eine normale Dauer der Brustlage. Keine signifikanten Unterschiede konnten hinsichtlich der benötigten Zeiten (ausgenommen der Dauer der Brustlage) und der folgenden Kriterien festgestellt werden: Grad der Ataxie nach Sedierung, Verhalten des Tieres während der Ablegephase, Erhaltungsphase der Narkose, Verhalten in Seitenlage, Anzahl der Phasen in Seitenlage, Bewegung zum Erreichen der Brustlage, Verhalten in Brustlage, Anzahl der Phasen im Stand, Allgemeines Verhalten nach der Narkose, Koordination nach dem Aufstehen,

Einknicken der Gliedmaßen und dem Auftreten von Verletzungen. Neben dem höheren Wert des „Totalen-Aufstehindex“ schnitt die Butorphanolgruppe auch bei der Berechnung des „Totalen-Induktionsindex“ schlechter ab.

Fazit und klinische Relevanz

Die uneingeschränkte Verwendung von Butorphanol als Komponente einer präanästhetischen Sedation kann nicht ohne Vorbehalte empfohlen werden. Gerade hinsichtlich wichtiger, den komplikationslosen Verlauf der Ablege- und Aufstehphase betreffender Punkte muss sogar von der Verwendung bei Risikopatienten abgeraten werden. Die Verwendung dieser Kombination unter den Bedingungen dieser Studie liegt deshalb im Ermessen des jeweiligen Anästhesisten.

Ausblick

Die Frage, ob die in dieser Studie unerwünschten Verhaltensweisen, die sich in der Butorphanolgruppe nachweisen ließen, durch eine postanästhetische Nachsedierung (z.B. Xylazin) hätten verhindern lassen, wäre ein interessanter Aspekt für weitere zukünftige Studien. Zudem sollte das hier verwendete Scoringssystem in weiteren Studien auf seine „interobserver-variability“ getestet werden.

VII. SUMMARY

Objective

Laying down horses in anaesthesia and the stand-up phase after a general anaesthetic is not without danger for staff and patients. The search for improvement in these phases of anaesthesia by improved drugs and optimal drug combinations has always been a concern of horse anaesthesia. In the light of the readmission of butorphanol in Germany end of 2010 for the indication "pre sedation before anaesthesia" in horses in combination with an α_2 -agonist, the effect of two pre anaesthetic sedation methods (xylazine + levomethadone and xylazine + butorphanol) on the lay-down, as well as the stand-up phase of horses subjected to general anaesthesia should be compared.

Animals

67 healthy horses (ASA 1 and ASA 2) have been integrated in this study. They have been patients at the "Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München" between June 2011 and December 2011. Ten horses underwent a unilateral enucleation and 57 horses underwent a unilateral vitrectomy. Therefore the group of patients has been uniform concerning the expected postoperative pain as well as the duration of surgery (average: 18 minutes) and the duration of anaesthesia (average: 41 minutes).

Study design

The anaesthetist blindly chose one of the following combinations of sedation: butorphanol (0,05-0,1 mg/kg) + xylazine (0,5 mg/kg) or levomethadone 0,05-0,075 mg/kg) + xylazine (0,4-0,6 mg/kg). The observer of this study was unknown of the used sedation during the whole procedure (single blinded study).

Methods

During the sedation procedure, anaesthesia induction, anaesthesia and recovery phase the horses' behaviour was assessed using a modified scoring system of *Donaldson et al.* (2000). The recovery period was observed via a video camera system which was installed in the recovery box and digitally recorded for further detailed analysis. Times to extubation, first movement, first attempt to attain sternal recumbency, achieved sternal recumbency and the first attempt to stand as well as the time to full coordination were recorded. In addition the duration in recumbency and in sternal recumbency was observed. Beside those times the

behaviour of the horses during the different phases of recovery was assessed, using a 13 category scoring system (behaviour in recumbency, number of phases in recumbency, move to sternal, number of attempts to attain sternal recumbency, behaviour in sternal recumbency, duration of sternal recumbency, move to stand, number of attempts to stand, number of phases in standing position, behaviour in standing position, coordination after standing, knuckling of the limbs).

Besides calculating a “total induction-score” as well as a “total recovery-score” all 13 observed categories were compared for significant differences, using the *Mann-Whitney U test*, the *chi²-test* and *Fisher-test*.

Results

Horses in the butorphanol-group showed a significantly worse behaviour compared to those in the levomethadone-group in the following categories: more excitations after anaesthesia induction, more attempts to attain sternal recumbency, frequent undesirable movement to stand, more attempts to stand and therefore a higher “total- induction-score”. Whereas the positive characteristics of the butorphanol sedation have been a significant better reaction of sedation and a normal duration in sternal recumbency. No significant differences could be found concerning the different times (except time in sternal recumbency) and the following categories: degree of post sedation ataxia, behaviour during anaesthesia induction, maintenance of anaesthesia, behaviour in lateral recumbency, number of phases in lateral recumbency, move to sternal recumbency, behaviour in sternal recumbency, number of phases in standing position, overall behaviour after anaesthesia, coordination after standing, limb-knuckling and occurred injuries. Beside the higher “total recovery-score” also the “total induction- score” has been higher in the butorphanol-group.

Conclusion and clinical relevance

The quality of recovery following the sedation with xylazine and butorphanol was worse than after xylazine and levomethadone using the criteria chosen for this study. The unhesitatingly use of butorphanol as a component in the pre-anaesthetic sedation can't be advised unrestrictedly. Especially the use in critical patients, for example those with fractured limbs or horses undergoing abdominal surgery, should be well considered.

The role of a post-anaesthetic sedation (e.g. xylazine) of the recovery quality should be investigated in further studies.

Additionally the scoring system used in this study should be tested for its

interobserver-variability.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Vettorato, E., Chase-Topping, M.E. and Clutton, R.E., *A comparison of four systems for scoring recovery quality after general anaesthesia in horses*. Equine Vet J, 2010. **42**(5): p. 400-6.
2. Donaldson, L.L., et al., *The recovery of horses from inhalant anaesthesia: a comparison of halothane and isoflurane*. Vet Surg, 2000. **29**(1): p. 92-101.
3. Young, S.S. and Taylor, P.M., *Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases*. Equine Veterinary Journal, 1993. **25**(2): p. 147-151.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, *Butomidol 10 mg/ml; Injektionslösung*, 2012
5. Richter Pharma AG, *Beipackzettel Butomidol 10 mg/ml®*, 2010
6. Schatzmann, U., *Sedation und Anästhesie des Pferdes*, in *Sedation und Anästhesie des Pferdes*, U. Schatzmann, Editor. 1995, Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin: Wien. p. 224.
7. Keller, H., *Sedation und Prämedikation beim Pferd*. Der praktische Tierarzt, collegium veterinarium, 1997. **XXVII**: p. 30-33.
8. Taylor, P.M. and Clarke, K.W., *Sedation, Analgesia and Premedication*, in *Handbook of Equine Anaesthesia*. 1999, Taylor, P.M. Clarke, K.W.: W.B. Saunders. p. 15-16.
9. Brodbelt, D.C., et al., *The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2008. **35**(5): p. 365-373.

10. Johnston, G.M., et al., *Confidential inquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1) - preliminary results*. Equine Veterinary Journal, 1995. **27**(3): p. 193-200.
11. Johnston, G.M., et al., *The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2002. **29**(4): p. 159-170.
12. Ducharme, N.G., et al., *Surgical treatment of colic- results in 181 horses*. Veterinary Surgery, 1983. **12**(4): p. 206-209.
13. Muir, W.W. and Hubbell, J.A.E., *Considerations for Induction, Maintenance, and Recovery*, in *Equine Anesthesia (Monitoring and Emergency Therapy)*, W.W. Muir and J.A.E. Hubbell, Editors. 2009, Saunders Elsevier: St. Louis, Missouri. p. 381-396.
14. Gasthuys, F. and De Moor, A., *Anästhesiologie*, in *Handbuch Pferdepraxis*, O. Dietz and B. Huskamp, Editors. 2006, Enke Verlag: Stuttgart. p. 78-87.
15. Steffey, E.P., Eisele, J.H. and Baggot, J.D., *Interactions of morphine and isoflurane in horses*. American Journal of Veterinary Research, 2003. **64**(2): p. 166-175.
16. Jones, R.S., *Comparative mortality in anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia, 2001. **87**(6): p. 813-815.
17. Bidwell, L.A., Bramlage, L.R. and Rood, W.A., *Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice-a retrospective case series*. Vet Anaesth Analg, 2007. **34**(1): p. 23-30.

18. Mee, A.M., Cripps, P.J. and Jones, R.S., *A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: emergency procedures*. Veterinary Record, 1998. **142**(12): p. 307-309.
19. Pascoe, P.J., et al., *Mortality rates and associated factors in equine colic operations- a retrospective study of 341 operations*. Canadian Veterinary Journal- Revue Veterinaire Canadienne, 1983. **24**(3): p. 76-85.
20. Mair, T.S. and Smith, L.J., *Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: Short-term survival following a single laparotomy*. Equine Veterinary Journal, 2005. **37**(4): p. 296-302.
21. Proudman, C.J., et al., *Pre-operative and anaesthesia-related risk factors for mortality in equine colic cases*. Vet J, 2006. **171**(1): p. 89-97.
22. Tevik, A., *The role of anesthesia in surgical mortality in horses*. Nord Vet Med, 1983. **35**(4): p. 175-9.
23. Mee, A.M., Cripps, P.J. and Jones, R.S., *A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: elective procedures*. Vet Rec, 1998. **142**(11): p. 275-6.
24. Czupalla, I., *Evaluation des Narkoserisikos an der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München*. Dissertation, Veterinärwissenschaftliches Department der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität München, 2012
25. Muir, W. and Hubbell, J.A.E., *Anesthetic- Associated Complications*, in *Equine Anesthesia (Monitoring and Emergency Therapy)*, W. Muir and J.A.E. Hubbell, Editors. 2009, Saunders Elsevier: St. Louis, Missouri. p. 397-417.

26. Duke, T., *Preoperative evaluation*, in *Manual of Equine Anesthesia & Analgesia*, T. Doherty and A. Valverde, Editors. 2006: Blackwell Publishing. p. 1-4.

27. Muir, W.W., *Anxiolytics, Nonopioid Sedative- Analgesics, and Opioid Analgesics*, in *Equine Anesthesia (Monitoring and Emergency Therapy)*, W.W. Muir and J.A.E. Hubbell, Editors. 2009, Saunders Elsevier: St. Louis, Missouri. p. 185-209.

28. Bettschart-Wolfensberger, R., Auer, J.A. and Stick, J.A., *Equine Surgery*, 2006, Saunders Elsevier. p. 238-244.

29. Clark-Price, S.C., Posner, L.P. and Gleed, R.D., *Recovery of horses from general anesthesia in a darkened or illuminated recovery stall*. *Vet Anaesth Analg*, 2008. **35**(6): p. 473-9.

30. Ray-Miller, W.M., et al., *Comparison of recoveries from anesthesia of horses placed on a rapidly inflating-deflating air pillow or the floor of a padded stall*. *J Am Vet Med Assoc*, 2006. **229**(5): p. 711-6.

31. Gasthuys, F., de Moor, A. and Parmentier, D., *Haemodynamic effects of change in position and respiration mode during a standard halothane anaesthesia in ponies*. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1991. **38**(3): p. 203-11.

32. Duckert, J., Schatzmann, U. and Ammann, E., *Die postnarkotische Hypoxämie und ihre Therapie beim Pferd*. *Pferdeheilkunde*, 1985. **1**: p. 95-98.

33. Waterman, A.E., Jones, R.S. and Richards, D.L., *Use of a demand valve for postoperative administration of oxygen to horses*. *Equine Vet J*, 1982. **14**(4): p. 290-2.

34. Wright, B.D. and Hildebrand, S.V., *An evaluation of apnea or spontaneous ventilation in early recovery following mechanical ventilation in the*

- anesthetized horse*. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2001. **28**(1): p. 26-33.
35. Abrahamsen, E.J., et al., *Bilateral arytenoid cartilage paralysis after inhalation anesthesia in a horse*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990. **197**(10): p. 1363-1365.
36. Grosenbaugh, D.A. and Muir, W.W., *Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses*. *Am J Vet Res*, 1998. **59**(1): p. 101-6.
37. Whitehair, K.J., et al., *Recovery of horses from inhalation anesthesia*. *Am J Vet Res*, 1993. **54**(10): p. 1693-702.
38. Trim, C.M., et al., *A retrospective survey of anaesthesia in horses with colic*. *Equine Vet J Suppl*, 1989(7): p. 84-90.
39. Richey, M.T., et al., *Equine post-anesthetic lameness. A retrospective study*. *Vet Surg*, 1990. **19**(5): p. 392-7.
40. Santos, M., et al., *Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses*. *Equine Veterinary Journal*, 2003. **35**(2): p. 170-175.
41. Sarazan, R.D., et al., *Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony*. *J Vet Pharmacol Ther*, 1989. **12**(4): p. 378-88.
42. England, G.C. and Clarke, K.W., *Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse-a review*. *Br Vet J*, 1996. **152**(6): p. 641-57.
43. Wagner, A.E., et al., *A comparison of equine recovery characteristics after isoflurane or isoflurane followed by a xylazine-ketamine infusion*. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008. **35**(2): p. 154-160.

44. Matthews, N.S., et al., *Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine*. *Vet Surg*, 1998. **27**(5): p. 480-5.
45. Auer, J.A., et al., *Recovery from anaesthesia in ponies: a comparative study of the effects of isoflurane, enflurane, methoxyflurane and halothane*. *Equine Vet J*, 1978. **10**(1): p. 18-23.
46. Combie, J., et al., *Pharmacology of Narcotic Analgesics in the Horse. IV. Dose- and time-response relationships for behavioral response to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone, and hydromorphone*. *Journal of Equine Medicine and Surgery*, 1979. **3**(8): p. 377-385.
47. Muir, W.W., Skarda, R.T. and Sheehan, W.C., *Cardiopulmonary Effects of Narcotic Agonists and a Partial Agonist in Horses*. *American Journal of Veterinary Research*, 1978. **39**(10): p. 1632-1635.
48. Trim, C.M. and Mason, J., *Post-anaesthetic forelimb lameness in horses*. *Equine Vet J*, 1973. **5**(2): p. 71-6.
49. Friend, S.C., *Postanesthetic myonecrosis in horses*. *Can Vet J*, 1981. **22**(12): p. 367-71.
50. Lindsay, W.A., et al., *Effect of protective padding on forelimb intracompartmental muscle pressures in anesthetized horses*. *Am J Vet Res*, 1985. **46**(3): p. 688-91.
51. Lindsay, W.A., et al., *Induction of equine postanesthetic myositis after halothane-induced hypotension*. *Am J Vet Res*, 1989. **50**(3): p. 404-10.
52. Dodman, N.H., et al., *Postanesthetic hind limb adductor myopathy in five horses*. *J Am Vet Med Assoc*, 1988. **193**(1): p. 83-6.
53. Dyson, S., Taylor, P. and Whitwell, K., *Femoral nerve paralysis after general anaesthesia*. *Equine Vet J*, 1988. **20**(5): p. 376-80.

54. Grandy, J.L., et al., *Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses*. Am J Vet Res, 1987. **48**(2): p. 192-7.
55. Duke, T., et al., *Clinical observations surrounding an increased incidence of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2006. **33**(2): p. 122-127.
56. Lindsay, W.A., McDonell, W. and Bignell, W., *Equine postanesthetic forelimb lameness: intracompartmental muscle pressure changes and biochemical patterns*. Am J Vet Res, 1980. **41**(12): p. 1919-24.
57. Schusser, G., *Durchblutungsstörungen der Muskeln*, in *Handbuch Pferdepraxis*, O. Dietz and B. Huskamp, Editors. 2006: Enke Verlag, Stuttgart. p. 868-869.
58. Britt, B.A., *Etiology and pathophysiology of malignant hyperthermia*. Fed Proc, 1979. **38**(1): p. 44-8.
59. Ebert, U., Frey, H.-H. and Schulz, R., *Sedativ- hypnotische Analgetika*, in *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, H.-H. Frey and W. Löscher, Editors. 2002, Enke Verlag: Stuttgart. p. 118.
60. Lemke, K., *Anticholinergics and sedatives*, in *Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia*, W. Tranquilli, J. Thurmon, and K. Grimm, Editors. 2007, Blackwell Publishing: Ames, Iowa. p. 210-224.
61. Tham, S.M., et al., *Synergistic and additive interactions of the cannabinoid agonist CP55,940 with mu opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonists in acute pain models in mice*. Br J Pharmacol, 2005. **144**(6): p. 875-84.
62. Hoffman, P.E., *Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses*. J Am Vet Med Assoc, 1974. **164**(1): p.

42-5.

63. Freeman, S.L. and England, G.C., *Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses*. Vet Rec, 2000. **147**(18): p. 507-11.

64. Klein, L. and Sherman, J., *Effects of preanesthetic medication, anesthesia, and position of recumbency on central venous pressure in horses*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1977. **170**(2): p. 216-219.

65. Gasthuys, F., et al., *A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse*. Vet Res Commun, 1990. **14**(6): p. 489-502.

66. Short, C.E., et al., *The use of atropine to control heart rate responses during detomidine sedation in horses*. Acta Vet Scand, 1986. **27**(4): p. 548-59.

67. Reitemeyer, H., Klein, H.J. and Deegen, E., *The effect of sedatives on lung function in horses*. Acta Veterinaria Scandinavica, 1986: p. 111-120.

68. Wagner, A.E., Muir, W.W. and Hinchcliff, K.W., *Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses*. American Journal of Veterinary Research, 1991. **52**(5): p. 651-657.

69. Lavoie, J.P., Phan, S.T. and Blais, D., *Effects of a combination of detomidine and butorphanol on respiratory function in horses with or without chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Vet Res, 1996. **57**(5): p. 705-9.

70. Lavoie, J.P., Pascoe, J.R. and Kurpershoek, C.J., *Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine*. Am J Vet Res, 1992. **53**(9): p. 1652-7.

71. Broadstone, R.V., et al., *Effects of xylazine on airway function in ponies with recurrent airway obstruction*. American Journal of Veterinary Research,

1992. **53**(10): p. 1813-1817.

72. Daunt, D.A. and Steffey, E.P., *Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses*. Vet Clin North Am Equine Pract, 2002. **18**(1): p. 39-46, vi.

73. Thurmon, J.C., et al., *Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses*. J Vet Pharmacol Ther, 1982. **5**(4): p. 241-5.

74. Gasthuys, F., et al., *Hyperglycaemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse*. Zentralbl Veterinarmed A, 1987. **34**(9): p. 641-8.

75. Trim, C.M. and Hanson, R.R., *Effects of xylazine on renal function and plasma glucose in ponies*. Vet Rec, 1986. **118**(3): p. 65-7.

76. Nunez, E., et al., *Effects of alpha2-adrenergic receptor agonists on urine production in horses deprived of food and water*. Am J Vet Res, 2004. **65**(10): p. 1342-6.

77. Poulsen Nautrup, B. and Keller, H., *Klinische Prüfung des Iminoimidazolin-Derivates STH 2130 als Sedativum im Vergleich zu Acepromazin (Sedalin) und als Präanästhetikum an Pferden*. Pferdeheilkunde, 1989. **5**(3): p. 127-134.

78. Greene, S.A. and Thurmon, J.C., *Xylazine- a review of its pharmacology and use in veterinary medicine*. J Vet Pharmacol Ther, 1988. **11**(4): p. 295-313.

79. Steffey, E.P., et al., *Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses*. American Journal of Veterinary Research, 2000. **61**(10): p. 1225-1231.

80. Steffey, E.P. and Pascoe, P.J., *Detomidine reduces isoflurane anesthetic requirement (MAC) in horses*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2002. **29**(4):

p. 223-227.

81. Freeman, S.L. and England, G.C.W., *Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular, and sublingual administration to horses*. American Journal of Veterinary Research, 1999. **60**(8): p. 954-959.

82. Hamm, D., Turchi, P. and Jochle, W., *Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses*. Vet Rec, 1995. **136**(13): p. 324-7.

83. Schatzman, U., et al., *Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses*. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2001. **48**(6): p. 337-42.

84. Oijala, M. and Katila, T., *Detomidine (Domosedan) in foals: sedative and analgesic effects*. Equine Veterinary Journal, 1988. **20**(5): p. 327-330.

85. Robertson, S.A., et al., *Effects of intravenous xylazine hydrochloride on blood glucose, plasma insulin, and rectal temperature in neonatal foals*. Equine Veterinary Journal, 1990. **22**(1): p. 43-47.

86. Branson, K.R. and Gross, M.E., *Opioid agonists and antagonists*, in *Veterinary pharmacology and therapeutics*, H.R. Adams, Editor. 2001, Blackwell Publishing Professional. p. 268-296.

87. Tobin, T., *Pharmacology Review: Narcotic Analgesics and Opiate Receptor in the Horse*. The Journal of equine medicine and surgery, 1978 **2**(9): p. 397-399.

88. Murkin, J.M., *Central analgesic mechanisms: A review of opioid receptor physiopharmacology and related antinociceptive systems*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 1991. **5**(3): p. 268-277.

89. Gutstein, H.B. and Huda, A., *Opioid analgesics*, in *The pharmacological basis of therapeutics*, L.S. Goodman and S. Gilman, Editors. 2006: New York. p.

547-590.

90. Muir, W.W., *Opioid Analgesics*, in *Equine Anesthesia (Monitoring and Emergency Therapy)*, W.W. Muir and J.A.E. Hubbell, Editors. 2009, Saunders Elsevier: St. Louis, Missouri. p. 199-203.
91. Wolozin, B.L. and Pasternak, G.W., *Classification of multiple morphine and enkephalin binding sites in the central nervous system*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. **78**(10): p. 6181-5.
92. Pasternak, G.W. and Wood, P.J., *Multiple mu opiate receptors*. Life Sci, 1986. **38**(21): p. 1889-98.
93. Ebert, U., Frey, H.-H. and Schulz, R., *Opioide (starke Analgetica)*, in *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, H.-H. Frey and W. Löscher, Editors. 2002, Enke Verlag: Stuttgart. p. 109-116.
94. Vaught, J.L., Rothman, R.B. and Westfall, T.C., *Mu and delta receptors: their role in analgesia in the differential effects of opioid peptides on analgesia*. Life Sci, 1982. **30**(17): p. 1443-55.
95. Mattia, A., et al., *Pharmacological characterization of [D-Ala²,Leu⁵,Ser⁶]enkephalin (DALES): antinociceptive actions at the delta non-complexed-opioid receptor*. Eur J Pharmacol, 1991. **192**(3): p. 371-5.
96. Mattia, A., et al., *Spinal opioid delta antinociception in the mouse: mediation by a 5'-NTII-sensitive delta receptor subtype*. J Pharmacol Exp Ther, 1992. **260**(2): p. 518-25.
97. Holaday, J.W., *Cardiovascular consequences of endogenous opiate antagonism*. Biochemical Pharmacology, 1983. **32**(4): p. 573-585.
98. Millan, M.J., *κ-Opioid receptors and analgesia*. Trends in

Pharmacological Sciences, 1990. **11**(2): p. 70-76.

99. Werling, L.L., et al., *Kappa receptor regulation of dopamine release from striatum and cortex of rats and guinea pigs*. J Pharmacol Exp Ther, 1988. **246**(1): p. 282-6.

100. Musacchio, J.M., *The psychotomimetic effects of opiates and the sigma receptor*. Neuropsychopharmacology, 1990. **3**(3): p. 191-200.

101. Mains, R.E., Eipper, B.A. and Ling, N., *Common precursor to corticotropins and endorphins*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(7): p. 3014-8.

102. Rossier, J., et al., *Regional dissociation of beta-endorphin and enkephalin contents in rat brain and pituitary*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(11): p. 5162-5.

103. Houck, J.C., et al., *Placental beta-endorphin-like peptides*. Science, 1980. **207**(4426): p. 78-80.

104. Bowdle, T.A., Horita, A. and Kharasch, E., *Clinical Pharmacology of Opioid Agonists*, in *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology*, T.A. Bowdle, A. Horita, and E. Kharasch, Editors. 1994, Churchill Livingstone: New York. p. 121.

105. Bennett, R.C. and Steffey, E.P., *Use of opioids for pain and anesthetic management in horses*. Veterinary Clinics of North America-Equine Practice, 2002. **18**(1): p. 47 -+.

106. Boscan, P., et al., *Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses*. American Journal of Veterinary Research, 2006. **67**(6): p. 992-997.

107. Tobin, T. and Woods, W.E., *Pharmacology review- Actions of central stimulant-drugs in the horse*. Journal of Equine Medicine and Surgery, 1979. **3**(2): p. 60-66.
108. Tobin, T., et al., *Pharmacology of narcotic analgesics in the horse. III. Characteristics of the locomotor effects of fentanyl and apomorphine*. Journal of Equine Medicine and Surgery, 1979. **3**(6): p. 284-288.
109. Bryant, C.E., England, G.C.W. and Clarke, K.W., *Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses*. Veterinary Record, 1991. **129**(19): p. 421-423.
110. Muir, W.W., Skarda, R.T. and Sheehan, W.C., *Hemodynamic and respiratory effects of xylazine-morphine sulfate in horses*. American Journal of Veterinary Research, 1979. **40**(10): p. 1417-1420.
111. Robertson, J.T. and Muir, W.W., *A new analgesic drug combination in the horse*. American Journal of Veterinary Research, 1983. **44**(9): p. 1667-1669.
112. Kalpravidh, M., et al., *Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies*. Am J Vet Res, 1984. **45**(2): p. 217-23.
113. Muir, W.W. and Robertson, J.T., *Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses*. Am J Vet Res, 1985. **46**(10): p. 2081-4.
114. Roger, T., Bardon, T. and Ruckebusch, Y., *Comparative effects of mu and kappa opiate agonists on the cecocolic motility in the pony*. Canadian Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne De Recherche Veterinaire, 1994. **58**(3): p. 163-166.
115. Sellon, D.C., et al., *Effects of Continuous Rate Intravenous Infusion of Butorphanol on Physiologic and Outcome Variables in Horses after Celiotomy*.

Journal of Veterinary Internal Medicine, 2004. **18**(4): p. 555-563.

116. Spadavecchia, C., et al., *Effects of butorphanol on the withdrawal reflex using threshold, suprathreshold and repeated subthreshold electrical stimuli in conscious horses*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2007. **34**(1): p. 48-58.

117. Clark, L., et al., *Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses*. Vet Anaesth Analg, 2005. **32**(1): p. 10-5.

118. Nolan, A., Chambers, J. and Hale, G., *The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetized under clinical conditions*. Veterinary Anesthesia and Analgesia, 1991. **18**: p. 19-24.

119. DeLuca, A. and Coupar, I.M., *Insights into opioid action in the intestinal tract*. Pharmacology & Therapeutics, 1996. **69**(2): p. 103-115.

120. Kurz, A. and Sessler, D.I., *Opioid-induced bowel dysfunction - Pathophysiology and potential new therapies*. Drugs, 2003. **63**(7): p. 649-671.

121. Taguchi, A., et al., *Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(13): p. 935-940.

122. Senior, J.M., et al., *Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery*. Veterinary Record, 2004. **155**(11): p. 321-+.

123. Andersen, M.S., et al., *Risk factors for colic in horses after general anaesthesia for MRI or nonabdominal surgery: absence of evidence of effect from perianaesthetic morphine*. Equine Veterinary Journal, 2006. **38**(4): p. 368-374.

124. Aurich, C., Aurich, J.E. and Parvizi, N., *Opioidergic inhibition of luteinising hormone and prolactin release changes during pregnancy in pony mares*. Journal of Endocrinology, 2001. **169**(3): p. 511-518.

125. Combie, J.D., Nugent, T.E. and Tobin, T., *Pharmacokinetics and protein binding of morphine in horses*. American Journal of Veterinary Research, 1983. **44**(5): p. 870-874.
126. Tobin, T. and Miller, J.R., *The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. I : The detection, pharmacokinetics, and urinary "clearance time" of pentazocine*. Journal of Equine Medicine and Surgery, 1979. **3**(4): p. 191-198.
127. Kollias-Baker, C. and Sams, R., *Detection of morphine in blood and urine samples from horses administered poppy seeds and morphine sulfate orally*. J Anal Toxicol, 2002. **26**(2): p. 81-6.
128. Schatzmann, U., Hellebrekers, L.e. and Wees, v.d., *Practical analgesic treatment in horses*. , in *Animal Pain: A Practice-Oriented Approach to an Effective Pain Control in Animals*, L. Hellebrekers, Editor. 2000: Blackwell Science. p. 184.
129. Hill, A.B., et al., *Prevention of rigidity during fentanyl-oxygen induction of anesthesia*. Anesthesiology, 1981. **55**(4): p. 452-454.
130. Hall, L.W., Clarke, K.W. and Trim, C.M., *Anaesthesia of the horse*, in *Veterinary Anesthesia*, L.W. Hall, K.W. Clarke, and C.M. Trim, Editors. 2001, W.B. Saunders: London. p. 255-257.
131. Mircica, E., et al., *Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2003. **30**(3): p. 147-155.
132. Clark, L., et al., *Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses*. Veterinary Anaesthesia & Analgesia, 2005. **32**(1): p. 10-15.

133. Steffey, E.P., et al., *Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys*. J Vet Pharmacol Ther, 1994. **17**(3): p. 202-10.
134. Bettschart-Wolfensberger, R., et al., *A clinical study on the effect in horses during medetomidine-isoflurane anaesthesia, of butorphanol constant rate infusion on isoflurane requirements, on cardiopulmonary function and on recovery characteristics*. Vet Anaesth Analg, 2011. **38**(3): p. 186-94.
135. Chang, K.J., Hazum, E. and Cuatrecasas, P., *Novel Opiate binding sites selective for benzomorphan drugs*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences, 1981. **78**(7): p. 4141-4145.
136. Greenwald, M.K. and Stitzer, M.L., *Butorphanol agonist effects and acute physical dependence in opioid abusers: comparison with morphine*. Drug and Alcohol Dependence, 1998. **53**(1): p. 17-30.
137. Abdelhamid, E.E., et al., *Selective blockage of delta opioid receptors prevents the development of morphine tolerance and dependence in mice*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1991. **258**(1): p. 299-303.
138. Pircio, A.W., et al., *Pharmacology of butorphanol, a 3,14-dihydroxymorphinan narcotic- antagonist analgesic*. Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie, 1976. **220**(2): p. 231-257.
139. Vandam, L.D., *Drug- therapy- Butorphanol*. New England Journal of Medicine, 1980. **302**(7): p. 381-384.
140. Pachter, I.J. and Evens, R.P., *Butorphanol*. Drug and Alcohol Dependence, 1985. **14**(3-4): p. 325-338.
141. Sellon, D.C., et al., *Pharmacokinetics of butorphanol in horses after intramuscular injection*. J Vet Pharmacol Ther, 2008. **32**(1): p. 62-65.

142. Robertson, J.T., Muir, W.W. and Sams, R., *Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses*. Am J Vet Res, 1981. **42**(1): p. 41-4.
143. Kalpravidh, M., et al., *Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies*. Am J Vet Res, 1984. **45**(2): p. 211-6.
144. Orsini, J.A., *Butorphanol tartrate: Pharmacology and clinical indications*. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 1988. **10**(7): p. 849-855.
145. Sojka, J.E., et al., *Effects of butorphanol, pentazocine, meperidine, or metoclopramide on intestinal motility in female ponies*. American Journal of Veterinary Research, 1988. **49**(4): p. 527-529.
146. Bundesministerium der Justiz "*Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz- BtMG)*". 1.3.1994; letzter Abruf: 16.3. 2012; Available from:
http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/btmg_1981/gesamt.pdf.
147. Linardi, R.L., et al., *Pharmacokinetics of the injectable formulation of methadone hydrochloride administered orally in horses*. J Vet Pharmacol Ther, 2009. **32**(5): p. 492-497.
148. Eap, C.B., Buclin, T. and Baumann, P., *Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone - Implications for the treatment of opioid dependence*. Clinical Pharmacokinetics, 2002. **41**(14): p. 1153-1193.
149. Inturrisi, C.E., *Pharmacology of methadone and its isomers*. Minerva Anesthesiol, 2005. **71**(7-8): p. 435-7.
150. Gorman, A.L., Elliott, K.J. and Inturrisi, C.E., *The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord*. Neuroscience Letters, 1997. **223**(1): p.

5-8.

151. Ebert, B., Andersen, S. and Krogsgaard-Larsen, P., *Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord*. *Neurosci Lett*, 1995. **187**(3): p. 165-8.

152. Hewitt, D.J., *The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain*. *Clinical Journal of Pain*, 2000. **16**(2): p. S73-S79.

153. Trujillo, K.A. and Akil, H., *Inhibition of opiate tolerance by noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists*. *Brain Research*, 1994. **633**(1-2): p. 178-188.

154. Dickenson, A.H., *NMDA Receptor antagonists: Interactions with opioids*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1997. **41**(1): p. 112-115.

155. Intervet-Deutschland-GmbH, *L-Polamivet® ad us. vet. - Detaillierte Produktinformation*

156. Robertson, J.T. and Scicluna, C., *Preoperative Evaluation: General Considerations*, in *Equine Anesthesia (Monitoring and Emergency Therapy)*, W.W. Muir and J.A.E. Hubbell, Editors. 2009, Saunders Elsevier: St. Louis, Missouri. p. 126.

157. Raatz, in *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*, J. Bortz, G.A. Lienert, and K. Boehnke, Editors. 2010. p. 206 ff.

158. Open Source, Freeware. *Software-Paket für Statistical Computing*. letzter Abruf: 4.4.2012; Available from: <http://r-projekt.org/>.

159. Hartung, J., Elpelt, B. and Klösener, K.-H., *Analyse diskreten Datenmaterials*, in *Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*, J.

Hartung, B. Elpelt, and K.-H. Klösener, Editors. 2005, Oldenbourg Wissenschaftsverlag. p. 1004.

160. Hubbell, J.A.E., *Recovery from anaesthesia in horses*. Equine Veterinary Education, 1999. **11**(3): p. 160-167.

161. Firth, A.M. and Haldane, S.L., *Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs*. J Am Vet Med Assoc, 1999. **214**(5): p. 651-9.

162. Suthers, J.M., Christley, R.M. and Clutton, R.E., *Quantitative and qualitative comparison of three scoring systems for assessing recovery quality after general anaesthesia in horses*. Vet Anaesth Analg, 2011. **38**(4): p. 352-62.

163. Streiner, D.L. and Norman, G.R., *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use* 4th revised edition ed. 2008, Oxford University Press, New York.

164. Meagher, R.K., *Observer ratings: Validity and value as a tool for animal welfare research*. Applied Animal Behaviour Science, 2009. **119**(1-2): p. 1-14.

165. Suthers, J.M., Christley, R.M. and Clutton, R.E., *Quantitative and qualitative comparison of three scoring systems for assessing recovery quality after general anaesthesia in horses*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2011. **38**(4): p. 352-362.

166. Clarke, K.W. and Paton, B.S., *Combined use of detomidine with opiates in the horse*. Equine Vet J, 1988. **20**(5): p. 331-4.

167. Nolan, A.M., et al., *The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study*. J Vet Pharmacol Ther, 1994. **17**(4): p. 323-6.

168. Dhasmana, K.M., et al., *Role of central dopaminergic receptors in manic response of cats to morphine*. Psychopharmacologia, 1972. **24**(3): p. 380-3.

169. The University of Utah - Genetic Science Learning Center "*Beyond the Reward Pathway*", *Learn.Genetics*. 31.12.1969; letzter Abruf: 16.3.2012; Available from:
<http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/reward/pathways.html>.
170. Hofmeister, E.H., Mackey, E.B. and Trim, C.M., *Effect of butorphanol administration on cardiovascular parameters in isoflurane-anesthetized horses – a retrospective clinical evaluation*. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*, 2008. **35**(1): p. 38-44.
171. Hopster, K., et al., *Einfluss der Kombination von Butorphanol und Detomidin in der Narkoseprämedikation des Pferdes auf den präoperativen Sedationsgrad, die intraoperative Kreislaufsituation und die frühe postoperative Phase*. *Pferdeheilkunde*, 2008. **24**(6): p. 775-783.
172. Löscher, W., Ungemach, F.R. and Kroker, R., *Analgetika, in Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, W. Löscher, F.R. Ungemach, and R. Kroker, Editors. 2010, Enke Verlag: Stuttgart. p. 101-102.
173. Sellon, D.C., et al., *Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses*. *American Journal of Veterinary Research*, 2001. **62**(2): p. 183-189.
174. Arguedas, M.G., et al., *Pharmacokinetics of Butorphanol and Evaluation of Physiologic and Behavioral Effects after Intravenous and Intramuscular Administration to Neonatal Foals*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2008. **22**(6): p. 1417-1426.
175. Garcia-Villar, R., et al., *The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study*. *J Vet Pharmacol Ther*, 1981. **4**(2): p. 87-92.
176. Löscher, W., Ungemach, F.R. and Kroker, R., *Analgetika, in Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, W. Löscher, F.R. Ungemach, and R. Kroker, Editors. 2006, Parey Verlag: Stuttgart. p. 95-96.

177. Grond, S. and Lehmann, K.A., *Analgetika: Anwendung, Nutzen und Probleme*, in *Handbuch Chronischer Schmerz: Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie aus bio-psycho-sozialer Sicht*, U.T. Egle, et al., Editors. 2003, Schattauer Verlag: Stuttgart. p. 341.
178. Jaffe, J.H. and Martin, W.R., *Opioid Analgetics and Antagonists in 'The Pharmacological Basis of Therapeutics'* A.G. Gilman, L.S. Goodman, and T.W. Rall, Editors. 1985, MacMillan Publishing Company, New York. p. 1872.
179. Matthews, N.S. and Lindsay, S.L., *Effect of low-dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies*. *Equine Vet J*, 1990. **22**(5): p. 325-7.
180. Yovich, J.V., et al., *Postanesthetic hemorrhagic myelopathy in a horse*. *J Am Vet Med Assoc*, 1986. **188**(3): p. 300-301.
181. Schatzmann, U., Meister, V. and Fankhauser, R., *Acute hematomyelia after prolonged dorsal recumbency in the horse*. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 1979. **121**(3): p. 149-55.

IX. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Übersicht über einige Veröffentlichungen zum Thema „perioperative Todesrate beim Pferd“</i>	6
<i>Tabelle 2: Eigenschaften eines optimalen prä-/perianästhetischen Medikaments [27]</i>	10
<i>Tabelle 3: Lokalisation und Funktion der α_1- und α_2-Adrenorezeptoren</i>	24
<i>Tabelle 4: $\alpha_2 : \alpha_1$- Selektivität einiger Alpha-Rezeptor-Agonisten [27]</i>	25
<i>Tabelle 5: Klassifizierung häufig verwendeter Opiode anhand ihrer Wirkweise an den Opioidrezeptoren (Tabelle erstellt anhand von Informationen aus [26])</i>	39
<i>Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Operationsarten auf die beiden Sedationskombinationen</i>	60
<i>Tabelle 7: Definition der Scores zur Beurteilung des Temperaments der Pferde vor der Sedation</i>	61
<i>Tabelle 8: Altersverteilung in den beiden Sedationsprotokollen</i>	62
<i>Tabelle 9: Geschlechtsverteilung in den beiden Sedationsprotokollen</i>	62
<i>Tabelle 10: Anteile der einzelnen Rassen in den Sedationsprotokollen (absolute Zahlen)</i>	62
<i>Tabelle 11: Erfasste Zeiträume und ihre Definitionen</i>	70
<i>Tabelle 12: Definition der möglichen Verhaltensweisen in Seitenlage</i>	72
<i>Tabelle 13: Definition des Kriteriums „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“ (modifiziert nach Donaldson et al. (2000) [2])</i>	72
<i>Tabelle 14: Definition des Kriteriums “Verhalten in Brustlage“</i>	72
<i>Tabelle 15: Definition des Kriteriums: „Beurteilung der Aufstehbewegung“</i>	73
<i>Tabelle 16: Definition des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“</i>	73
<i>Tabelle 17: Definition des Kriteriums „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“</i>	74
<i>Tabelle 18: Definition des Kriteriums „Einknicken der Gliedmaßen“</i>	74
<i>Tabelle 19: Definition des Kriteriums „Verletzungen“</i>	75
<i>Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des Temperaments in den beiden Sedationskombinationen</i>	81
<i>Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Grad der Ataxie nach der Sedation“</i>	83
<i>Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der Kategorie „Verhalten des Tieres während</i>	

<i>der Ablegephase“ in den beiden Sedationsgruppen</i>	83
<i>Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Exzitationen nach dem Ablegen“ in den beiden Sedationsgruppen</i>	84
<i>Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Erhaltungsphase der Narkose“</i>	85
<i>Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Lidreflex nach dem Verbringen in die Aufwachbox“</i>	85
<i>Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Phasen in Seitenlage“</i>	86
<i>Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Bewegung zum Erreichen der Brustlage“</i>	87
<i>Tabelle 28: Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen</i>	87
<i>Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verhalten in Brustlage“</i>	88
<i>Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Dauer der Brustlage“</i>	89
<i>Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Art der Aufstehbewegung“</i> ..	90
<i>Tabelle 32: Anzahl der Aufstehversuche</i>	91
<i>Tabelle 33: Anzahl der Phasen im Stand</i>	93
<i>Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verhalten nach dem Erreichen des Standes“</i>	94
<i>Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“</i>	95
<i>Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Einknicken der Gliedmaßen“</i>	97
<i>Tabelle 37: Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Verletzungen“ auf die beiden Sedationskombinationen</i>	97
<i>Tabelle 38: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse für die erfassten Kriterien der Aufstehphase</i>	98
<i>Tabelle 39: Mediane und Mittelwerte der gemessenen Zeiten</i>	99
<i>Tabelle 40: Vor- und Nachteile der Butorphanolkombination und Kriterien, in denen kein Unterschied zur Levomethadongruppe bestand</i>	131

X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Strukturformel von Butorphanol</i>	46
<i>Abbildung 2: Schematische Darstellung der Skalenangleichung anhand zweier Beispiele (linkes Beispiel: von fünf auf zehn Scorepunkte; rechtes Beispiel: von drei auf zehn Scorepunkte)</i>	76
<i>Abbildung 3: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Reaktion auf Sedation“</i>	82
<i>Abbildung 4: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Kriteriums „Exzitationen nach dem Ablegen“</i>	84
<i>Abbildung 5: Grafische Darstellung der Verteilung des Kriteriums „Verhalten in Seitenlage“</i>	86
<i>Abbildung 6: Grafische Darstellung der „Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen“</i>	88
<i>Abbildung 7: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Dauer der Brustlage“</i>	89
<i>Abbildung 8: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Art der Aufstehbewegung“</i>	91
<i>Abbildung 9: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Aufstehversuche“</i>	92
<i>Abbildung 10: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Aufstehversuche“ nach Bildung von Untergruppen</i>	93
<i>Abbildung 11: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Anzahl der Phasen im Stand“</i>	94
<i>Abbildung 12: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“</i>	96
<i>Abbildung 13: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der drei Untergruppen des Kriteriums „Koordination nach dem Aufstehen“</i>	96
<i>Abbildung 14: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis Extubation“</i>	99
<i>Abbildung 15: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis erste Bewegung“</i>	100
<i>Abbildung 16: Boxplot zur Darstellung der „Dauer der Seitenlage“</i>	101
<i>Abbildung 17: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „ Nullpunkt bis 1. Versuch</i>	

<i>Brustlage zu erreichen“</i>	101
<i>Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „ Nullpunkt bis Brustlage“</i>	102
<i>Abbildung 19: Boxplot zur Darstellung der „Dauer der Brustlage“</i>	102
<i>Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis erster Aufstehversuch“</i>	103
<i>Abbildung 21: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis zum Stand“</i>	103
<i>Abbildung 22: Boxplot zur Darstellung des Zeitraums „Nullpunkt bis vollständige Koordination“</i>	104

XI. ANHANG

1. Visual analogue scale (VAS), nach *Hubbell 1999 [160]*

0	100
Risikoreiche	perfekte
Erholungsphase	Erholungsphase

2. Recovery Scoring System nach *Donaldson et al. 2000 [2]*

<p>I. Overall attitude (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – calm 3 – calm / determined 5 – anxious 7 – confused, dizzy 8 – angry 10 – frantic ____ <p>III. Move to sternal (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – smooth, methodical 5 – fighting mat but controlled 10 – crashing, flopping over ____ <p>V. Sternal phase (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – an organised pause 3 – nonexistent 6 – prolonged 7 – multiple 10 – continues to struggle ____ <p>VII. Strength (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – near full 3 – mildly rubbery 6 – dog sitting before standing 10 – repeated attempts due to weakness ____ <p>IX. Balance and coordination (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – solid 3 – moderate dancing 5 – reflex saves 8 – careening 10 – fall back down ____ <p>Total score ____</p>	<p>II. Activity in recumbency (5)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – quiet, occasional stretch, head lift 3 – tense, waiting to explode 5 – flailing ____ <p>IV. Number of attempts to move to sternal (score = number) ____</p> <p>VI. Move to stand (10)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – methodical 3 – an organised scramble 6 – used wall for support 10 – ricocheting off walls ____ <p>VIII. Number of attempts to stand (score = number) ____</p> <p>X. Knuckling (5)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – none 2 – hind limb only – mild 3 – hind limb only – marked 4 – all 4 – moderate 5 – excessive, prolonged ____
--	---

3. Recovery Scoring System nach Young & Taylor 1993 [3]

Score	Description
5	No ataxia, no struggling, stood up at first attempt as if fully conscious
4	Slight ataxia and staggering, stood at first or second attempt, no serious instability
3	Some staggering and ataxia, a few unsuccessful attempt to stand, ataxic immediately after standing up
2	Excitement, paddling when recumbent, several attempts to stand, severe ataxia once standing, may fall, danger of self inflicted injury
1	Excitement when recumbent, persistent unsuccessful attempts to stand, severe ataxia and falls once standing, aimless walking, high risk of self-inflicted injury
0	Very violent ('wall of death'), self-inflicted injury, prolonged struggling, or unable to stand 2 h after the end of anaesthesia

4. „Edinburgh Scoring System“ nach R.E. Clutton 2005 (nicht publiziert) [1]

	Number	S value		Number	Multiplied by	T value
Attempts to stand	1	1	Mild fall	1 2 3 4 5	x2	
	2	1.5	Hard fall	1 2 3 4 5	x5	
	3	1.8	Scrabbles¹	1 2 3 4 5	x2	
	4	2.5	Mild wall impact	1 2 3 4 5	x3	
	5 to 9	4	Hard wall impact	1 2	x10	
Gut busting fall²	1	2	Leg entrapment	1 2 3 4	x5	
	2 or more	6	Nasal entrapment	1 2	x10	
Critical event³	1	2	Relapse to lateral	1 2	x10	
	2 or more	6				
Total S value				Total T value		

¹ =tries to stand but fails to lift abdomen off the floor, so only succeeds in sliding forward a small distance across the floor

² =violent collaps with abdominal impact

³ =a `head on` impact with the wall or an attempt to stand with the leg at 90° to the neuraxis)

Beispiel zur Anwendung des Scoringsystems:

Ein Pferd steht erfolgreich nach dem vierten Versuch. Es ist davor insgesamt drei Mal hingefallen (ein Mal „mild“ und zwei Mal „hard“) und hatte dabei einen „hard wall impact“.

Daraus ergibt sich ein S-Value von 2.5 und ein T-Value von 22 ((1x2)+(2x5)+(1x10)=22). Der „Recovery-Score“ ist demnach: $100-22/2.5 = 31.2$. Demgegenüber hat ein Pferd das nach dem zweiten Versuch erfolgreich steht und nur einen „mild fall“ hatte einen „Recovery- Score“ von 82 ($100-2/1.5=65$)

5. Recovery Scoring System modifiziert nach Donaldson et al. (2002) [2]

(in dieser Studie zur Beurteilung der Aufstehphase verwendet)

Verhalten in Seitenlage (Gewichtungsfaktor: 0,025)

Score		Definition des Scores
1	ruhig, entspannt	Beine, Körper und Kopf liegen still und entspannt.
2	gespannt	Eine oder mehrere Gliedmaßen werden steif vom Körper gestreckt.
3	Exzitationen	Gliedmaßen und/ oder Kopf zittern/zucken.
4	Rudern	Gliedmaßen werden in kreisenden oder vorwärts/rückwärts Bewegungen bewegt.
5	Kopfschlagen	Kopf wird gehoben und wieder gegen den Boden geschleudert.

Anzahl der Phasen in Seitenlage (Gewichtungsfaktor: 0,025)

Score		Definition des Scores
1	1 Seitenlage	1 Phase, in der das Pferd keinen Kontakt mit dem Sternum zum Boden hat und hauptsächliche Lastverteilung auf eine der Körperseiten verteilt ist (Kopf kann dabei angehoben sein)
2	2 Seitenlagen	2 Phasen, in denen das Pferd keinen Kontakt mit dem Sternum zum Boden hat und hauptsächliche Lastverteilung auf eine der Körperseiten verteilt ist (Kopf kann dabei angehoben sein)
3	3 Seitenlagen	3 Phasen, in denen das Pferd keinen Kontakt mit dem Sternum zum Boden hat und hauptsächliche Lastverteilung auf eine der Körperseiten verteilt ist (Kopf kann dabei angehoben sein)
4	≥4 Seitenlagen	≥ 4 Phasen, in denen das Pferd keinen Kontakt mit dem Sternum zum Boden hat und hauptsächliche Lastverteilung auf eine der Körperseiten verteilt ist (Kopf kann dabei angehoben sein)

Bewegung zum Erreichen der Brustlage (Gewichtungsfaktor: 0,1)

Score		Definition des Scores
1	planmäßig, methodisch	Gliedmaßen werden angewinkelt und Körper durch Schwung in aufrechte Haltung gebracht.
2	matt, kämpfend, aber kontrolliert	(siehe planmäßig) Bewegung erscheint nur sehr schwerfällig.
3	ruhig, überrollend (Bauch)	Pferd bleibt nicht in der Brustlage liegen, sondern rollt ruhig über den Bauch auf andere Seite.
4	stürmisch, überrollend (Bauch)	Pferd bleibt nicht in der Brustlage liegen, sondern rollt stürmisch über den Bauch auf andere Seite.
5	stürmisch, überrollend (Rücken)	Pferd rollt über den Rücken und macht somit eine volle Umdrehung.

Anzahl der Versuche die Brustlage zu erreichen (Gewichtungsfaktor: 0,1)

Score		Definition des Scores
1	1-2 Versuche	1-2 erfolgreiche Versuche, aus der Seitenlage heraus mit Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten
2	3-4 Versuche	3-4 erfolgreiche Versuche, aus der Seitenlage heraus mit Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten
3	5-6 Versuche	5-6 erfolgreiche Versuche, aus der Seitenlage heraus mit Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten
4	7-8 Versuche	7-8 erfolgreiche Versuche, aus der Seitenlage heraus mit Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten
5	≥ 9 Versuche	≥ 9 erfolgreiche Versuche, aus der Seitenlage heraus mit Sternum Kontakt zum Boden zu erhalten

Verhalten in Brustlage (Gewichtungsfaktor: 0,025)

Score		Definition des Scores
1	ruhige Pause	Ruhiges Liegen, ohne das Körper sich bewegt, Pferd schaut sich evtl. ruhig um
2	unruhig	bewegt Kopf hin und her, schwankt mit Körper
3	hektisch	bewegt Kopf und Körper hin und her, wiehert evtl., Körper droht umzukippen oder kippt erneut um

Dauer der Brustlage (Gewichtungsfaktor: 0,05)

Score		Definition des Scores
1	normale Dauer	>oder = 5Min. bis < oder = 20 Min.
2	Brustlage verlängert	>20 Min.
3	Brustlage nicht existent	<5 Min.

Beurteilung der Aufstehbewegung (Gewichtungsfaktor: 0,15)

Score		Definition des Scores
1	kontrolliert, methodisch	Vorderbeine werden zuerst belastet, durch Schwung nach vorne wird Last auch auf Hinterbeine aufgenommen
2	hundesitzige Stellung oder kuhartige Stellung	Verharren in hundesitziger (Last auf Vorderbeinen) oder kuhartiger (Last auf Hinterbeinen) Stellung für > 2 Minuten
3	koordiniertes Krabbeln	Krabbeln oder Robben durch Box, bis geeignete Position und ausreichende Koordination vorhanden, um Last auf Gliedmaßen aufzunehmen
4	benützt Wände als Hilfe	drückt sich an Wand angelehnt hoch
5	unkoordiniert	kann noch keine Last aufnehmen, fällt nach vorne weg oder fällt wieder in Seitenlage
6	stürmisch, prallt von Wand ab	stürzt bei Aufstehbewegung und prallt gegen Wand
7	Überschlagen	stürzt bei Aufstehbewegung und überschlägt sich

Anzahl der Aufstehversuche (Gewichtungsfaktor: 0,20)

Score		Definition des Scores
1	1 Versuch	1 Kontakt des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
2	2 Versuche	2 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
3	3 Versuche	3 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
4	4 Versuche	4 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
5	5 Versuche	5 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
6	6 Versuche	6 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
7	7 Versuche	7 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen
8	≥8 Versuche	≥8 Kontakte des vorderen oder hinteren Körperteils zum Boden, d.h. Lastaufnahme auf Vorder- oder Hintergliedmaßen

Anzahl der Phasen im Stand (Gewichtungsfaktor: 0,05)

Score		Definition des Scores
1	1 Phase	1 Phase in der alle vier Gliedmaßen Kontakt zum Boden haben; Belastung kann dabei auch auf einige Gliedmaßen beschränkt sein
2	2 Phasen	2 Phasen in denen alle vier Gliedmaßen Kontakt zum Boden haben; Belastung kann dabei auch auf einige Gliedmaßen beschränkt sein
3	3 Phasen	3 Phasen in denen alle vier Gliedmaßen Kontakt zum Boden haben; Belastung kann dabei auch auf einige Gliedmaßen beschränkt sein
4	4 Phasen	4 Phasen in denen alle vier Gliedmaßen Kontakt zum Boden haben; Belastung kann dabei auch auf einige Gliedmaßen beschränkt sein

Verhalten nach dem Erreichen des Standes (Gewichtungsfaktor: 0,05)

Score		Definition des Scores
1	ruhig, gelassen	Steht oder geht gelassen durch Box
2	unruhig, ängstlich, nervös	Ängstliches Schnauben, Wiehern/Rufen, unruhiges Wandern durch Box
3	hektisch	Wiehern/Schreien, hektisches Auf- und Ablaufen
4	panisch, rasend	Rennen durch die Box, Kopf hin und her schmeißen; großes Potential der Selbstverletzung

Koordination nach dem Aufstehen (Gewichtungsfaktor: 0,1)

Score		Definition des Scores
1	Bewegung koordiniert	Bewegung durch definiertes Setzen der Gliedmaßen und ohne Schwanken
2	Bewegung durch rettende Reflexe	Bewegung unter starkem Schwanken, Sturz wird durch schnelle Reflexe (schnelles Korrigieren durch Gliedmaßen) verhindert
3	Stand leicht schwankend, ohne Abstützung	Stand unter leichtem Schwanken, ohne die Wände als Stütze verwendet werden
4	Stand mit Abstützung	Stand wird durch Abstützung an Wänden aufrecht erhalten
5	Stand mit starkem Schwanken	Stand ist Besorgnis erregend/ schwankt stark und fällt fast
6	fällt nochmals um	Nach Erreichen des Standes fällt Pferd erneut um

Einknicken der Gliedmaßen (Gewichtungsfaktor: 0,025)

Score		Definition des Scores
1	ohne	Alle vier Gliedmaßen haben sicheren Stand am Boden, ohne dass ein Bein in der Fessel einknickt.
2	Hintergliedmaße gering	Hintergliedmaßen zeigen geringes Einknicken in der Fessel, ohne dass es zum Überköten kommt.
3	Hintergliedmaße deutlich	Hintergliedmaßen zeigen starkes Einknicken in der Fessel, so dass es zum Überköten und zur kurzfristigen Lastaufnahme der dorsalen Zehe kommt.
4	alle Gliedmaßen gering	Alle Gliedmaßen zeigen geringes Einknicken in der Fessel, ohne dass es zum Überköten kommt
5	alle Gliedmaßen exzessiv	Alle Gliedmaßen zeigen starkes Einknicken in der Fessel, so dass es zum Überköten und zur kurzfristigen Lastaufnahme der dorsalen Zehe kommt.

Verletzungen (Gewichtungsfaktor: 0,1)

Score		Definition des Scores
1	Keine	Aufstehphase ist ohne sichtbare Verletzungen abgelaufen.
2	Erosion/Exkoration der Haut	Jegliche Form des Substanzverlustes der Haut.
3	Blutungen	Durch Verletzungen an Gliedmaßen und /oder Blutungen in die Augenkammer
4	Paralyse/Plegie	Unvermögen Hinter- und/oder Vordergliedmaßen aktiv zu bewegen
5	Bruch	Von Gliedmaßenknochen oder anderen

Berechnung des Totalen- Aufstehindex:

<i>Totaler – Aufstehindex</i>	
$= \Sigma (\text{Score}_x \times \text{Gewichtungsfaktor}_x$	
$+ \text{Score}_y \times \text{Gewichtungsfaktor}_y$	
$+ \text{Score}_z \times \text{Gewichtungsfaktor}_z \dots)$	

6. Scoringssystem zur Beurteilung der Induktionsphase (Präsedatives Verhalten, Sedations- und Ablegephase)

Temperament vor der Sedierung (Gewichtungsfaktor: 0,05)

Score		Definition des Scores
1	gelassen, ruhig, willig	Pferd präsentiert sich ausgeglichen, zutraulich und nicht schreckhaft.
2	ängstlich, aber willig	Pferd ist zwar ängstlich, zeigt aber keine Abwehrbewegungen.
3	ängstlich, mit Abwehrbewegung	Pferd ist ängstlich und zeigt Abwehrbewegungen wie Ausweichen, Wegdrehen, ängstliches Schnauben.
4	unkooperativ	Pferd widersetzt sich den Zwangsmaßnahmen und lässt sich nicht ohne weiteres untersuchen.
5	hektisch und widersetzlich	Pferd wehrt sich durch Drohen, Beißen oder Flucht.

Reaktion auf Sedation (Gewichtungsfaktor: 0,3)

Score		Definition des Scores
1	Sehr gut	Kopf senkt sich, Reaktionen auf akustische Reize lassen deutlich nach; Anlegen von Fußschellen und Wurfkette ohne Abwehr/Reaktion
2	gut	Bewusstsein gedämpft, Reaktionen auf akustische Reize lassen nach, Wahrnehmung von Manipulationen (z.B. durch Zucken oder Heben des Kopfes)
3	genügend	Manipulationen gerade noch durchführbar (es bedarf großer Ruhe/ Vorsicht)
4	ungenügend, Nachdosierung erforderlich	Manipulationen und Ablegen nicht ohne Nachsedierung möglich
5	Nachdosierung ineffektiv	trotz Nachsedierung Ablegen am Tisch nicht möglich; muss in Aufwachbox erfolgen

Grad der Ataxie (Gewichtungsfaktor: 0,15)

Score		Definition des Scores
1	geringgradig	Halten der Balance unter geringer Unterstützung an Kopf und Schweif möglich
2	mittelgradig	trotz Unterstützung an Kopf und Schweif deutliches Schwanken
3	hochgradig	kaum möglich Beine koordiniert voreinander zu setzen; Gefahr des Sturzes trotz Unterstützung

Einleitungsphase (Gewichtungsfaktor: 0,35)

Score		Definition des Scores
1	ruhig, sanft	knickt ohne Anzeichen von Hektik oder Angst mit Gliedmaßen ein; hängt in Bauchgurten
2	Ängstlich/gespannt	Zeigt durch angespannte Muskulatur, Ohrenspiel oder Bewegungen Angst
3	Exzitationen	Exzitationen an Kopf und Hals
4	Hektisch (strampelt)	Strampelt
5	Panisch (galoppiert)	Versuch der Flucht und wildes um sich schlagen

Exzitationen nach dem Ablegen (Gewichtungsfaktor: 0,15)

	Score	Definition des Scores
1	Ja	Exzitationen an Kopf, Hals und /oder Körper nach dem Ablegen
2	nein	Keine Exzitationen; liegt ruhig

Berechnung des Totalen-Induktionsindex anhand des folgenden Beispiels:

Ein ängstliches Pferd zeigt sich nach der Sedierung genügend sediert und weist eine mittelgradige Ataxie auf. Bei der Einleitungsphase ist es sich wiederum ängstlich und angespannt und zeigt nach dem Ablegen Exzitationen.

1) Anpassung der unterschiedlichen Skalenniveaus auf eine Skalengröße von 1 bis 10

$$\frac{\text{ausgewählter Score} - 1}{\text{Score}_{\text{Max alt}}} \times 9 + 1 = \text{Score}_{\text{Skala 1-10}}$$

Beispiel:

Temperament vor Sedation:

$$\text{ausgewählter Score}^* = 2$$

$$\text{Score}_{\text{Max alt}}^{**} = 5$$

$$\text{Score}_{\text{Skala 1-10}} = \frac{2-1}{5} \times 9 + 1 = 2,8$$

Reaktion auf Sedation:

$$\text{Score}_{\text{Skala 1-10}} = \frac{2-1}{3} \times 9 + 1 = 4$$

Einleitungsphase:

$$\text{Score}_{\text{Skala 1-10}} = \frac{1-1}{2} \times 9 + 1 = 1$$

Exzitationen nach dem Ablegen:

$$\text{Score}_{\text{Skala 1-10}} = \frac{2-1}{5} \times 9 + 1 = 2,8$$

* Ausgewählter Score = bei der Beurteilung der Aufstehphase gewählter Score

** $\text{Score}_{\text{Max alt}}$ = maximaler Scorewert des alten Scoringschemas (z.B. bei „Einleitungsphase“ = 5)

2) Gewichtung des errechneten Scorepunkts von 1) durch Multiplikation mit dem jeweiligen Gewichtungsfaktor:

$$\text{Score}_{\text{Skala 1-10}} \times \text{Gewichtungsfaktor} = \text{Score}_{\text{Skala 1-10 gewichtet}}$$

Beispiel:

$$\text{Temperament vor Sedation: } 2,8 \times 0,05 = 0,14$$

Reaktion auf Sedation:	$4 \times 0,3 = 1,2$
Einleitungsphase:	$1 \times 0,35 = 0,35$
Exzitationen nach dem Ablegen:	$2,8 \times 0,15 = 0,42$

3) Addition der einzelnen gewichteten Scorepunkte

$$\mathbf{Score_{x1} + Score_{x2} + Score_{x3} \dots = Totaler - Induktionsindex}$$

Beispiel: $0,14 + 1,2 + 0,35 + 0,42 = 2,11$

Maximal erreichbarer Totaler-Induktionsindex: **37,1**

Minimal erreichbarer Totaler-Induktionsindex: **5**

XII. DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. H. Gerhards bedanken, der es mir ermöglichte meine Dissertation an seinem Lehrstuhl zu erstellen und der stets ein offenes Ohr sowie hilfreiche Anregungen für mich bereithielt.

Herrn PD Dr. S. Reese danke ich für die Unterstützung bei der Bearbeitung und der Auswertung meiner statistischen Daten.

Für die stets geduldige und großartige Hilfe bei allen technischen Herausforderungen möchte ich mich bei meinem Partner Jonas von Beck bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Freundin Ulrike, die mir durch zahlreiche kritische Ratschläge und Fachgespräche immer wieder hilfreiche Anregungen geben konnte.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren Zuspruch und finanzielle Unterstützung mein Studium und auch diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären.